

Metallireaktio on yleinen ASR –tekonivelen saaneilla potilailla – Systemaattisen seulonnan alustavat tulokset Coxasta

Aleksi Reito, Jorma Pajamäki, Timo Puolakka, Antti Eskelinen

Tekonivelsairaala Coxa

After the recall of ASR hip replacements by the manufacturer we scheduled all our ASR-patients to undergo a specific workup to reveal possible articulation-related problems. This included assessment of Oxford Hip Score, measurement of whole blood cobalt and chrome and MARS MRI scanning. We analyzed the preliminary results obtained by this protocol. Prevalance of ARMeD has been high in ASR-patients. To date we have found 48 ARMeDs in 272 patients. Surprisingly high proportion of patients diagnosed with ARMeD has been symptomless or have had low chrome and cobalt levels. Diagnosing ARMeD in metal-on-metal hip replacement patients requires both clinical examination, measuring metal ion levels in whole blood and cross-sectional imaging.

Metalli-metalliliukuparin käyttö yleistyi nopeasti 2000-luvun alussa nuorten ja aktiivisten potilaiden lonkan nivelrikon hoidossa, kun modernin pinnointeartoplastian lyhyen seuranta-ajan tulokset olivat lupaavia ja kun vastaava liukupari tuotiin käyttöön myös lonkan sementittömiin totaalitekonieliin (1,2). Ensimmäinen toisen sukupolven koko metallinen pinnointekonivel, McMinn -proteesi, myöhemmin Birmingham Hip Resurfacing (BHR), tuotiin markkinoille vuonna 1996. Sitten useimmat tekonivelvalmistajat ovat esitelleet oman pinnointekonivelensä. DePuy lanseerasi oman Articular Surface Replacement (ASR) -pinnointeensa vuonna 2003. Lisäksi markkinoille tuotiin ASR XL-totaalitekonieli, jossa oli vastaava liukupari kuin pinnointeessa.

ASR-pinnointekonivel ja ASR XL-implantti eivät eroa oleellisesti muista implanteista metallurgian tai kiinnitysmenetelmien osalta. ASR-kuppi sen sijaan eroaa merkittävästi muista malleista kupin ja nupin välilyksen sekä kupin katteisuuden osalta. ASR-implanteissa välilyksen on luokkaa 100 µm, kun muissa isonuppi-sissa kokometallitekonielissä välilyksen on välillä 150-300 µm. ASR-kupin katteisuus, erityisesti pienillä komponenteilla, on lisäksi oleellisesti pienempi kuin esimerkiksi BHR-kupeilla (3,4).

Rekisteritutkimuksissa ja yksittäisissä julkaisuissa ASR -implanttien survival on ollut huono (3,5). Lisäksi ASR XL -totaalitekonielen survival on ollut huonompi kuin ASR-pinnointeilla, minkä on epäilty johtuvan sementittömän varren kartion ja meganupin välisestä kulumisesta ja korroosiosta (6). Huono survival on johtunut lähes yksinomaan lonkkaan kehittävistä aggressiivisistä kudosreaktioista, jonka ilmenemismuotoja ovat nk. pseudotuumori, kapselin paksuuntuminen ja maitomainen nesteily tai metalloosi (7,8). Tästä kudosreaktiosta käytetään englanninkielisessä kirjallisuudessa yleisimmin termiä ARMeD (Adverse Reaction to Metal Debris). Suomen kielessä ei vielä ole vastinetta tälle termille, joten tässä artikkelissa käytämme näistä kudosreaktioista termiä ”metallireaktio”. Metallireaktiolla on siis useita ilmenemismuotoja, ja koko metallireaktion etiopatogeneesi on epäselvä. Osalla potilaista metallireaktion taustalla on selkeästi metallisen liukuparin poikkeavan suuri kuluminen, jolloin reaktion arvellaan olevan suoran metalli-ionien toksisen vaikutuksen aiheuttama. Osalla potilaista kudosreaktio kuitenkin laukeaa jo tavanomaisena pidettävällä liukuparin kulumisella, jolloin reaktio voi mahdollisesti olla viivästynyt yliherkkyyssreaktio metalli-ioneille, mutta tästä asiasta ei vielä ole näyttöä.

DePuy veti ASR-implantit pois markkinoilta elokuussa 2010, ja syyskuussa 2010 Iso-Britannian lääketieteen ja terveydenhoidon virasto (MHRA) ohjeisti, että kaikki ASR-implantin saaneet potilaat tulisi seuloa haitallisten metallireaktioiden löytämiseksi (9). Ilmoituksen jälkeen Tekonivelsairaala Coxassa käynnistettiin systemaattinen seuloaohjelma niiden potilaiden identifioimiseksi, joille on kehittynyt haitallinen metallireaktio. Tässä tutkimuksessa raportoimme seulonnan varhaistulokset.

Potilaat ja metodit

Syyskuun 2004 ja joulukuun 2009 välisenä aikana ASR-pinnoitekonivel laitettiin 462 potilaalle (572 lonkkaa) ja ASR XL-totaalitekoniivel 398 potilaalle (488 lonkkaa) Tekonivelsairaala Coxassa. Seuloa varten jokaiselle potilaalle lähetettiin keskimäärin 4.0 vuotta leikkauksen jälkeen Oxford Hip Score (OHS) -oirekysely sekä pyyntö osallistua seuloatutkimuksiin. Jokainen potilas ohjattiin verikokeisiin koko veren koboltti- ja kromipitoisuuksien määrittämistä varten. Riskiryhmään katsottiin kuuluvan potilaat, joiden femurkomponentin nuppikoko oli alle 50 mm, inkliinaatiokulma yli 50 astetta tai metallipitoisuudet yli 7 µg/l. Riskiryhmän potilaille priorisoitiin ensimmäisenä lantion MARS (magnetic artefact reduction sequence) MRI -tutkimus. Tutkimusta varten analysoimme niiden riskiryhmään kuuluneiden potilaiden tulokset, joilta oli saatavilla kaikki seuloatutkimusten tulokset.

ARMeD-diagnosi tehtiin, jos MRI:ssä oli nähtävissä pseudotuumoriksi sopiva löydös tai revisioleikkauksessa todettiin metalloosi sekä PAD:ssa ALVAL:iin sopivat histologiset löydökset (fibriini ja/tai perivaskulaariset lymfosyytit). MRI-löydökset luokiteltiin kuten Anderson ym. kuvaa (10). Luokittelu on osoitettu luotettavaksi lonkan pehmytkudosmuutosten analysoinnissa.

Normaalijakautuneita muuttujia vertailtiin T-testillä ja parametrisoituja muuttujia Mann-Whitney U -testillä. Luokkamuuttujien välisiä eroja vertailtiin khiin neliö -testillä. Kaplan-Meier menetelmällä arvioitiin implanttien survivalia, joka ilmoitettiin sille ajanjaksolle, jonka päätyessä oli vähintään 20 lonkkaa jäljellä seurannassa. Coxin regressioanalyysia käytettiin arvioimaan selviytymistä sekoittavat tekijät huomoiden. Sekoittavina tekijöinä käytettiin sukupuolta ja implanttimallia. Lisäksi jatkuvat muuttujat muutettiin kategorisiksi jakaen ne luokkaan: ikä alle ja yli

50-vuotta, inkliinaatio alle ja yli 55 astetta. Analyysi tehtiin IBM SPSS Statistics 19.0 ohjelmalla.

Tulokset

MARS MRI tehtiin 272 potilaalle (322 lonkkaa). Pseudotuumori todettiin MRI:ssä 36 potilaalla (43 lonkkaa). Näiden lisäksi viidessä lonkassa todettiin leikkauslöydöksenä metalloosi sekä PAD:ssa fibriini- ja lymfosyyttikeräytymä perivaskulaarisesti. Yksi potilas on revidoitu kupin aseptisen irtoamisen vuoksi. Näin ollen metallireaktion esiintyvyys on ollut systemaattisen seuloaohjelman läpikäyneillä ASR-pinnoitelonkilla 14.3% ja ASR XL THA-lonkilla 15.3%.

Metallireaktion saaneet potilaat eivät eronneet iältään muista potilaista ($p=0.4$), mutta metallireaktio-ryhmässä oli tilastollisesti enemmän naisia ($p<0.05$). Viidellä miespotilaalla, joilla oli pseudotuumori, se oli molemminpuolinen. Ryhmillä ei ollut eroa implanttityypin ($p=0.3$) tai leikkausta edeltävän liikelaajuuden suhteen ($p=0.6$). Lonkissa, joissa todettiin metallireaktio, oli suurempi inkliinaatio kuin muissa lonkissa (48.7 vs. 51.3, $p=0.02$).

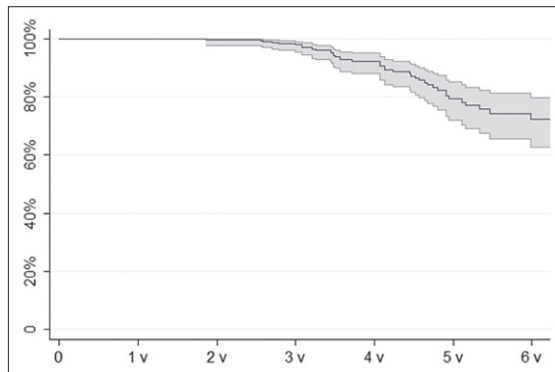
Metallireaktion saaneilla potilailla oli merkitsevästi korkeammat veren koboltti- ja kromipitoisuudet (Cr: 16.0 µg/l vs 4.4 µg/l; Co: 38.7 µg/l vs 9.8 µg/l, $p<0.01$). Kuitenkin yhdellätoista potilaalla sekä koboltti- että kromipitoisuus oli alle 7 µg/l, eli Englannin lääkintäviranomaisten suosittaman turvarajan alapuolella. Yksitoista metallireaktion saanutta potilasta oli OHS:n mukaan täysin kivuttomia.

Coxin regressioanalyysissa ASR XL totaalilonkilla oli 2.6 kertaa (95% LV 1.35-5.10) suurempi revisioriski kuin ASR-pinnoitelonkilla. Inkliinaatiokulma yli 55 astetta oli myös merkitsevä riskitekijä revisiolle (RR 1.99, 95% LV 1.01-3.98). Naisilla (RR 0.96, 95% LV 0.51-1.82) tai 50 vuotta nuoremmilla potilailla (RR 1.88, 95% LV 0.60-6.3) ei ollut kohonnut riski revision suhteen.

ASR-lonkkien survival oli kuuden vuoden kohdalla 72% (95% LV 68-76), kun päätapahtumana käytettiin ainoastaan revisioon johtanutta metallireaktiota (kuva 1).

Pohdinta

Langton ja kollegat ovat raportoineet useaan otteeseen oman yli 500 ASR-implanttia käsittävän potilasaineistonsa tuloksista (6,11). Viimeisimmän tutkimuksen mukaan ASR-pinnoitteilla kuuden vuoden survival oli



Kuva 1: ASR-implanttien kumulatiivinen survival.

75% ja ASR-totaalitekoniivellillä 51.2% (11). Omasa analyysissämme seulottujen lonkkien survival oli vastaavana ajankohtana 70%, joka on yhteneväinen Langtonin ja kollegoiden tuloksiin verrattuna. Kyseisen survival ei kuitenkaan ole vielä kattava otos koko ASR-aineistostamme, koska jo ennen seulontaohjelmaa oli revidoitu 17 lonkkaa. Myös suurimmassa osassa näistä ennen systemaattista seulontaa tehdyistä revisioista oli uusintaleikkauksen syynä metallireaktio.

ASR-implanttien erittäin korkea revisioprocentti erityisesti metallireaktion vuoksi johtuu proteesin mekaanisista ominaisuuksista. ASR-kuppi on pienen hemisfäärinsä vuoksi erittäin altis virheasennoille, joka johtaa edelleen reunakuormitukseen (12). Lisäksi varsinkin pienillä komponenteilla myös radiologisesti hyväasentoinen kuppi on altis reunakuormitukselle, koska kupin katteisuus on hyvin pieni. ASR XL-komponenttien suuremman metallireaktioilmaantuvuuden arvellaan osaksi johtuvan femurkomponentin modulaarisuudesta. Eksplanttianalyseissä on todettu, että joillakin komponenteilla on ollut korostunutta kulumista kartion seudussa (11). Yhtenevää mielipidettä ei ole onko kyseessä rotatorinen vai liukumainen kuluminen ja miten nämä mahdollisesti liittyvät potilaan aktiiviteettiin (13).

Yhteenvetona voidaan todeta, että systemaattinen seulontamme osoitti metallireaktion olevan varsin yleinen ongelma sekä ASR-pinnoitetekoniivellien ja ASR XL-totaalitekoniivelen saaneilla riskiryhmään kuuluvilla potilailla. Analysoitu aineisto on hyvin valikoitunut, joten pitäviä johtopäätöksiä ei voi tämän aineiston pohjalta vielä tehdä. On kuitenkin selvää, että metallireaktion kliininen kuva on hyvin moninainen, oli ilmiön taustalla sitten liiallinen liukuparin kuluminen tai viivästynyt yliherkkyys metalli-ioneille. Huo-

lestuttavan monella potilaalla veren metallipitoisuudet olivat normaalit tai lonkka ei oireillut subjektiivisesti. Metallireaktion luotettava diagnoosi edellyttää huolellista kliinistä tutkimusta, koko veren metallimääryksiä sekä MARS MRI tai Uä-kuvantamista. Täysin oireettomienkin riskipotilaiden seuranta on järjestettävä tiheennetysti ja tarvittaessa tutkimukset uusittava, mikäli potilaan oireilu lisääntyy tai metalli-ioniarvot kohoavat seurannassa. Tekoniivelsairaala Coxa on lopettanut kaikkien modulaaristen metalli-metalli liukuparien käytön, ja samaan johtopäätökseen on tullut myös Iso-Britannian ortopediyhdistys suosituksessaan.

Kirjallisuus

1. Back DL, Dalziel R, Young D, Shimmin A. Early results of primary Birmingham hip resurfacings. An independent prospective study of the first 230 hips. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Mar;87-B(3):324-329.
2. Daniel J, Pynsent PB, McMinn DJ. Metal-on-metal resurfacing of the hip in patients under the age of 55 years with osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Mar;86-B(2):177-184.
3. Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP, et al. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Feb;93-B(2):164-171.
4. Amstutz HC, Le Duff MJ, Campbell PA, Wisk LE, Takamura KM. Complications after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2011 Apr;42(2):207-30, viii.
5. No authors listed. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry: Hip and Knee Arthroplasty Annual Report 2010.
6. 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 Jan;92-B(1):38-46.
7. Toms AP, Marshall TJ, Cahir J, Darrach C, Nolan J, Donell ST, et al. MRI of early symptomatic metal-on-metal total hip arthroplasty: a retrospective review of radiological findings in 20 hips. *Clin Radiol.* 2008 Jan;63(1):49-58.
8. Campbell P, Ebraamzadeh E, Nelson S, Takamura K, De Smet K, Amstutz HC. Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Sep;468(9):2321-2327.
9. Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. *Br Med J.* 2011 May 13;342:d2905.
10. Anderson H, Toms AP, Cahir JG, Goodwin RW, Wimhurst J, Nolan JF. Grading the severity of soft tissue changes associated with metal-on-metal hip replacements: reliability of an MR grading system. *Skeletal Radiol.* 2011 Mar;40(3):303-307.
11. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Gandhi JN, Sidagimale R, Mereddy P, et al. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Aug;93-B(8):1011-1016.

12. Underwood R, Matthies A, Cann P, Skinner JA, Hart AJ. A comparison of explanted Articular Surface Replacement and Birmingham Hip Resurfacing components. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Sep;93-B(9):1169-1177.

13. Bolland BJ, Culliford DJ, Langton DJ, Millington JP, Arden NK, Latham JM. High failure rates with a large-diameter hybrid metal-on-metal total hip replacement: clinical, radiological and retrieval analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 May;93-B(5):608-615.