

Addendum 1) til referenceprogrammet: ”Total hoftealloplastik, et referenceprogram, 2006”

Metal-on-metal resurfacing total hoftealloplastik

Ole Ovesen, Søren Solgaard, Per Kjærsgaard-Andersen, Søren Overgaard

Introduktion

Sundhedsstyrelsens Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering udsendte i 2006 et kommenteret varsel om Hip Resurfacing. Budskabet var at Resurfacing Total Hoftealloplastik (RTHA) kun burde foretages som led i protokollerede forsøg efter anmeldelse til det videnskabetiske komitesystem. Produktionen af RTHA har efterfølgende ligget på omkring 200 i 2006 og 2007 (Årsrapport Dansk Hoftealloplastik Register 2007 og 2008). Med den nye specialevejledning for ortopædisk kirurgi fra november 2008 er RTHA hovedfunktion med formuleringen ” som dog bør samles på færre steder på hovedfunktionsniveau”. Efterfølgende har Sundhedsstyrelsen via DOS bedt DSHK om at udarbejde retningslinjer for anvendelse af RTHA. DOS har besluttet at der udarbejdes et addendum til det eksisterende referenceprogram.

Baggrund

Dette addendum omhandler Metal on Metal (MoM) RTHA karakteriseret ved komponenter fremstillet af en Cobolt-Chrom legering med såkaldt højt Carbon indhold og hvor der anvendes ucementeret teknik til acetabulum og cementeret teknik til femur. MoM RTHA kan tænkes at rumme visse fordele sammenlignet med traditionel total hoftealloplastik (THA). Proximale femur bevares intakt, stress overføres mere naturligt, metal-metal artikulation med stor caput diameter er associeret med lavt slid og stor stabilitet. Revision af MoM RTHA er væsentlig lettere end traditionel THA. Selv om de MoM RTHA der aktuelt er på markedet alle ligner hinanden er der mindre, men dog forskelle mht proteseoverflade, design/geometri, tilhørende instrumentarium og den anbefalede præpareringsteknik

Patient selektion

Hovedindikationen for MoM RTHA er primær artrose. Hofteled med svær deformitet, eks følgetilstand efter hofteledelse i barnealderen, må anses for at udgøre en kontraindikation. Der findes ganske vist publikationer omhandlende små serier med MoM RTHA i forbindelse Mb Calvé-Legg Perthes, dysplasi og epifysiolyse (1-2). Behandlingen må her siges at være eksperimentel. Der er flere årsager hertil. Der kan være problemer med at forankre en ucementeret acetabular komponent uden supplerende skruefiksatoren i tilfælde af primær og sekundær acetabular dysplasi. Et svært deformt caput kan være umulig at præparere uden at notche og endelig tillader teknikken ikke korrektion af benlængde, version og offset i nævneværdig grad. Selv mindre udtalte deformiteter kan gøre MoM RTHA mindre egnet: en ”head-neck ratio” mindre end 1.2, en collum længde mindre end 2 cm og en CCD vinkel under 120° anses for forhold der er suboptimale i relation til RTHA (3) III.

Flere forfattere har forsøgt at opstille præoperative kriterier mhp at prognosticere outcome efter RTHA. ”The Surface Arthroplasty Risk Index” (SARI), indeholdende tidligere kirurgi, aktivitet, vægt og caput cyster, har været anvendt af flere forfattere (4-7). Et lidt simplere system omhandlende, knoglekvalitet, geometri, biomekanik og knogledefekter i caput har også været anvendt (3). Ingen af systemerne er dog validerede i prospektive studier og synes overvejende baseret på teoretiske overvejelser (8). Regulær fedme med BMI > 35 anses for at være en relativ kontraindikation og argumenterne har været rent operationstekniske betinget af vanskeligheder med at få ordentlig overblik og dermed større risiko for fejlplacering af komponenter og notching (9). Nyere undersøgelser, hvor man har set på proteseoverlevelse, har dog ikke kunnet bekræfte dette – snarere tværtimod. Forfatterne har forklaret dette med et lavere aktivitetsniveau hos de fede, generel anvendelse af store komponenter og en øget bone mass index hos disse patienter (10).

Learningcurve

Isættelse af RTHA vil, selv hos erfarne alloplastikkirurger, have en learning curve og det har vist sig at den nok er længere end kirurger i almindelighed regner med. I et arbejde omfattende godt 1000 MoM RTHA sammenlignede man forekomsten af collum femoris fraktur i en tidlig kohorte med en senere og det viste sig at forekomsten af collum femoris fraktur faldt fra 7,2% til 0,8% (20) III. I et andet studie fandtes noget lignende, idet man havde 5% revisioner i de første 100 operationer, 2% i de næste hundrede og 1% revisioner i de sidste hundrede (21) III. I et engelsk/australsk arbejde vurderede man learning curve prospektivt hos 4 trænedede alloplastik kirurger. Man vurderede femurkomponentens postoperative placering og sammenlignede med den planlagte. Det viste sig at der krævedes 4 gange så mange operationer som kirurgerne havde vurderet, idet der skulle ca. 60 operationer til før femurkomponenten fandtes indenfor $\pm 5^\circ$ af det forventede (22) IIb

Resultater efter RTHA

Der foreligger endnu ikke et eneste publiceret arbejde, hvor man har sammenlignet MoM RTHA og en traditionel (metal-on-polyethylene) THA i et prospektivt randomiseret design, og vurderet specifikke outcome variable. To publikationer, baseret på det samme materiale, har i et prospektivt randomiseret design sammenlignet RTHA og THA. Artikulationen i THA kontrolgruppen var dog en 28 mm metal-on-metal artikulation. De væsentligste konklusioner var at aktivitetsniveauet efter et år var significant højere i RTHA gruppen og at anatomien i proksimale femur blev genskabt mere præcist i RTHA gruppen (11-12) Ib. Et nyere prospektivt randomiseret studie tyder dog på at forskellen i aktivitetsniveau ikke er betinget af protese koncept, men nok i højere grad caput diameteren idet der ikke fandtes forskel i kliniske outcome scores (herunder aktivitet bedømt med UCLA) ved sammenligning af RTHA og Large Diameter Head THA (13) Ib.

Proteseoverlevelse af RTHA har vist lovende resultater med 94% - 99% overlevelse efter 4-5 år. Disse resultater stammer imidlertid fra designcentre (4,14-15) III. Fra andre centre rapporteres dårligere resultater med 94% proteseoverlevelse efter henholdsvis knap 3 år og 6 år gennemsnitlig follow-up(16-17) III. Tidlig revision (≤ 3 år) er samlet set lidt højere for MoM RTHA (2,8%) end for THA (2,0%) idet forskellen bliver mere udtalt

med stigende patient alder (18). III. I det Australske National Joint Replacement Registry er der i seneste rapport fra 2008 registreret godt 30.000 RTHA (19). Det fremgår heraf at alder, køn og femur komponent størrelse er vigtige uafhængige variable med betydning for proteseoverlevelsen (19) IIb. En alder over 75 år medfører en ca 3 gange større risiko for revision indenfor 6 år end en alder under 65 år (19) IIb. Kvinder har, ligeledes efter 6 år, 3 gange så høj risiko for revision end mænd (19) IIb. En femur komponent størrelse under 44mm har en ca 6 gange så høj risiko for revision, sammenlignet med en komponent størrelse på 55mm eller over set samlet for begge køn (19) IIb. Dette forhold slår kraftigst igennem for kvinder, hvor en femurkomponent under 50mm, sammenlignet med en komponent på 50mm eller over, øger risikoen med en faktor 3,7. For mænd øges den tilsvarende risiko med en faktor 2,6. (19) IIb. Med hensyn til kliniske resultater foreligger der foreløbig kun studier hvor man retrospektivt har forsøgt at matche grupper med MoM RTHA og metal-on-polyethylene (MoP) THA. På kort sigt ser det ikke ud til der er forskel bedømt på forbedring i HHS, komplikationer eller revisionsrate. Flere studier har, i lighed med ovennævnte prospektive studier, fundet at patienter med MoM RTHA har en højere aktivitets score (17,20) III.

Komplikationer efter RTHA

Collum femoris fraktur er den hyppigste komplikation efter MoM RTHA og optræder tidligt i forløbet hos 1-2% (18,23) III. Såvel tekniske fejl (notching og dårligt alignment af femur komponenten) som patient relaterede forhold (høj alder, kvindeligt køn og nedsat knogle mineral tæthed) optræder som årsag (24). Aseptisk løsning af femurkomponenten er den næst hyppigste revisionsårsag (19) IIb. Mekanismen er uafklaret og foreløbig er der kun peget på en mulig sammenhæng med cement-penetration i caput femoris (25). I et eksperimentelt studie fandt man, ved sammenligning af 5 hyppigt anvendte RTHA, at cement penetrationen varierede med op til en faktor 8 (26) III

På trods af at de fleste RTHA isættes via bagre adgang, og blodforsyningen til caput derfor ofte afbrydes delvist eller totalt, er avascular caput nekrose ikke en hyppig selvstændig årsag til failure. I et "retrieval study" fandt man, at avaskulær caput femoris nekrose var årsag til revision i 7 af 98 analyserede præparater. I 5 af disse tilfælde var resultatet en sent optrædende collum femoris fraktur (25) III

Revision af acetabular komponenten synes hovedsagligt at være relateret til fejlplacering medførende impingement, edge loading, excessiv wear og sublaxation (25). Luxationer forekommer sjældent og er angivet til 0 – 0,75% (4,14, 27) III. Klik og knirken er i et enkelt studie beskrevet at optræde hos 23%, dog oftest forbigående og uden ledsagende ubehag (27) III

Frigørelse af metalpartikler og metal ioner.

Emnet er komplekst og mange forhold endnu uafklarede.

MoM RTHA udviser meget lavt slid og angives for hele artikulationen at være mindst 20 gange mindre end for MoP artikulationer (28) III. De genererede partikler er meget små, med en gennemsnitlig størrelse på 80 nm (28) III. Antallet af partikler der dannes er

derfor meget stor og antages at være ca 500 gange større end ved MoP THA pr år (28) III. De frigivne metal partikler medfører significant forhøjede værdier af Co- og Cr-ioner i serum, erythrocytter og urin sammenlignet med MoP THA artikulation (28-29) III. Det ser ud til at koncentrationen i serum topper efter henholdsvis ca 6 og 9 måneder for Co og Cr. Herefter falder ion koncentrationerne og fortsætter med at falde 2 år efter isættelsen (30) III. På trods af de forhøjede værdier af Co og Cr har man i ét studie ikke fundet nogen negativ indflydelse på nyrefunktionen heraf (30). Omvendt er der konstateret meget høje værdier af Co hos en patient med kronisk nyreinsufficiens (31). Selvom MoM artikulationer medfører signifikant forhøjede værdier af både Co og Cr i serum sammenlignet med en MoP artikulation afspejler forholdene sig forskelligt i erythrocytterne idet Cr i et nyt studie ikke forekommer med højere værdier intracellulært end MoP (31). Den præcise metabolisme af Co og Cr kendes ikke, ligesom det heller ikke i dag vides om der er en sikker øvre grænse for disse metal-ioner i serum (32). Det er påvist at metal ioner passerer placenta og kan påvises i navlestrengsblod ved fødslen hos kvinder med MoM RTHA. Sammenlignet med en række kvinder uden metal implantater kunne der påvises 4-6 gange forhøjede værdier i det materielle blod af Co og Cr. I navlestrengsblod fandtes også forhøjede værdier om end forskellen her var mindre udtalt (forhøjet med 2-2½), hvilket forfatterne har tolket til at placenta har en modulerende effekt på metal ion fordelingen (33) III. Selvom der ikke er rapporteret tilfælde med dokumenteret teratogen effekt af metal ioner hos børn født af patienter med MoM RTHA er det påvist at kromosomændringer kan forekomme (34) III. Konklusionen er at vores nuværende viden om emnet er ufuldstændig og den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) har derfor anført at kvinder i den fødedygtige alder ikke bør opereres med MoM RTHA idet: "It is unknown whether metal ions released by the device could harm an unborn child" (35).

Metal overfølsomhed i huden er et almindeligt fænomen og forekommer hos 10-15% af befolkningen (36-37). Hud overfølsomhed er øget til ca 25% hos patienter med velfungerende traditionelle hofte proteser (36) III. Når man ser bort fra hudmanifestationer er betydningen af overfølsomhed overfor metal implantater dårligt belyst og der findes ingen dokumentation for at overfølsomhed spiller en rolle ved protese løsning og der findes ingen anvendelig præoperative test som i dag kan anvendes (24).

Forekomst af pseudotumorer i relation til MoM RTHA er beskrevet hos op til 1% indenfor de første 5 år. (38) III. Patienter med symptomer oplever smerter og en udfyldning. Der er fundet op til 8% asymptomatiske pseudotumorer som fandtes associeret til forhøjede serum koncentrationer af Cobolt (39) III. Patogenesen er uklar og helt nye undersøgelser har vist at pseudotumor patienterne ikke reagerer kraftigere på metaller end andre i hypersensitivitets assays (40) III. En mulig forklaring kan være en lokal toksisk effekt (38). Betydningen af overfølsomhed (type IV hypersensitivitet) i forbindelse med pseudotumorer er foreløbig svækket, men fænomenet spiller sandsynligvis en rolle for en række andre forandringer i det periprostetiske væv ved MoM RTHA. Histologisk undersøgelse af det periprostetiske væv fra proteser revideret pga smerter, osteolyse og ledansamling har vist et karakteristisk billede med diffus og perivasculær infiltration med B- og T lymfocytter (Aseptic Lymphocytic Vasculitis Associated Lesions) tydende på et lymfocyt domineret immunologisk respons (41) III.

Dette forhold, og en række uafklarede spørgsmål, bør medføre at patienter med kendt overfølsomhed overfor metal smykker o.l. ikke opereres med MoM RTHA (35) III. Cancer risiko ved MoM RTHA kendes ikke. Der foreligger ikke studier der specifikt har undersøgt dette forhold endnu. Det er kendt at flere bestanddele, både metaller, knoglecement og polyethylen, i ledproteser kan være carcinogene. Der findes en række epidemiologiske studier af risikoen for cancer ved THA angivet som en relativ risiko (RR) og et 95% confidence interval, idet man har sammenlignet med baggrundsbefolkningen eller matchede kontrolgrupper. Til dato er der publiceret 6 studier, omfattende godt 110.000 patienter med THA (42-47). Det drejer sig om lidt ældre studier og kun et finsk arbejde har inkluderet 579 tilfælde med MoM THA (McKee-Farrar proteser) (44). I et review har man poollet data fra disse studier og fundet en relativ cancer risiko ved THA til 0,97 (95% CI 0,95 – 0,99). Man har også undersøgt risikoen for specielle cancer undergrupper. For hamatopoetiske cancere (ICD-7 200-209) findes en RR= 1,02 (95% CI 0,94-1,08) (48).

I ovennævnte finske studium fandtes der ikke nogen samlet øget risiko for cancer ved MoM THA med en RR = 0,95 (95% CI 0,79 – 1,13) og med en follow-up på mere end 15 år. Vedrørende hamatopoetiske cancere fandtes en RR = 1,59 (95% CI 0,82-2,77) sammenlignet med baggrundsbefolkningen og en RR = 3,77 (95% CI 0,96-17,6) sammenlignet med gruppen opereret med MoP THA. I et nyere review konkluderes at der i visse kohorter er en forbigående øget risiko for hamatopoetiske cancere, men der tages forbehold for manglende statistiske styrke (49).

Indtil videre kan man ikke give et firkantet svar på om der er en øget cancer risiko eller ej forbundet med MoM RTHA men de foreliggende epidemiologiske studier, udført på McKee-Farrar protesen, må give anledning til eftertænkning og anspore til fortsat nøje monitorering.

Anbefalinger

- Afdelinger der vælger at tilbyde MoM RTHA bør udnytte de eksisterende træningstilbud samt alliere sig med erfarne kirurger (C)
- Volumen på omkring 40-50 pr.år per samarbejdende enheder (D)
- Den foretrukne indikation er mænd < 65 og kvinder < 55 år med primær artrose (B)
- Absolutte kontraindikationer er
 - Svært deformerede hofter (C)
 - Utilstrækkelig "bone stock" til at understøtte protesen (C)
 - Osteonekrose involverende mere end 50% af caput femoris
 - Multiple cyster, større end 1 cm, i caput femoris
 - Fertile kvinder (D)
 - Patienter med kendt nyreinsufficiens (D)
 - Patienter med kendt eller formodet metaloverfølsomhed (D)
 - Immunsupprimerede patienter (D)
 - Caput femoris medførende femurkomponent med D < 44 mm. (B)
- Relative kontraindikationer er

- Fedme (BMI>35) (*D*)
- Tilstande med lettere deformerede hofteled (*D*)
- Caput femoris medførende femurkomponent imellem 44 mm og 49 mm inklusive (*B*)
- Ønsket korrektion i benlængde ≥ 1 cm (*D*)

Referenceliste

1. Boyd HS, Ulrich SD, Seyler TM et al. Resurfacing for Perthes disease: an alternative to standard hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2007; 465: 80-85
2. Amstutz HC, Antoniadou JT, LeDuff M. Results of metal-on-metal hybrid hip resurfacing for Crowe type-I and II development dysplasia. *J Bone Joint Surg* 2007; 89-A: 339-346
3. Schmalzried TP, Silva M, Rosa MA et al. Optimizing patient selection and outcomes with total hip resurfacing. *Clin Orthop* 2005; 441: 200-204
4. Amstutz HC, Beaulé PE, Dorey FJ et al. Metal-on-metal hybrid surface arthroplasty: two to six year follow-up. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-A: 28-39
5. Beaulé PE, Antoniadou J. Patient selection and surgical technique for surface arthroplasty of the hip. *Orthop Clin North Am* 2005; 36: 177-185
6. Beaulé PE, Dorey FJ, LeDuff M et al. Risk factors affecting outcome of metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *Clin Orthop* 2004; 418: 87-93
7. Beaulé PE, LeDuff M, Campbell P et al. Metal-on-metal surface arthroplasty with a cemented femoral component: a 7-10 year follow-up study. *J Arthroplasty* 2004; 19: 17-22
8. Nunley RM, Della Valle CJ, Barrack RL. Is patient selection important for hip resurfacing? *Clin Orthop* 2009; 467: 56-65
9. Mont MA, Seyler TM, Marker DR et al. Hip resurfacing arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14: 454-463
10. Le Duff MJ, Amstutz HC, Dorey FJ. Metal-on-metal hip resurfacing for obese patients. *J Bone Joint Surg* 2007; 89-A: 2705-2711
11. Vendittoli PA, Lavigne M, Roy AG et al. A prospective randomized clinical trial comparing metal-on-metal total hip arthroplasty and metal-on-metal total hip resurfacing in patients less than 65 years old. *Hip Int* 2006; 16 (suppl 4): 73-81
12. Girard J, Lavigne M, Vendittoli PA et al. Biomechanical reconstruction of the hip. A randomized study comparing total hip resurfacing and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-B: 721-726
13. Lavigne M, Ganapathi M, Nantel J et al. Randomized double-blinded study comparing clinical outcome and gait characteristics after large diameter head total hip arthroplasty (LDH-THA) and hip resurfacing (HR). *EFORT Vienna* June 2009
14. Daniel J, Pynsent PB, McMinn DJW. Metal-on-metal resurfacing of the hip in patients under the age of 55 years with osteoarthritis. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-B: 177-184
15. Treacy R, Pynsent P. Birmingham Hip Resurfacing arthroplasty. A minimum follow-up of five years. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-B: 167-170
16. Mont MA, Seyler TM, Ulrich SD et al. Effect of changing indications and techniques on total hip resurfacing. *Clin Orthop* 2007; 465: 63-70

17. Pollard TCB, Baker RP, Eastaugh-Waring SJ et al. Treatment of the young active patient with osteoarthritis of the hip. Two to seven year comparison of hybrid total hip arthroplasty and metal-on-metal resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-B: 592-600
18. Buergi ML, Walter WL. Hip resurfacing arthroplasty. The Australian experience. *J Arthroplasty* 2007; 22 (Suppl 3): 61-65
19. www.aoa.org.au
20. Mont MA, Marker DR, Smith JM et al. Resurfacing is comparable to total hip arthroplasty at short-term followup. *Clin Orthop* 2009; 467: 66-71
21. Siebel T, Maubach S, Morlock MM. Lessons learned from early clinical experience and results of 300 ASR hip resurfacing implantations. *Proc Inst Mech Eng (H)* 2006; 220 (2): 345-353
22. Back DL, Smith JD, Young DA et al. Establishing a learning curve for hip resurfacing. #130 Presented at AAOS 74th Annual Meeting Feb 14-18, 2007, San Diego
23. Shimmin AJ, Back D. Femoral neck fractures following Birmingham hip resurfacing. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-B: 463-464
24. Shimmin AJ, Bare J, Back DL. Complications associated with hip resurfacing arthroplasty. *Orthop Clin N Am* 2005; 36: 187-193
25. Campbell P, Beaulé PE, Ebramzadeh E et al. A study of implant failure in metal-on-metal surface arthroplasties. *Clin Orthop* 2006; 453: 35-46
26. Beaulé PE, Matar WY, Poitras P et al. Component design and technique affect cement penetration in hip resurfacing. *Clin Orthop* 2009; 467: 84-93
27. Back DL, Dalziel R, Young DA et al. Birmingham hip resurfacing: an independent prospective review of 230 hips. *J Bone Joint Surg* 2007; 89-B: 1431-1438
28. 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
29. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G et al. Ion release in patients with metal-on-metal hip bearings in total joint replacement: A comparison with metal-on-polyethylene bearings. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 467-474
30. Back DL, Young DA, Shimmin AJ. How do serum cobalt and chromium levels change after metal-on-metal hip resurfacing? *Clin Orthop* 2005; 438: 177-181
31. Brodner W, Bitzan P, Meisinger V et al. Elevated serum cobalt levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A: 2168-2173
32. Anderson Engh C, MacDonald SJ, Sritulanondha S et al. Metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2009; 467: 101-111
33. Ziaee H, Daniel J, Datta AK et al. Transplacental transfer of cobalt and chromium in patients with metal-on-metal hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2007; 89-B: 301-305
34. Ladon D, Doherty A, Newson R et al. Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19 (Suppl 3): 78-83
35. www.fda.gov
36. Hallab N. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 215-218
37. Nunley RM, Della Valle CJ, Barrack RL. Is patient selection important for hip resurfacing? *Clin Orthop* 2009; 467: 56-65

38. 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
39. Kwon YM, McLardy-Smith P, Ostlere S et al. Prevalence of asymptomatic pseudotumours in patients with metal-on-metal hip resurfacing. *AAOS* 2009
40. Kwon YM, Gill H, McLardy-Smith P et al. Is the lymphocyte proliferation response increased in patients with pseudotumours following metal-on-metal hip resurfacing. *EFORT* Vienna June 2009
41. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 28-36
42. Gillespie WJ, Frampton CMA, Henderson RJ et al. The incidence of cancer following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1988; 70-B: 539-542
43. Nyren O, McLaughlin JK, Gridley G et al. Cancer risk after hip replacement with metal implants: a population based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 28-33
44. Visuri T, Pukkala E, Paavolainen P et al. Cancer risk after metal on metal and polyethylene on metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 329: 280-289
45. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL et al. Development of hematopoietic cancers after implantation of total joint replacement. *Clin Orthop* 1996; 329: 290-296
46. Paavolainen P, Pukkala E, Pulkkinen P et al. Cancer incidence in Finnish hip replacement patients from 1980 to 1995. *J Arthroplasty* 1999; 14: 272-280
47. Olsen JH, McLaughlin JK, Nyren O et al. Hip and knee implantations among patients with osteoarthritis and risk of cancer: a record-linkage study from Denmark. *Int J Cancer* 1999; 81: 719-722
48. Tharani R, Dorey FJ, Schmalzried TP. The risk of cancer following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A: 774-780
49. Visuri TI, Pukkala E, Pulkkinen P et al. Cancer incidence and causes of death among total hip replacement patients: a review based on Nordic cohorts with a special emphasis on metal-on-metal bearings. *Proc I Mech Part H: J Engineering in Medicine* 2006; 220: 399-407