

Umetni kolčni sklepi z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino

Total hip replacements with metal-on-metal bearings

Ingrid Milošev,^{1,2} Simon Kovač,¹ Matevž Topolovec,¹ Venčeslav Pišot,¹ Rihard Trebše¹

¹ Ortopedska bolnišnica
Valdoltra, Jadranska c.
31, 6280 Ankaran

² Institut »Jožef Stefan«,
Jamova c. 39, 1000
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Ingrid Milošev,
Ortopedska bolnišnica
Valdoltra, Jadranska c. 31,
6280 Ankaran,
e-naslov: ingrid.milosev@
ob-valdoltra.si

Ključne besede:

totalni kolčni sklep,
ortopedija, kovina, obraba

Key words:

total hip replacement,
orthopaedics, metal, wear

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn Supl 2009;
78: 11-35-42

Prispelo: 22. maj 2009,
Sprejeto: 7. avg. 2009

Izvelek

Uvod: Prva generacija umetnih kolčnih sklepov z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino se je začela uporabljati v Angliji že v 60. letih prejšnjega stoletja. Kmalu pa je bila opuščena, saj je bila Charnleyeva proteza veliko uspešnejša. Na podlagi dejstva, da so nekatere proteze prve generacije dosegle skoraj 30-letno preživetje, se je v 90. tih letih pojavilo ponovno zanimanje za kombinacijo kovina-na-kovino. Material druge generacije je zopet zlitina Co-28Cr-6Mo, vendar je kovana in ne lita kot v prvi generaciji. Poleg tega lahko vsebuje več ali manj ogljika.

Značilnosti: Obraba protez *in vivo* z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino je manjša (0,01 mm/leto) v primerjavi s kombinacijo kovina-na-polietilen (0,2 mm/leto). Kovinski obrabni delci so običajno nanometerske velikosti, med 25 in 50 nm, njihovo število pa je približno 100-krat večje kot pri protezah kovina-na-polietilen. Vpliv obrabnih delcev je dvoplasten: lokalni in sistemski. Lokalno opazimo spremembe v obproteznem tkivu, ki nakazujejo preobčutljivostni odziv, sistemsko pa se vpliv kovinskih ionov izkazuje v njihovi povečani koncentraciji v serumu in urinu. Tudi pri protezah kovina-na-kovino opazimo pojav osteolize.

Klinični rezultati: Nekatere proteze iz prve generacije protez kovina-na-kovino so dosegle visoko preživetje. Rezultati za drugo generacijo so trenutno v srednjeročni fazi opazovanja. Odvisno od vrste materiala in dizajna opazamo razlike v delovanju različnih protez. Preživetje se giblje od 80 % po 8 letih do 94 % po 10 letih.

Zaključki: Umetni kolčni sklepi z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino kažejo manjšo obrabo *in vivo* in zmanjšan pojav osteolize v primerjavi s sklopi kovina-na-polietilen. Pojavijo pa se lahko novi problemi, ki so povezani s sistemsko povečano koncentracijo kobalta in kroma in s preobčutljivostjo na kovine.

Abstract

Introduction: The first generation of metal-on-metal bearings were introduced in Great Britain in 1960s. These bearings were abandoned already in early 1970s due to some problems and, primarily, due to a great success of Charnley's prosthesis. Since it was later realized that some of the metal-on-metal prostheses achieved almost 30-year survival, the interest in these bearings was renewed in 1990s. In this second generation the material was again Co-28Cr-6Mo; however, the alloy was wrought and not cast and can contain high or low carbon content.

Characteristics: In vivo wear of metal-on-metal bearings is smaller (0.01 mm/year) compared to metal-on-polyethylene bearings (0.2 mm/year). Metal wear particles are usually nanometer-sized, from 25 to 50 nm, their number is approximately 100 times larger than the number of metal particles formed on metal-on-polyethylene bearings. The effect of particles is twofold: local and systemic. Locally, changes in periprosthetic tissue related to a hypersensitivity-like reaction were noticed. Systemically, increased concentrations of metal ions in serum and urine were observed. Osteolysis was noted

also in the second generation of metal-on-metal bearings.

Clinical results: Some prostheses from the first generation achieved an up to 30-year long survival. The results for the second generation are currently in a mid-term phase. Depending on the type of material and design, differences in clinical performance are ob-

served. Survivals between 80% at 8 years and up to 94% at 10 years were reported.

Conclusions: Total hip replacements with metal-on-metal bearings show smaller wear and incidence of osteolysis compared to metal-on-polyethylene bearings. New problems may appear, however, related to a systemic increase of cobalt and chromium and a hypersensitivity to metals.

Razvoj obremenilnih sklopov kovina-na-kovino

Ena od možnih kombinacij obremenilnega sklopa umetnega kolčnega sklepa je t. i. kombinacija kovina-na-kovino, ki vključuje kovinsko stegneno glavico, ki je v stiku s ponvico s kovinskim vložkom (Slika 1). Kombinacija kovina-na-kovino ima dolgo zgodovino. Prvi tovrstni obremenilni sklop je bil narejen iz nerjavečega jekla in vstavljen že leta 1938.¹ Zaradi ne dovolj natančnih dimenzijskih toleranc med stegneno glavico in ponvico ter sorazmerno slabe obrabne obstojnosti so to kombinacijo opustili. V 60. letih prejšnjega stoletja sta Ring in McKee-Farrar vpeljala t. i. prvo generacijo kolčnih protez s kovinskim obremenilnim sklopom, izdelanim iz zlitine CoCr. Te proteze niso vsebovale polietilenskih delov, ampak so bile v celoti izdelane iz kovine. Približno v istem času se je začela tudi uporaba protez z obremenilnim sklopom kovina-na-polietilen, pri katerih je kovinska stegnena glavica v stiku s polietilensko acetabularno ponvico. Rezultati slednjih protez so zasenčili rezultate protez s kombinacijo kovina-na-kovino. Poleg tega so se že od samega začetka uporabe protez kovina-na-kovino pojavljale razprave o rakotvornosti, preobčutljivosti na kovino, povečanem pritisku na obprotetični del kosti, o visokem odstotku vnetja in o velikem trenju. Slednje so pripisovali ekvatorialnemu stiku ponvice z glavico zaradi nezadostne zračnosti, sferičnosti in v določenih primerih tudi spremenjene prožnosti materiala pod vplivom delujoče sile.² V 70. letih je velik uspeh Charnleyeve proteze povzročil dokončno opustitev obremenilnega sklopa kovina-na-kovino. Dejansko so bile težave, ki so nastopile z uporabo prvih protez s kovinskim obremenilnim sklo-

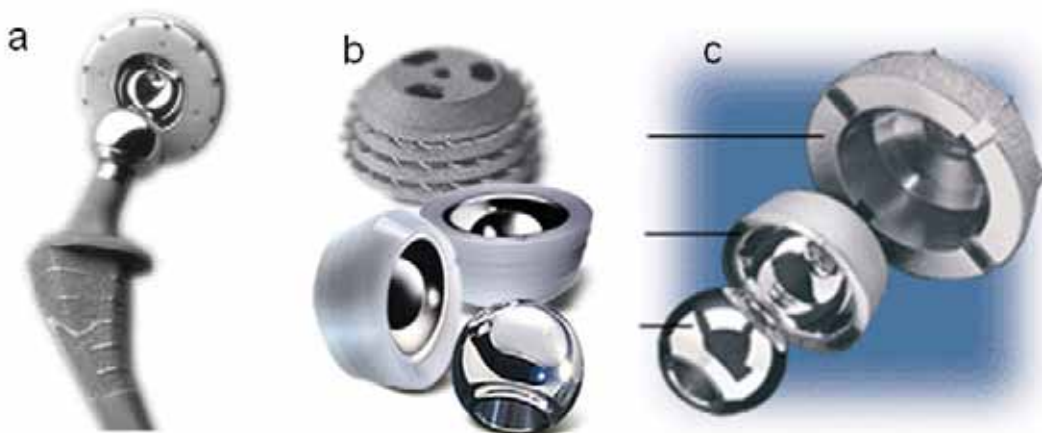
pom, posledica več dejavnikov, niso se pa toliko razlikovale od že znanih slabosti pri protezah z drugačnimi obremenilnimi sklopi.³

Zaradi odsotnosti osteolize pri bolnikih, pri katerih so proteze kovina-na-kovino prve generacije dosegle skoraj 30-letno preživetje, se je začel razvoj druge generacije tovrstnih protez. Leta 1988 so izdelali kolčni sklep z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino druge generacije, ki je bil iz kovane zlitine kobalt-krom-molibden (Co-28Cr-6Mo).⁴ Namen je bil izogniti se nastanku polietilenskih delcev in posledično dolgoročno izboljšati klinične rezultate v primerjavi s konvencionalnimi kolčnimi umetnimi sklepi z obremenilnim sklopom kovina-na-polietilen.⁴ Sodobna uporaba obremenilnih sklopov kovina-na-kovino druge generacije je dosegla sprejemljive klinične rezultate z majhno obrabo.⁵⁻⁸ Dodatna prednost teh obremenilnih sklopov je odsotnost zlomov, kar se lahko zgodi pri kombinaciji keramika-na-keramiko.

Pri proizvodnji obremenilnega sklopa kovina-na-kovino se uporabljata dva tipa zlitin Co-28Cr-6Mo. Njunjo sestavo opredeljujejo standardi ASTM F799 in 1537 ter ISO 5832-12. Razlikujeta se v vsebnosti ogljika. Zlitina z visoko koncentracijo ogljika vsebuje več kot 0,2 utežnega % ogljika, zlitina z nizko vsebnostjo ogljika vsebuje manj kot 0,07 utežnega % ogljika. Proizvajalci so privzeli različne načine proizvodnje kolčnih protez, vključno z izdelavo odlitkov, s kovanjem, toplotno obdelavo in kaljenjem. Liti ali kovani material je obdelan na različne načine, da bi dosegli želeno porazdelitev ogljika v zlitini.

Večina proizvajalcev uporablja kombinacijo materiala po načelu podobno-na-podobno. Razen pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino, ki vsebujejo nizko koncentracijo ogljika, in tistih z različno vsebnostjo ogljika se zdi,

Slika 1: Primeri umetnih kolčnih sklepov z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino. Kovinska stegnjenična glavica je vstavljena v kovinski vložek v notranjem delu medenične ponvice. (a) www.zimmer.com, (b) www.plusorthopedics.com, (c) www.biomet.com.



da so klinični rezultati kovinskega obremenilnega sklopa druge generacije dobri.⁹ Zadnja novost na trgu je obremenilni sklop kovina-na-kovino z visoko vsebnostjo ogljika, vendar z različno trdoto glavice in ponvice.¹⁰

Obraba in obrabni delci pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino

Slika 2: Primer značilne abrazijske obrabe na odstranjeni glavici umetnega kolčnega sklepa z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino. Posnetek je bil narejen z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM), povečava 2,000-krat.

Stopnja linearne obrabe Metasulovih obremenilnih sklopov je po 5,5 letih *in situ* znašala od 2 do 5 $\mu\text{m}/\text{leto}$.^{11,12} V okviru največje serije, ki je obsegala 608 posameznikov z vstavljenimi Metasulovimi kovinskimi sklopi, je stopnja obrabe znašala 6,2 $\mu\text{m}/\text{leto}$.¹³ Podobni rezultati so bili objavljeni tudi za kolčne proteze s kovinskim sklopom Sikomet, ki ima nizko vsebnost ogljika: 7,6

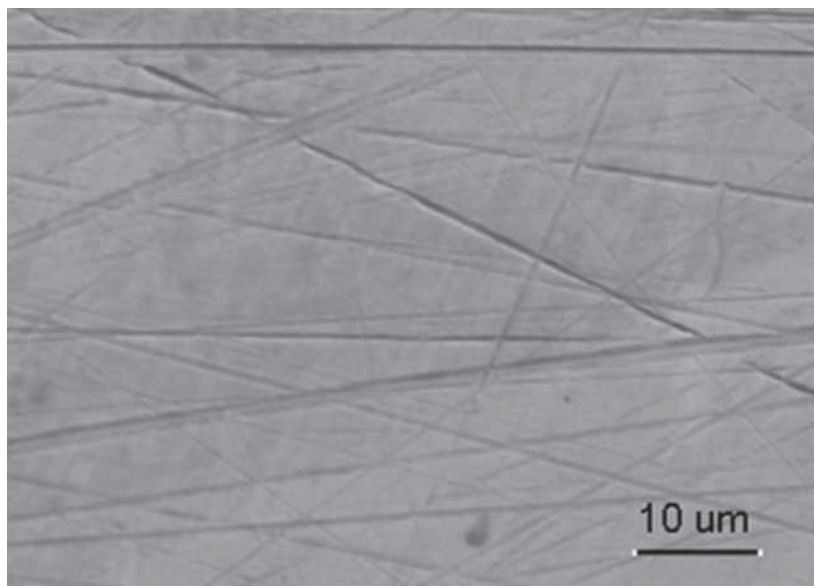
$\mu\text{m}/\text{leto}$ pri dvaindvajsetih posameznikih s povprečnim časom *in situ* 32 mesecev¹⁴ in 6,8 $\mu\text{m}/\text{leto}$ pri šestih posameznikih s povprečnim časom *in situ* 4,8 let.¹⁵ Objavljeni podatki potrjujejo, da je stopnja obrabe pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino mnogo manjša kot pri konvencionalnih protezah kovina-na-polietilen, pri katerih znaša od 50 do 250 $\mu\text{m}/\text{leto}$.¹³

In vitro študije kažejo, da je obraba večja pri zlitinah z nižjo vsebnostjo ogljika.¹⁶⁻¹⁸ Tipični način obrabe pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino je abrazija, ki se kaže kot številne plitve praske na obrabnih površinah (Slika 2).¹⁵ Opažamo tudi triplastno obrabo in tudi druge načine obrabe.¹⁵

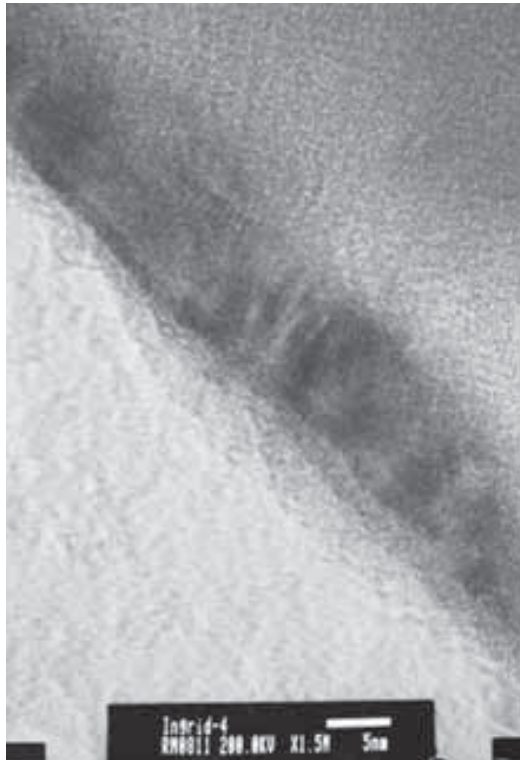
Obrabni delci so okrogli ali nepravilnih oblik, veliki med 25 in 50 nm.¹⁶ V našem laboratoriju se ukvarjamo tudi z izolacijo obrabnih delcev iz obproteznega tkiva. Primer kovinskega delca je podan na Sliki 3. Zaradi manjše velikosti obrabnih delcev je celotno število delcev v primerjavi s kovinsko-polietilenskim sklopom večje. Število nastalih delcev naj bi bilo po ocenah tudi do 100-krat večje.¹⁶ Med obremenilnimi sklopi z veliko ali majhno vsebnostjo ogljika ni nobene razlike glede velikosti in oblike obrabnih kovinskih delcev.¹⁸ Po drugi strani pa večja obraba zlitin z majhno vsebnostjo ogljika nakazuje večje število obrabnih delcev.

Osteoliza pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino

Osteoliza ni specifična samo za obremenilne sklope kovina-na-polietilen, ampak je



Slika 3: Nanometrski obrabni delec zlitine CoCr, izoliran iz tkiva ob protezi z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino. Posnetek je narejen s transmissijskim elektronskim mikroskopom (TEM), povečava 1.500.000-krat. Sestavo delca smo potrdili s kemijsko analizo (EDS).l. Milošev, M Remškar, J. Biomed Mater Res, 2009; 91 A: 1100-10.



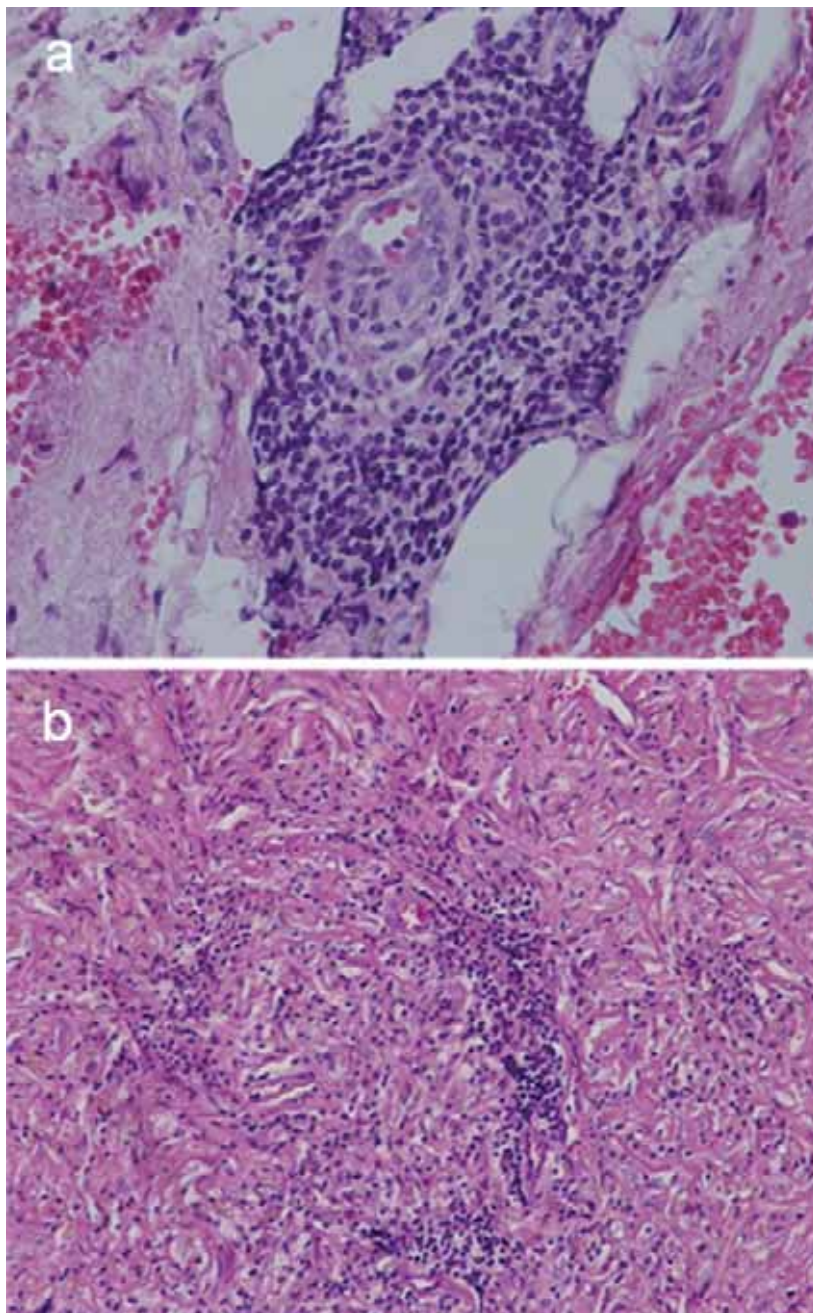
bila zabeležena tudi pri sklopih kovina-na-kovino. Okrog slabo delujočega vsadka so lahko vidne radiolucentne linije in tudi osteoliza.^{15,19-21} Od petindvajsetih kolčnih sklepov, ki so bili zamenjani zaradi aseptičnega omajanja in/ali bolečine, je bila osteoliza ob vsadku opažena v 16 primerih.¹⁵ Nedavno so bili objavljeni podatki o zgodnji osteolizi pri obremenilnem sklopu Ultima (glava ima visoko, ponvica pa nizko vsebnost ogljika), ki sodi v drugo generacijo protez kovina-na-kovino.²² Po kratkem sledenju, ki je trajalo 24 mesecev, so pri 10 od 169 kolčnih protez ugotovili osteolitične spremembe, lokalizirane v področju velikega trohantra. Nasprotno pa pri 96 protezah s sklopom Metasul kovina-na-kovino, ki ima visoko vsebnost ogljika, ni bilo zabeleženih osteoliz v 5- do 11-letnem pooperativnem obdobju.²³ Podobno dobre rezultate so objavili tudi drugi avtorji.^{24,25} Nedavno sta Carr in DeSteiger objavila tri primere femoralne osteolize tudi v povezavi z obremenilnim sklopom Metasul.²⁶ Zaznala sta značilne klinične in histološke najdbe, bolečino in perivaskularni limfocitni infiltrat psevdokapsule.

Biološki odgovor na obrabne delce pri obremenilnih sklopih kovina-na-kovino

Sproščanje kovinskih delcev v obprotečno tkivo ima lokalne in sistemske učinke. Lokalni učinki kovinskih obrabnih delcev lahko povzročijo omajanje vsadka ali pripelejo do stanja, ko je potrebno vsadek odstraniti zaradi bolečin brez jasnega vzroka za težave.^{15,19,21} Obprotečno tkivo ob bolečem vsadku ima histološke značilnosti (Slika 4), ki so podobne kot pri preobčutljivostni reakciji tipa IV, zato prevladuje mnenje, da je preobčutljivost na kovino možen vzrok neuspeha oz. zavrnitve vsadka z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino. Opisujejo tudi pozitivno povezavo med zvišano limfocitno reaktivnostjo in ravniyo kroma in kobalta v serumu.²⁷ Čeprav so redki in manj intenzivni, pa so ulceracije, limfocitna infiltracija in perivaskularni limfocitni infiltrati včasih prisotni tudi v tkivu ob vsadkih z obremenilnim sklopom kovina-na-polietilen.^{15,19,28,29} Še vedno ni jasno, ali je vzrok omajanja proteze preobčutljivost za kovine ali pa je omajanje posledica interakcije med kovinskimi obrabnimi delci in obproteznim tkivom. Lintner s sod. meni, da pri izbranem, majhnem številu bolnikov s specifično predispozicijo posamezni elementi zlitine Co-Cr-Mo lahko pričnejo proces, ki izzove imunski mehanizem, ta pa posledično vodi k omajanju vsadka in povzroča bolečino.³⁰ Najverjetnejši kandidat za preobčutljivost je kobalt. V primerjavi z ostalo populacijo je incidenca kožnih alergijskih reakcij pri bolnikih, ki imajo protezo z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino, večja tudi do 50 %.²⁷

Kovinski delci imajo tudi citotoksični učinek in lahko povzročijo smrt celic ter pospešijo apoptozo.³¹ V periferni krvi bolnikov z vgrajenimi protezami kovina-na-kovino so bile opažene kromosomske anomalije: aneuploidije in translokacije, kar povezujejo z zvišanimi koncentracijami kobalta in kroma v krvi.³²

Incidenca rakavih bolezni pri protezah z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino ni večja kot pri protezah kovina-na-polietilen.³³ Dolgotrajna izpostavitve kromovim in kobaltovim ionom, ki se sproščajo s površine vsadka,



Slika 4: Histološka slika obproteznega tkiva proteze z obremenilnim sklopom kovina-na-kovino kaže značilno perivaskularno in difuzno razporeditev limfocitov.

ni pokazala posebnih zdravstvenih tveganj.³³ Na drugi strani pa potencialno povečanega tveganja nizkoincidenčnega raka nikoli niso izključili, saj so potrebne večje študije.

Povišane vrednosti kovin v serumu pri bolnikih z vgrajenim obremenilnim sklopom kovina-na-kovino

Obremenilni sklop kovina-na-kovino se je pri kolčni artroplastiki pojavil z namenom, da bi se izognili obrabi polietilena in posledično osteolizi, povzročeni zaradi obrabnih delcev. Po drugi strani pa vstavev obremenilnega sklopa kovina-na-kovino povzroči zvišanje koncentracije kovin v serumu, eritrocitih oz. krvi in urinu.

Brodner s sod.³⁴ je poročal o srednji vrednosti kobalta 0,7 µg/L v serumu po 5 letih, Savarino s sod.³⁵ je izmeril srednjo vrednost 0,80 µg/L kobalta in 0,99 µg/L kroma za protezo Metasul po povprečno 4,3 letih. Migaud s sod. je poročal o povprečni vrednosti kobalta v serumu 2,3 µg/L 5,1 let po operaciji.³⁶ Retrospektivna skupina bolnikov z obremenilnim sklopom Sikomet je pokazala 3-kratno povišanje kobalta in 4,4-kratno zvišanje kroma v serumu v primerjavi s kontrolno skupino.³⁷

Trenutno objavljajo študije z daljšim sledenjem bolnikov. Pri 10-letnem sledenju bolnikov sta kobalt in krom značilno višja pri tistih, ki imajo proteze kovina-na-kovino, kot pa pri tistih s protezami keramika-na-keramiko,³⁸ kovina-na-polietilen^{40,41} in keramika-na-polietilen.⁴¹ Vrednosti koncentracije ionov v serumu po dolgem sledenju se zmanjšujejo v primerjavi s srednjeročnimi rezultati.³⁸ Nasprotno se v študiji Gröbblä s sod. serumske vrednosti kovine niso bistveno spremenile po srednjeročnem sledenju v primerjavi s kratkoročnimi rezultati.³⁹ Po odstranitvi proteze so se zvišane serumske vrednosti kovin le počasi zmanjševale.^{37,42}

Klinični učinki in preživetje obremenilnega sklopa kovina-na-kovino

Klinični učinki in preživetje obremenilnega sklopa kovina-na-kovino

Najdaljše študije sledenja umetnih kolčnih sklepov z obremenilnim sklepov kovina-na-kovino druge generacije poročajo o preživetju, ki se giblje od 94 % do 100 % s povprečnim sledenjem 10,8 let.²¹ Večina objavljenih študij se nanaša na obremenilni kovinski sklop Metasul v kombinaciji z različnimi ponvicami.⁴³⁻⁴⁷ Objavljeni so bili tudi rezultati za kovinske sklope Ultima,⁴⁸ Biomet⁴⁹ in Sikomet.^{15,50} Večina teh serij je bila sorazmerno majhna s kratkim^{43,47} do srednje dolgim sledenjem.^{15,44,45,46,50} Rezultati, objavljeni za zadnje tri vrste protez, se niso bistveno razlikovali, razen objave Böscha in Legensteina,⁴⁹ ki podaja katastro-

falne rezultate za obremenilni sklop Biomet z nizko vsebnostjo ogljika z 20 % revizij po 8,2 letih. Neposredno cementiranje polietilenske ponvice Metasul je bilo povezano z napredovanjem acetabularnih radiolucentnih linij in zgodnjo revizijo.⁴⁷

Zaključek

Umetni kolčni sklepi z obremenilnom sklopom kovina-na-kovino kažejo manjšo obrabo *in vivo* in zmanjšan pojav osteolize v primerjavi s sklopi kovina-na-polietilen. Pojavijo pa se lahko novi problemi, ki so povezani s sistemsko povečano koncentracijo kobalta in kroma in s preobčutljivostjo na kovine.

Literatura

1. Cuckler JM. The rationale for metal-on-metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 2005; 441: 132-6.
2. Walker PS, Gold BL. The tribology (friction, lubrication and wear) of all-metal artificial hip joints. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329 Suppl: S4-10.
3. Amstutz HC, Grigoris P. Metal on metal bearings in hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329 Suppl: S11-34.
4. Weber BG. Metal-metal THR: Back to the future. *Z Orthop*, 1992; 130: 306-9.
5. Howie DW, McCalden RW, Nawana NS, Costi K, Percy MJ, Subramanian C. The long-term wear of retrieved McKee-Farrar metal-on-metal total hip prostheses. *J Arthroplasty* 2005; 20: 350-7.
6. Brown SR, Davies WA, DeHeer DH, Swanson AB. Long-term survival of McKee-Farrar total hip prostheses. *Clin Orthop Rel Res* 2002; 402: 157-63.
7. Jacobsson SA, Djerf K, Wahlstrom O. Twenty-year results of McKee-Farrar versus Charnley prosthesis. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329 Suppl: S60-8.
8. Zahiri CA, Schmalzried TP, Ebrahimzadeh E, Szuszczewicz ES, Salib D, Kim C, Amstutz HC. Lessons learned from loosening of the McKee-Farrar metal-on-metal total hip replacement. *J Arthroplasty* 1999;14: 326-32.
9. Konttinen YT, Milošev I, Trešše T, Rantanen P, Linden R, Tiainen V-M, Virtanen S. V: P. Ravell, ed. *Joint Replacement Technology* (Woodhead Publishing). Cambridge, England, Metals for joint replacements, 115-62.
10. Barnes CL, DeBoer D, Corpe RS, Nambu S, Carroll M, Timmerman I. Wear performance of large-diameter differential-hardness hip bearings. *J Arthroplasty* 2008; 23: Suppl 1, 56-60.
11. Schmidt M, Weber H, Schön R. Cobalt chromium molybdenum metal combination for modular hip prostheses. *Clin Orthop Rel Res* 1996;329 Suppl: S35-47.
12. Campbell P, McKellop H, Alim R, Mirra J, Nutt S, Dorr L, Amstutz HC. Metal-on-metal hip replacements: Wear performance and cellular response to wear particles. In: Disegi JA, Kennedy RL, Pilliar R, editors. *Cobalt-based alloys for biomedical applications*. 1999, ASTM STP 1365, West Conshohocken, PA.
13. Rieker BR, Schön R, Köttig P. Development and validation of second-generation metal-on-metal bearings. *J Arthroplasty* 2004; 19, Suppl. 3: 5-11.
14. Reinisch G, Judman KP, Lhotka C, Lintner F, Zweymüller KA. Retrieval study of uncemented metal-metal hip prostheses revised for early loosening. *Biomaterials* 2003; 24: 1081-91.
15. Milosev I, Trebse R, Kovac S, Cör A, Pisot V. Survivorship and retrieval analysis of Sikomet metal-on-metal total hip replacements at a mean of seven years. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-A, 1173-82.
16. Firkins PJ, Tipper JL, Saadatzaheh MR, Ingham E, Stone MH, Farrar R, Fisher J. Quantitative analysis of wear and wear debris from metal-on-metal hip prostheses tested in a physiological hip joint simulator. *Bio-Med Mater Engin* 2001; 11: 143-57.
17. St. John KR, Zardiackas LD, Poggie RA. Wear evaluation of cobalt-chromium alloy for use in a metal-on-metal hip prosthesis. *J Biomed Mater Res* 2004; 68-B: 1-8.
18. Kinbrum A, Unsworth A. The wear of high-carbon metal-on-metal bearings after different heat treatments. *Proc Inst Mech Eng*, 2008; 222. Part H: 887-95.
19. Willert H-G, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, Lohmann, CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 28-36.
20. Kim SY, Kyung HS, Ihn JC, Cho MR, Koo KH, Kim CY. Cementless Metasul metal-on-metal total hip arthroplasty in patients less than fifty years old. *J Bone Joint Surg* 2004; 87-A: 2475-81.
21. Eswaramoorthy V, Moonot P, Kalairajah Y, Biant LC, Field RE. The Metasul metal-on-metal articulation in primary total hip replacement: clinical and radiological results at ten years. *J Bone Joint Surg* 2008; 90-B: 1278-83.
22. Park Y-S, Moon Y-W, Lim S-J, Yang J-M, Ahn G, Choi A-l. Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 1515-21.
23. Dorr LD, Wan Z, Sirianni LE, Boutary M, Chandran S. Fixation and osteolysis with Metasul metal-on-metal articulation. *J Arthroplasty* 2004; 19: 951-5.
24. Delaunay CP. Metal-on-metal bearings in cementless primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19 Suppl 3: 35-40.

25. Migaud H, Jobin A, Chantelot C, Giraud F, Laffargue P, Duquenois A. Cementless metal-on-metal hip arthroplasty in patients less than 50 years of age: Comparison with a matched control group using ceramic-on-polyethylene after a minimum 5-year follow up. *J Arthroplasty* 2004; 19 Suppl 3: 23-8.
26. Carr AM, DeSteiger R. Osteolysis in patients with a metal-on-metal hip arthroplasty. *ANZ J Surg* 2008; 78: 144-7.
27. Hallab NJ, Anderson S, Caicedo M, Skipor A, Campbell P, Jacobs JJ. Immune responses correlate with serum-metal in metal on metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19 Suppl 3: 88-93.
28. Davies AP, Willert HG, Campbell PA, Learmonth ID, Case CP. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 19-27.
29. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Lohmann C. Histopathological changes around metal/metal joints indicate delayed type hypersensitivity. Primary results of 14 cases. *Osteologie* 2000; 9: 2-16.
30. Lintner F, Böhm G, Huber M, Zweymüller K. Synovial tissue following revision total hip replacement with metal-on-metal joints. Histologic, immunohistologic, morphometric and bacteriologic evaluation. *Osteologie* 2003; 12: 233-46.
31. Granchi D, Ciapetti G, Savarino L, Cavedagna D, Donati ME, Pizzoferrato A. Assessment of metal extract toxicity on human lymphocytes cultured *in vitro*. *J Biomed Mater Res* 1996; 31: 183-91.
32. Ladon D, Doherty A, Newson R, Turner J, Bhamra M, Case PC. Changes in metal levels and chromosome aberrations in peripheral blood of patients after metal on metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19 Suppl 3: 78-83.
33. Tharani R F, Dorey J, Schmalzried TP. The risk of cancer following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A: 774-80.
34. Brodner W, Bitzan P, Meisinger V, Kaider A, Gottsauner-Wolf F, Kotz R. Serum cobalt levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A: 2168-73.
35. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, Cenni E, Greco M, Rotini R, Veronesi CA, Baldini N, Giunti A. Ion release in stable hip arthroplasties using metal-on-metal articulating surfaces: A comparison between short- and medium-term results. *J Biomed Mater Res* 2003; 66-A: 450-6.
36. Migaud H, Jobin A, Laffargue P, Giraud F, Duquenois A. Cementless hip replacements using metal on metal in patients less than fifty years old. A minimum 5-year follow-up study. In: Proceedings of the 2nd International Conference on Metal-Metal Hip Prostheses: Past Performance and Future Directions, Montreal, 2003.
37. Milošev I, Pišot V, Campbell P. Serum levels of cobalt and chromium in patients with Sikomet metal-metal total hip replacements. *J Orthop Res* 2005; 23: 526-35.
38. Savarino L, Padovani G, Ferretti M, Greco M, Cenni E, Perrone G, Greco F, Baldini N, Giunti A. Serum ion levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip arthroplasty: 8-year minimum follow-up. *J Orthop Res* 2008; 26: 1569-76.
39. Gröbl A, Marker M, Brodner W, Giurea A, Heinze G, Meisinger V, Zehetgruber H, Kotz R. Long-term follow-up of metal-on-metal total hip replacement. *J Orthop Res* 2007; 25: 841-8.
40. Dahlstrand H, Stark A, Anissian L, Hailer NP. Increase in serum concentrations of cobalt, chromium, nickel, and manganese 2 years after metal-on-metal alloarthroplasty of the hip compared with metal-on-polyethylene arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009; 24: 837-45.
41. Rasquinha VJ, Ranawat CS, Weiskopf J, Rodriguez JA, Skipor AK, Jacobs JJ. Serum metal levels and bearing surfaces in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21 Suppl 2: 47-52.
42. Maezawa K, Nozawa M, Matsuda K, Sugimoto M, Shitoto K, Kurosawa H. Serum chromium levels before and after revision surgery for aseptic loosening of the acetabular component in modern metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2009; 24: 549-53.
43. Weber BG. Experience with the Metasul total hip bearing system. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329S: S69-77.
44. Dorr LD, Wan Z, Longjohn DB, Dubois B, Murken R. Total hip arthroplasty with use of the Metasul metal-on-metal articulation: Four to seven-year results. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-A: 789-98.
45. Jessen N, Nickel A, Schikora K, Büttner-Janz K. Metal on metal – a new (old) hip bearing system in clinical evaluation. Prospective 7-year follow-up study. *Orthopädie* 2004; 33: 594-602.
46. Sharma S, Vassan U, Bhargava MS. Metal-on-metal total hip joint replacement: a minimum follow-up of five years. *Hip International* 2007; 17: 70-7.
47. Nich C, Rampai V, Vandenbussche E, Augereau B. Metal-metal-backed polyethylene cemented hip arthroplasty: med-term results. *R chir orthop* 2006; 92: 118-24.
48. Lombardi AV, Mallory TH, Cuckler JM, Williams J, Berend KR, Smith TM. Mid-term results of a polyethylene-free metal-on-metal articulation. *J Arthroplasty* 2004; 19 Suppl 2: 42-7.
49. Bösch P, Legenstein R. Haartpaarung: Plus and Minus der Metall-Metall-Paarung. *Orthopädie* 2004; 5: 16-9.
50. Korovessis P, Petsinis G, Repanti M, Repantis T. Metallosis after contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty. Five to nine-year follow-up *J Bone Joint Surg* 2006; 88-A: 1183-91.