

15. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:233-9.
16. Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1020-9.
17. Langston C, Patterson K, Dishop MK et al. A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:173-80.
18. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:421-37.
19. Canakis AM, Cutz E, Manson D et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1557-65.
20. Deterding RR, Pye C, Fan LL et al. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:157-65.
21. Young LR, Brody AS, Inge TH et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest* 2011;139:1060-71.
22. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:253-74.
23. Mendelson CR. Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Annu Rev Physiol* 2000;62:875-915.
24. Dishop MK, Mallory GB, White FV. Pediatric lung transplantation: perspectives for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11:85-105.
25. Dell S, Cernelc-Kohan M, Hagood JS. Diffuse and interstitial lung disease and childhood rheumatologic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:530-40.
26. Guinee DG, Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:691-701.
27. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23:25-31.
28. Aurora P, Boucek MM, Christie J et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric lung and heart/lung transplantation report – 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1223-8.
29. Rama JA, Fan LL, Faro A et al. Lung transplantation for childhood diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:490-6.
30. Sweet SC. Pediatric lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:122-7.

Metal-metal-hofteproteser

Michael Ulrich¹, Søren Overgaard² & Jeannette Penny³

STATUSARTIKEL

1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
2) Ortopædkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
3) Ortopædkirurgisk Afdeling, Køge Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V04130235

I Danmark indsættes der ca. 10.000 hofteproteser årligt. 20% af de opererede patienter, som er yngre end 55 år, kan forvente at skulle opereres igen i løbet af 10-15 år efter, at de har fået deres første hofteprotese [1]. De hyppigste årsager til revisionerne er fraktur af knoglen omkring protesen, gentagne luksationer, infektion og aseptisk løsning. Patienter med hofteproteser har tidligere været pålagt livslange omfattende bevægerestriktioner og anbefalinger om et moderat aktivitetsniveau for at undgå luksation og nedsætte slid [2]. Metal-metal (MoM)-hofteproteserne blev lanceret som proteser med bedre stabilitet og større slidstyrke [3, 4] end de hidtidige proteser. Samtidig forventede man, at det store metal-hoved gav bedre bevægelse, og at patienterne kunne undgå de tidligere restriktioner.

Der har været benyttet to typer af MoM-hofteproteser: 1) *resurfacing* og 2) *large-head* (Figur 1). Ved *resurfacing*-hofteprotesen udskiftes kun ledfladen af hofteleddet, mens den underliggende knogle bevares. Dette bevarer hofteleddets fysiologiske biomekanik og giver fordele ved eventuelle senere revisionsoperationer. Ved *large-head*-hofteprotesen benyttes det traditionelle lårbensspyd (femurstem). Denne protese er karakteriseret ved at have en konisk samling af det store ledhoved og stemmet i lårbenet. Denne samling anses i dag som en betydelig generator af metalliske slidpartikler. På danske sygehuse er der siden 1997 blevet indsat 4.456 MoM-hoftealloplastikker, hvoraf 1.362 er *resurfacing*-hofteproteser [1].

Omkring 2005 begyndte nye plastikmaterialer (*highly crosslinked* polyethylen) med formodede højere slidstyrker at komme på markedet. Det har betydet, at plastikindsatserne (linerne) er blevet markant tyndere end tidligere. Således kan kugleledshovedet også have større diameter, hvilket forbedrer ledstabiliteten og dermed giver lavere risiko for ledskred. De vigtigste argumenter mod anvendelse af MoM kan således nu imødegås ved brug af plastikmaterialer.

I 2008 blev det tydeligt, at der kunne være problemer forbundet med visse MoM-hofteproteser, idet Zimmer frivilligt trak deres Durom-hofteskål tilbage fra markedet pga. af høje revisionsrater. I 2010 medførte revisionsrater på 12,5% efter fem år, at Depuy tilbagekaldte deres ASR-hofteprotese [5]. I april 2010 udsendte de britiske sundhedsmyndigheder en bekymring over revisionsraterne af MoM-hofteproteser samt en anbefaling til opfølgning af patienterne. Dansk Ortopædisk Selskab godkendte i oktober 2010 en anbefaling om opfølgning af de danske patienter med MoM-hoftealloplastikker. Der er i 2013 etableret en national database for denne opfølgning, som er godkendt af de danske regioner.

KROM OG KOBOLT

Alle typer af bevægelige led danner slidpartikler. Ledoverfladerne på MoM-hofteproteser består af metalliseringer, hvor krom (Cr) (> 34%) og kobolt (Co) (> 19%) er de vigtigste metaller pga. deres meget høje slidstyrker og antikorrosionsegenskaber. Slidpartikler

af Cr og Co er meget små, hvilket medfører, at de spredes med blodet til alle organsystemer, og at de fagocytteres af makrofager, hvilket kan initiere et inflammatorisk respons [6, 7].

Antallet af slidpartikler afhænger væsentligst af protesetype og design samt protesekomponenternes anatomiske placering. Betydning af fysisk aktivitet for afgivelse af metalslidpartikler fra hoftealloplastikker er uafklaret, men synes ikke at betyde noget for ionkoncentrationerne i blodet [8-11].

Cr og Co er begge essentielle for den normale humane metabolisme. Cr er nødvendigt i sukker- og lipidmetabolisme. Co indgår centralt i B₁₂-vitamin og andre vigtige metalloproteiner. Begge metaller indtages naturligt i almindelig kost og vitaminpiller.

De tri- og hexavalente elektriske konfigurations typer af transitionsmetallet Cr er de hyppigst forekommende i den menneskelige organisme. Trivalent Cr anses generelt ikke for at være sundhedsskadeligt, mens toksiske og karcinogene effekter ved hexavalent Cr har været kendt længe [12]. I 1966 medførte anvendelse af Co som stabilisator af skummet i canadisk øl, at flere øldrikkere fik kardiomyopati [13].

Flere metoder kan benyttes til at måle Cr og Co, men *inductively coupled plasma sector field magnet spectrometry* (ICP-SFMS) anses for at måle metallerne mest nøjagtigt i små koncentrationer [14]. Koncentrationerne kan angives i forskellige enheder, hvilket kan forvirre tolkningen af prøvesvar. Følgende enheder er dog typisk benyttet: plasma-Cr: 1 ppb = 19,2 nM og plasma-Co: 1 ppb = 16,9 nM (1 ppb = 1 mikrogram/l). De normale referenceværdier afhænger af den anvendte metode. Usikkerheden på målingerne af metaller er betydelig. Derfor må klinikerne være kritisk, når prøverne fra en patient med høje koncentrationer skal vurderes prospektivt, idet en ændring på 1 ppb måske blot reflekterer måleusikkerhed.

Selvom metaller i blodet længe har været benyttet til undersøgelse af slidtage af MoM-hofteproteser, er deres egenskaber til at diskriminere mellem velfungerende og problematiske hofteproteser i vidt omfang ukendt. Men der er fundet sammenhæng mellem mængden af slidpartikler i hofte og koncentrationen af metaller i perifert blod. Derfor kan koncentrationen af Cr og Co anvendes som mål for den samlede slidmængde [15].

Slidpartiklerne kan initiere osteolyse i hofte og medføre løsning af hofteprotesen. Der findes ingen klar international konsensus for, hvornår metalionniveauet er for højt, men en øvre grænse på 7 ppb for både Cr og Co benyttes ofte [15, 16]. I et engelsk studie har man påvist, at grænsen på 7 ppb har en specificitet på 89% og en sensitivitet på 52% til sporing af



FIGUR 1

I Danmark har der været anvendt to typer metal-metal-hofteproteser: *large-head* (til venstre) og *resurfacing* (til højre). Forskellen mellem de to typer findes på femurkomponenterne. *Large-head* tager udgangspunkt i traditionelt hofteprotesedesign med semimodulært femoralt stem og hoved, der er samlet via en konus (tronion). *Resurfacing* bygger på et knoglebevarende princip, hvor kun ledooverfladen udskiftes.



løse MoM-hoftealloplastikker og tilstedeværelse af pseudotumorer. Den optimale detektionsgrænse blev fundet ved 5 ppb for både Cr og Co med en specificitet på 86% og en sensitivitet på 63% [16].

HOLDBARHED AF METAL-METAL-HOFTEALLOPLASTIKKER

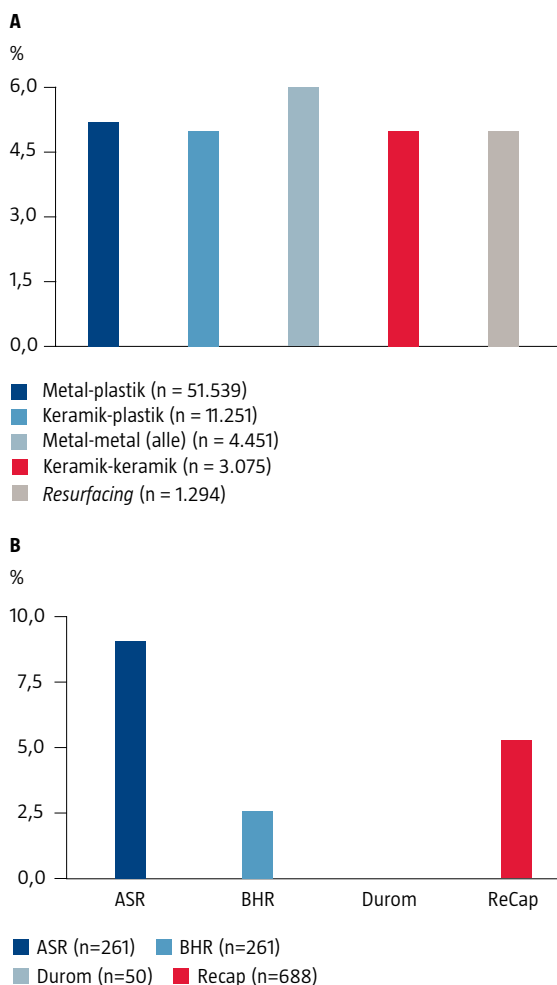
Der bør skelnes mellem protesetype og design. Desuden skal man være opmærksom på, at den typiske patient, der får indsat en MoM-hofteprotese, er yngre og mere fysisk aktiv end de patienter, som i perioden fik plastik-metal-hofteprotese.

Large-head

I en nylig opgørelse fra National Joint Registry of England and Wales af 402.051 hofteproteser påviste man, at 6,2% af *large-head*-proteserne skulle revideres inden for de første fem år, mens 1,7% af plastik-metal- og 2,3% af keramik-keramik-hofteproteserne skulle revideres [17]. Risikofaktorer for revision var

FIGUR 2

A. Revisionsrater af hofteproteser med syv års opfølgning [1].
B. Revision af *resurfacing*-hofteproteser med syv års opfølgning fordelt på design [1].



store lårbenshoveddiametre og kvindeligt køn. Disse data understøtter konklusioner fra International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR) [18]. Den totale revisionsrate for alle MoM-hoftealloplastikker i Danmark er 6,0% med syv års opfølgning (Figur 2) [1].

Resurfacing

For *resurfacing*-hofteproteser er data for holdbarhed mere modstridende end for *large-head*. Flere registeropgørelser viser, at *resurfacing* har samme nårsholdbarhed som standard plastik-metal-hofteproteser [1, 19]. Implantatdesignet er klart associeret med protesernes overlevelse, med højest revisionsrate for ASR-protesen. Manglende kirurgisk erfaring med *resurfacing* giver også problemer, og endelig har kvinder

dobbelt så høj risiko for revision som mænd. I 2009 viste fællesdata fra de australske, nordiske og engelske hofteregistre, at selvom der overordnet fandtes øget revisionsrate ved *resurfacing* sammenlignet med plastik-metal-hofteproteser (kumulativ femårsrevisionsrate 3,7% vs. 2,7%), var der vigtige undtagelser: mandlige hoftepatienter, som var yngre end 65 år og opereret pga. primær artrose, havde samme revisionsrate som de personer, der havde fået indsat standard-hoftealloplastikker (kumulativ femårsrevisionsrate 2,5% vs. 2,8%) [19]. Lårbenshovedstørrelser på mindre end 50 mm og placering af *resurfacing*-komponenterne uden for de meget snævre optimale referencevinkler er også identificeret som risikofaktorer [20].

Resurfacing har en tidlig revisionskurve, hvor lårbenshalsbrud og caputnekrose dominerer [21].

METAL-METAL-HOFTEALLOPLASTIKKER SOM ÆTIOLOGISK RISIKOFAKTOR

Cancer

Der er ingen dokumentation for, at MoM-hofteproteser inducerer cancer. I en finsk undersøgelse med 29.000 patienter har man sammenlignet MoM med andre typer af hofteproteser og ikke fundet nogen forskelle [22]. I et engelsk registerstudie er cancerforekomsten hos 40.576 patienter, der havde fået indsat MoM-hofteproteser, sammenlignet med cancerforekomsten hos 248.995 patienter, der havde fået indsat proteser med andre ledoverflader. Der blev heller ikke her fundet forskelle i cancerforekomst mellem grupperne [23]. Man skal dog bemærke, at opfølgningstiden var kort (maksimalt ni år) i forhold til induktionstiden for visse typer cancer.

Kardiomyopati, nyresygdom og stofskiftelidelser

Der er ingen evidens for, at MoM-hofteproteser er en ætiologisk faktor til kardiomyopati, nyresygdom og stofskiftelidelser.

Pseudotumor

Pseudotumor er en toksisk eller allergisk reaktion på slidpartikler fra en ledprotese. Diagnosen stilles på baggrund af radiologi (MR-skanning, CT og/eller UL-skanning), histologi, metalionmålinger og klinik. Incidensen af symptomatiske pseudotumorer er ca. 1% [24], mens asymptomatiske pseudotumorer kan have incidens på op til 60% [25]. Tumorumen synes at være større i smertende hofter end i hofter, hvor der ikke er smerter [26]. I adskillige studier har man fundet en sammenhæng mellem en øget mængde metalioner i kroppen og udvikling af pseudotumor [25, 27]. Det er dog ikke alle pseudotumorer, som har et metalionniveau over 7 ppb. Derfor kan måling af metalioner ikke stå alene i udredningen.

I vævsprøver fra ledkapslen kan der ses *aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion* (ALVAL) [28], som er diffuse og perivaskulære infiltrater af T- og B-lymfocytter, plasmaceller, akkumulering af makrofager med dråbelignende inklusioner og infiltrationer af eosinofile granulocytter samt eventuel nekrose. Pseudotumorer er blevet associeret med en forsinket type IV-allergisk reaktion pga. det histologiske billede, men i senere studier har man ikke påvist sammenhæng mellem *patch test* for Cr/Co-allergi og positiv ALVAL-histologi [29].

Hvis hoftesmerten kommer hurtigt efter indsættelsen af MoM-hofteprotesen, og symptomerne svinder efter materialet er fjernet, samtidig med at ALVAL-histologien er positiv for hypersensitivitet, kan hypersensitivitet overvejes. Hvis der derimod findes histologi med udtalt nekrose og mange metalpartikler, er der en toksisk reaktion mod metallerne [30].

OPFØLGNING AF PATIENTER, DER HAR FÅET INDSAT EN METAL-METAL-HOFTEPROTESE

Et udredningsprogram for patienter, der har fået indsat en MoM-hofteprotese (Figur 3), er godkendt af Dansk Ortopædisk Selskab, og opfølgende registrering er godkendt af Danske Regioner. Det overordnede formål med opfølgningsprogrammet er at skabe tryghed hos patienterne efter mediernes dækning af sagen i begyndelsen af 2012 samt at screene for udvikling af pseudotumor og forhøjet ionniveau. Patienter, der har fået indsat en MoM-hofteprotese, skal som udgangspunkt følges med ambulante kontroller efter 1, 2, 5, 7-8 og 10 år. Hyppigere opfølgning end angivet i udredningsprogrammet kan være indiceret ved ændring af symptomer, hævelse, mv. Ved hvert planlagt kontrolbesøg skal der optages sygehistorie, foretages ionmålinger og tages røntgenbilleder af hoften. Udredningen for aseptisk løsning og infektion efter indsættelse af en MoM-hofteprotese adskiller sig

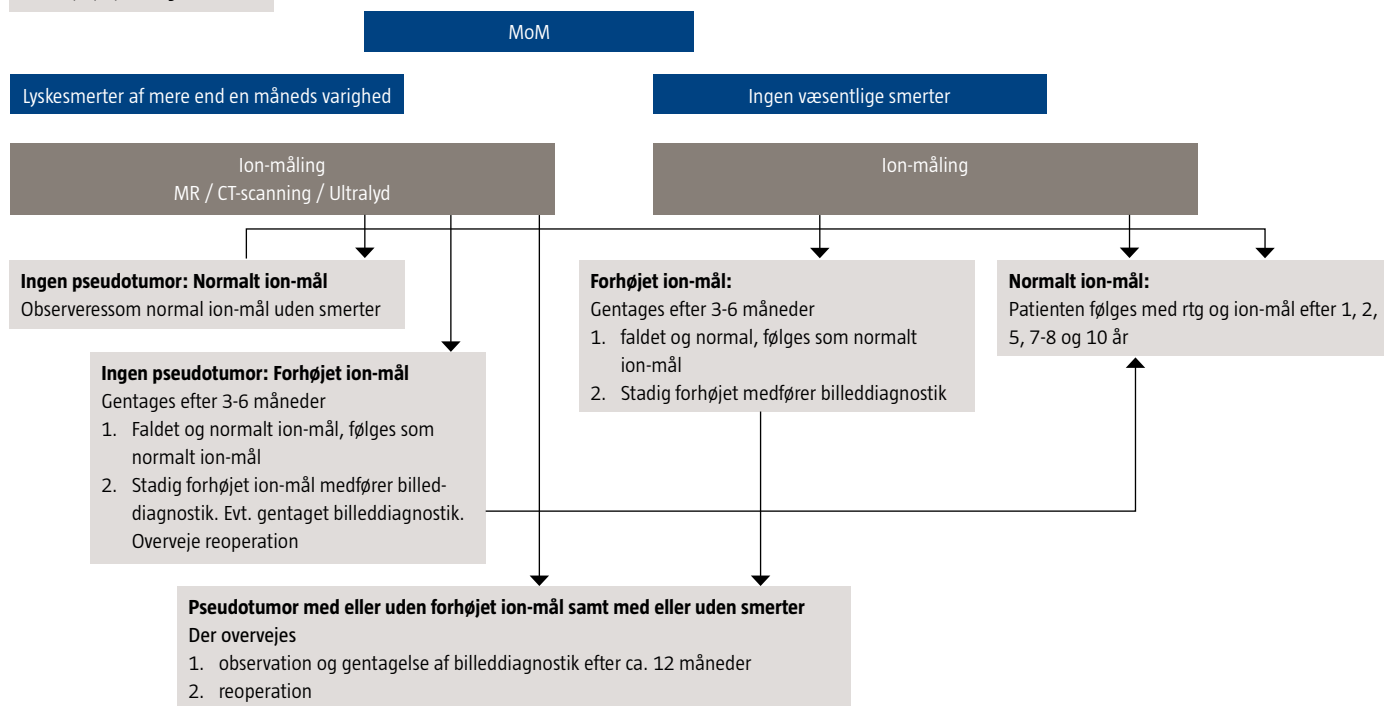


FIGUR 3

Flow chart fra Dansk Ortopædisk Selskab og Dansk Selskab for Hofte og Knæalloplastik Kirurgi for patienter, der har fået indsat en metal-metal (MoM)-hofteprotese.

Som udgangspunkt følges alle patienter med rgt og ion-mål efter 1, 2, 5, 7-8 og 10 år

Vedttaget af bestyrelserne for Dansk Ortopædisk Selskab samt Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastik Kirurgi den 29. februar 2012



Forhøjet ion-mål: 7 ppb, svarende til 199 nmol/L for cobalt og 134,5 nmol/L for krom

Hos patienter med forhøjet ion-mål gennemgås anamnesen med henblik på dækning af nævnte forhold og evt. andre. kan skyldes øget eksponering for eller indtag af cobalt og krom. Mineralindtag bør stoppe.

Krom: Farvestoffer (kobalt blå som på keramik), mineraler peroralt, foto-industri, cement/mursten, garverier, stålindustri, maling og træimprægnering.

Cobalt: Farvestoffer (keramik, glas), diverse metaller

FAKTABOKS

Metal-metal-hofteproteser

Der findes to hovedtyper af metal-metal-hofteproteser:

- 1) *Resurfacing*: totalhofteprotese, hvor lårbenshovedet bevares. Den slidte bruskoverflade erstattes med en metalkappe, som danner led med en hofteskål af metal.
- 2) *Large-head*: totalhofteprotese med en traditionel lårbenskomponent, der monteres med et stort metalhoved, som bevæger sig direkte mod en metalhofteskål uden den sædvanlige plastiksats.

Ledoverfladerne består primært af krom og kobolt, der kan afgives til organismen.

Måling af krom og kobolt kan bruges som indikator for slid af hofteprotesen.

I meget høje koncentrationer (sjældent) er metallerne skadelige for bl.a. hjerte- og nervevæv.

I enkelte laboratorieforsøg har man påvist påvirkning af DNA. Der er ingen forøget kræft risiko påvist hos personer, der har metal-metal-hofteproteser.

Revisionsfrekvensen af metal-metal-hofteproteser synes at være højere end for moderne metal-plastik-hofteproteser.

Revisionsraterne er associeret til type og design af metal-metal-hofteprotesen.

Dansk Ortopædisk Selskab anbefaler, at patienter med metal-metal-hoftealloplastikker følges efter en vedtaget algoritme.

ikke fra udredningen ved andre typer hofteproteser. Hvis patienterne har smerter, er de oftest lokaliseret i lysken. De skal have været til stede i mindst én måned og forekomme ca. ét år efter indsættelse af en MoM-hofteprotese. Anden smertelokalisation og tidligere symptomdebut kan dog også afgive indikation for udredning.

Fund af en pseudotumor med stor bløddelmasse og eventuel knogledestruktion indikerer reoperation.

Den kliniske betydning af forhøjet metalionniveau er mere usikker. Der er en sammenhæng mellem mængden af slidpartikler i hofteled og koncentrationen af metalioner i perifert blod [15], derfor kan koncentrationen af Cr og Co anvendes som mål for den samlede slidmængde fra den kunstige hofte, og høje blodniveauer bør give grund til at få mistanke om et slidtageproblem.

KONKLUSION

Hovedparten af MoM-hofteproteserne er velfungerende og har en lav risiko for komplikationer.

Large-head-hofteproteser er forbundet med en øget revisionsrisiko sammenlignet med plastik-metal-hofteproteser. Risikoen for revision efter indsættelse af en *resurfacing*-hofteprotese er knyttet til protesedesign, patientens knoglekvalitet, størrelsen af lårbenshovedet og kirurgens erfaring. Metalslidpartikler kan i sjældne tilfælde medføre dannelse af pseudotumorer og inflammatoriske reaktioner.

Implantation af MoM-hofteproteser er ikke forbundet med større cancerrisiko end implantation af andre typer af hofteproteser.

For tiden anvendes MoM-hofteproteser ikke i Danmark.

KORRESPONDANCE: Michael Ulrich, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Hobrovej 18-22, 9100 Aalborg. E-mail: michael@hoftekirurgi.com

ANTAGET: 18. juni 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Overgaard S, Retpen J, Ulrich M et al. Årsrapport 2012, Dansk Hoftealloplastik Register. www.dhr.dk.
2. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:128-33.
3. Dowson D, Hardaker C, Flett M et al. A hip joint simulator study of the performance of metal-on-metal joints: Part I: the role of materials. *J Arthroplasty* 2004;19:118-23.
4. Jameson SS, Lees D, James P et al. Lower rates of dislocation with increased femoral head size after primary total hip replacement: a five-year analysis of NHS patients in England. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93: 876-80.
5. Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. *BMJ* 2011;342:d2905.
6. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ et al. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:457-76.
7. Gill HS, Grammatopoulos G, Adsheer S et al. Molecular and immune toxicity of CoCr nanoparticles in MoM hip arthroplasty. *Trends Mol Med* 2012;18:145-55.
8. de Haan R, Campbell P, Reid S et al. Metal ion levels in a triathlete with a metal-on-metal resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:538-41.
9. Khan M, Takahashi T, Kuiper JH et al. Current in vivo wear of metal-on-metal bearings assessed by exercise-related rise in plasma. *J Orthop Res* 2006;24:2029-35.
10. Pattyn CA, Lauwagie SN, Verdonk RC. Whole blood metal ion concentrations in correlation with activity level in three different metal-on-metal bearings. *J Arthroplasty* 2011;26:58-64.
11. le Duff MJ, Amstutz HC. The relationship of sporting activity and implant survivorship after hip *resurfacing*. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:911-8.
12. Dayan AD, Paine AJ. Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of the literature from 1985 to 2000. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:439-51.
13. Barceloux DG. Cobalt. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:20116.
14. Penny JO, Overgaard S. Serum chromium levels sampled with steel needle versus plastic IV cannula. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;92:1-4.
15. de Smet K, de Haan R, Calistri A et al. Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip *resurfacing*. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(suppl 4):202-8.
16. Hart AJ, Sabah SA, Bandi AS et al. Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1308-13.
17. Smith AJ, Dieppe P, Vernon K et al. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet* 2012;379:1199-204.
18. Graves SE, Rothwell A, Tucker K et al. A multinational assessment of metal-on-metal bearings in hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(suppl 3):43-7.
19. Seppänen M, Mäkelä K, Virolainen P et al. Hip resurfacing arthroplasty: short-term survivorship of 4,401 hips from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2012;83:207-13.
20. Corten K, MacDonald SJ. Hip resurfacing data from national joint registries: what do they tell us? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:351-7.
21. Campbell P, Beaulé PE, Ebrahimpour E et al. The John Charnley Award: a study of implant failure in metal-on-metal surface arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 2006;453: 35-46.
22. Mäkelä KT, Visuri T, Pulkkinen P et al. Risk of cancer with metal-on-metal hip replacements: population based study. *BMJ* 2012;345:e4646.
23. Smith AJ, Dieppe P, Porter M et al. Risk of cancer in first seven years after metal-on-metal hip replacement compared with other bearings and general population: linkage study between the National Joint Registry of England and Wales and hospital episode statistics. *BMJ* 2012;344:e2383.
24. Pandit H, Glyn-Jones S, Lardy-Smith P et al. Pseudotumors associated with metal-on-metal hip *resurfacing*. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:847-51.
25. Kwon YM, Ostlere SJ, Lardy-Smith P et al. »Asymptomatic« pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: prevalence and metal ion study. *J Arthroplasty* 2011;26:511-8.
26. Hart AJ, Liddle A, Henckel J et al. Pseudotumors in association with well-functioning metal-on-metal hip prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:317-25.
27. Bosker BH, Ettema HB, Boomsma MF et al. High incidence of pseudotumor formation after large-diameter metal-on-metal total hip replacement: a prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:755-61.
28. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:28-36.
29. Thomas P, Braathen LR, Dorig M et al. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy* 2009;64:1157-65.
30. Campbell P, Ebrahimpour E, Nelson S et al. Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2321-7.