

TEKONIVELTÄ YMPÄRÖIVÄN KUDOKSEN KROMIPITOISUUS ON YHTEYDESSÄ METALLIREAKTION TYYPPIIN

Lari Lehtovirta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Tekonivelsairaala Coxa

Marraskuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tekonivelsairaala Coxa

ALKUPERÄISJULKAISU:

LARI LEHTOVIRTA, ALEKSI REITO, JYRKI PARKKINEN, JOUKO VEPSÄLÄINEN, SIRPA PERÄNIEMI JA ANTTI ESKELINEN: TEKONIVELTÄ YMPÄRÖIVÄN KUDOKSEN KROMIPITOISUUS ON YHTEYDESSÄ METALLIREAKTION TYYPPIIN. SUOMEN ORTOPEDIA JA TRAUMATOLOGIA 3/2015.

Ohjaaja: Dos. Antti Eskelinen, Tekonivelsairaala Coxa

Marraskuu 2015

Avainsanat: uusintaleikkaus, nivelneste, metallipitoisuus, tulehdus

Haitallinen metallireaktio on ylivoimaisesti tärkein syy lisääntyviin metalli-metalli-tekonivelten uusintaleikkauksiin maailmanlaajuisesti. Kuitenkin sen etiologia ja patogeneesi ovat edelleen huonosti tunnettuja. Tyypin IV viivästynyttä yliherkkyyssreaktiota on esitetty mahdolliseksi metallireaktion aiheuttajaksi potilailla, joiden nivelestä ei irtoa suuria määriä metallihiukkasia. Tavoitteenamme oli selvittää tekoniveltä ympäröivän kudoksen metallipitoisuuden, veren ja nivelnesteen metallipitoisuuden sekä histopatologisten löydösten yhteydet uusintaleikatuilla metalli-metallitekonivelpotilailla.

Tekoniveltä ympäröivän kudoksen, veren sekä nivelnesteen metallipitoisuus määritettiin 99 potilaalta. Lisäksi kunkin potilaan tekoniveltä ympäröivästä kudoksesta otettiin näyte histologista analyysia varten. Tuloksista koottiin taulukkomuotoinen aineisto, ja ne analysoitiin käyttäen SPSS-tietokoneohjelmaa.

Havaitsimme korkean kudoksen kromipitoisuuden olevan yhteydessä makrofagi-painotteiseen tulehdusreaktioon ja matalan kromipitoisuuden taas lymfosyytti-painotteiseen tulehdusreaktioon.

Löydöksemme vahvistaa käsitystä siitä, että osalla potilaista metallireaktio syntyy metalliyliherkkyyden seurauksena huolimatta vähäisestä nivelen kulumasta. Tuloksemme on päinvastainen ainoan aiemmin aiheesta julkaistun tutkimuksen löydöksiin nähden, mutta tukee aikaisempien retrieval-tutkimusten tuomaa näyttöä.

SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto.....	1
2. Aineisto ja menetelmät	2
3. Tulokset	4
4. Pohdinta	5

1. Johdanto

Lonkan tekonivelleikkaus on tehokas ja kustannusvaikuttava pitkälle edenneen ja huonosti konservatiiviseen hoitoon reagoivan lonkkanivelrikon hoitomuoto. Metallimetalli-liukupinnan (metal-on-metal, MoM) käyttö lonkan tekonivelleikkauksissa yleistyi nopeasti ja maailmanlaajuisesti 2000-luvun alussa. MoM-niveliä ehdittiin käyttää useita vuosia ja yli miljoonassa leikkauksessa, ennen kuin ilmaantuivat ensimmäiset huolestuttavat tutkimustulokset (1-4). Nämä havainnot viittasivat tekonivelistä liukenevien metallipartikkelien voivan aiheuttaa pehmytkudokseen tulehduksenomaisen metallireaktion (adverse reaction to metal debris, ARMD). Termiä ARMD käytetään kuvaamaan tekoniveltä ympäröivän pehmytkudoksen reaktiota, ja se pitää sisällään metalloosin, pseudotuumorit ja ALVAL-tyyppisen reaktion (aseptic lymphocytic vasculitis-associated lesion). ARMD on ylivoimaisesti yleisin syy MoM-nivelille tehtäviin uusintaleikkauksiin (5-7). Metallireaktioiden syyt ovat huonosti tunnettuja, mutta erilaisia etiologioita on ehdotettu: liiallisen nivelpintojen kulumisen aiheuttama sytotoksinen reaktio, vierasesinereaktio ja spesifinen metalliyliherkkyyteen liittyvä tyypin IV immuunireaktio (3,8,9). Willert kumppaneineen (2005) kuvasi ensimmäisenä tällaisten kudosten sisältävän runsaasti diffuusia ja perivaskulaarista lymfosyytti-infiltraatiota MoM-tekonivelpotilailla. Toisaalta, liialliseen kulumisen aiheuttaman metallireaktion on kuvattu olevan makrofagi-painotteinen (10).

Nivelpintojen kulumisen ja metallireaktion yhteys on monimutkainen ja huonosti ymmärretty. Metallireaktiota on havaittu sekä potilailla, joiden liukupinnat ovat runsaasti kuluneet että myös potilailla, joilla kulumaa ei ole juuri laisinkaan (4,10,11). Vähäinen nivelpintojen kuluma näyttäisi olevan yhteydessä metalliyliherkkyyss-tyyppiseen immuunireaktioon ja suuri kuluma taas makrofagi-painotteiseen reaktioon, mutta reaktiot voivat esiintyä myös päällekkäin (10). Mielenkiintoista on, että myös päinvastaisia tuloksia on raportoitu (12). Käsittääksemme tähän mennessä on julkaistu vain yksi tutkimus lonkkaniveltä ympäröivien kudosten metallipitoisuuden ja metallireaktion tyypin yhteydestä (13). Tuossa kyseisessä työssä Lohmann ja työtoverit (13) havaitsivat korkean metallipitoisuuden olevan yhteydessä yliherkkyyss-tyyppiseen reaktioon ja matalan pitoisuuden makrofagi-painotteiseen reaktioon.

Veren ja seerumin metalli-ionipitoisuuksia käytetään laajalti apuna MoM-tekonivelpotilaiden diagnostiikassa. Korkeiden metallipitoisuuksien on raportoitu olevan uusintaleikkaukseen johtavan metallireaktion riskitekijä, mutta uusintaleikkaukseen voidaan joutua myös huolimatta matalista metalli-ionipitoisuuksista (11,14). Nivelnesteeseen metalli-ionipitoisuuden merkitys metallireaktion patogeneesissä on tuntematon. Myös metallireaktion histopatologia ja etiologia on edelleen huonosti tunnettua.

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää lonkkaniveltä ympäröivän kudoksen metallipitoisuuden, veren ja nivelnesteeseen metalli-ionipitoisuuden sekä histopatologisten löydösten yhteydet potilailla, joille oli tehty sairaalassamme MoM-tekonivelen uusintaleikkaus metallireaktion vuoksi.

2. Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen sisällytettiin kaikki aikavälillä 6/2013 – 3/2015 Tekonivelsairaala Coxassa metallireaktion vuoksi uusintaleikatut potilaat, joilta saatiin tutkimussuostumus. Mukaan otettiin sekä uni- että bilateraaliset leikkaukset, sekä myös pinnoite- (n=13) ja kokotekonivelpotilaat (n=88). Yhteensä 99 potilasta (42 naista, 57 miestä) antoi suostumuksen osallistua tutkimukseen, ja kahdelle heistä suoritettiin molempien lonkkanivelien revisio, joten aineistomme muodostui lopulta 101 uusintaleikatusta lonkasta.

Metallireaktion kriteereinä olivat: (1) Uusintaleikkauksessa havaittiin lonkassa metalloosia tai makroskooppista synoviittia ja/tai (2) pseudotuumori; ja/tai (3) histopatologisessa näytteessä oli nähtävissä kohtalainen tai suuri määrä perivaskulaarisia lymfosyyttejä sekä kudoksen nekroosia ja fibriniin kertymistä; ja (4) perioperatiivisesti ei ollut viitteitä komponenttien irtoamiseen tai periproteettiseen murtumaan. Näiden lisäksi infektion mahdollisuus poissuljettiin ottamalla useita (vähintään viisi) näytteitä bakteeriviljelyyn uusintaleikkauksen aikana.

Veren koboltti- ja kromi-ionimääritykset kuuluvat sairaalassamme kaikkien MoM-tekoniivelpotilaiden seurantaan. Nivelnesteen koboltti- ja kromipitoisuus määritettiin myös jokaiselta potilaalta uusintaleikkauksen yhteydessä otetusta nivelnestenäytteestä. Jokaisessa uusintaleikkauksessa tulehtuneesta nivekapselistä ja/tai pseudotuumorista otettiin kudokset, jotka lähetettiin sekä histopatologiseen analyysiin että metallipitoisuuden määrittämiseen.

Histopatologiseen analyysiin lähetetyt näytteet formaliinifikoitiin, niistä tehtiin paraffinileikkeet ja ne H&E-värjättiin. Näytteille tehtiin nk. ALVAL-pisteytys, joka alun perin luotiin erottamaan yliherkkyyden ja liiallisen kulumisen aiheuttamat metallireaktiot toisistaan (10). ALVAL-pisteytys sisältää kolme pisteytettävää ominaisuutta: 1) Synoviaalimembraanin yhteneväisyys (0-3p), 2) tulehdussolulinfiltraation tyyppi (0-4p) ja 3) kudoksen järjestäytyminen (0-3p). Näin ollen suurin pistemäärä on 10. Suuri pistemäärä viittaa spesifiseen, ALVAL-tyyppiseen yliherkkyyksireaktioon ja matala taas epäspesifiseen, kulumiseen liitettyyn metallireaktioon. ALVAL-pisteytyksen lisäksi näytteistä arvioitiin mikroskooppisesti näkyvien metallipartikkelien määrä. Yksi kokenut muskuloskeletaalipatologi (JP) arvioi kaikki näytteet ja luokitteli niiden histopatologiset löydökset yllä kuvatuun mukaisesti.

Kudokset määritettiin alumiinin, kromin, koboltin, titaanin, molybdeenin ja vanadiinin pitoisuus. Kustakin näytteestä otettiin samanpainoiset, pienemmät näytteet. Nämä hajotettiin typpihappoa käyttäen mikroaaltodigestiotekniikalla ja liuotettiin tislattuun veteen. Liuoksesta määritettiin metallien määrät optisella atomiemissiospektrometrillä ja laskettiin saadun tuloksen avulla alkuperäisen kudoksen eri metallien pitoisuudet. Nämä määritykset tehtiin Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella.

Tarvittavat potilastiedot ja mittaustulokset kerättiin Tekonivelsairaala Coxan tietojärjestelmästä ja koottiin aineistoksi. Aineisto analysoitiin käyttäen SPSS-ohjelmaa. Kudoksetalipitoisuuksille ja ALVAL-pisteille laskettiin mediaanit. Kudoksetalipitoisuuksien, veri- ja nivelnestepitoisuuksien sekä ALVAL-pisteiden yhteyttä tutkittiin laskemalla Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroimet. Verin metallipitoisuuden ja kudoksen metallipitoisuuden yhteyttä tutkittaessa mukaan sisällytettiin vain yhden MoM-tekoniivelen potilaat, jotta toisesta nivelestä syntyvät metalli-ionit eivät vääristäisi tuloksia.

3. Tulokset

Kudosmetallien mediaanipitoisuus oli koboltille 6,0 µg/g, kromille 39,2 µg/g ja molybdeenille 1,50 µg/g (taulukko 1). Alumiinin ja vanadiinin pitoisuus oli lähes kaikilla potilailla pienempi kuin pienin havaittava pitoisuus, joten ne jätettiin pois analyyseista. Mediaani ALVAL-pistemäärä oli 7 (vaihteluväli, 2 – 10). Tulehdussoluinfiltiraatti-pisteet jakautuivat näytteiden välillä seuraavasti: 1p (makrofagi-dominantti) sai 35 näytettä (35 %), 2p (sekä makrofageja että lymfosyytteja) sai 45 näytettä (45 %), 3p (lymfosyytti-dominantti) sai 17 näytettä (17 %) ja 4p (lähes ainoastaan lymfosyytteja) vain kaksi näytettä (2 %). Kudoksen kromipitoisuuden ja tulehdussoluinfiltiraattipisteiden välillä havaittiin tilastollisesti merkittävä negatiivinen korrelaatio. Myös kudoksen kromipitoisuuden ja ALVAL-pisteiden välillä oli tilastollisesti merkittävä negatiivinen korrelaatio. Kudoksen koboltti- tai molybdeenipitoisuus ei korreloinut ALVAL-pisteiden tai sen alaluokkien kanssa. Kromi-, koboltti ja molybdeenipitoisuus kaikki korreloivat positiivisesti mikroskooppisesti nähtävissä olevien metallipartikkelien määrän kanssa. Titaanin pitoisuus oli koholla 28 potilaalla, mutta se ei korreloinut ALVAL-pisteiden kanssa. Kudoksen kromi- ja kobolttipitoisuus korreloivat molemmat positiivisesti nivelnesteeseen ja veren vastaavien pitoisuuksien kanssa. Nivelnesteeseen kromi- ja kobolttipitoisuus korreloivat myös veren vastaavien pitoisuuksien kanssa. Korrelaatiot merkitsevyyksineen ovat koottuna taulukossa 2.

Metalli	Kudoksen mediaanipitoisuus (µg/g)	Vaihteluväli (µg/g)
Kromi	39.2	0.2 – 1955.0
Koboltti	6.0	0.0 – 262.1
Molybdeeni	1.5	0.0 – 174.6

Taulukko 1. Kudosten metallipitoisuuksien mediaanit ja vaihteluvälit

Metallipitoisuuden korreloiminen	Kudoksen metallipitoisuus		
	Cr	Co	Mo
Tulehdussoluinfiltroaattipisteet	$\rho=-0.257$, $p=0.010$	$\rho= -0.113$, $p=0.27$	$\rho= -0.076$, $p=0.46$
ALVAL-pisteet	$\rho=-0.217$, $p=0.031$	$\rho= -0.039$, $p=0.70$	$\rho= -0.019$, $p=0.85$
Mikroskooppisesti nähtävissä olevat metallipartikkelit	$\rho=0.293$, $p<0.01$	$\rho=0.327$, $p<0.001$	$\rho=0.345$, $p<0.001$
Pitoisuus nivelnesteessä	$\rho=0.319$, $p<0.01$	$\rho=0.404$, $p<0.0001$	Ei mitattu
Pitoisuus veressä	$\rho=0.324$, $p<0.01$	$\rho=0.302$, $p=0.014$	Ei mitattu

Taulukko 2. Korrelaatioita kudoksen metallipitoisuuksien ja muiden tekijöiden välillä

4. Pohdinta

Metallireaktion vuoksi uusintaleikatuilla potilaillamme tekoniveltä ympäröivän pehmytkudoksen kromipitoisuus oli yhteydessä tulehdussoluinfiltroaattipisteisiin ja ALVAL-pisteisiin käänteisesti. Kudoksen titaanipitoisuus oli osalla potilaista koholla, mutta se ei korreloinut histologisten muuttujien kanssa. Kudoksen kromi- ja kobolttipitoisuus korreloivat sekä nivelneste- että verionipitoisuuksien kanssa positiivisesti. Makrofagipainotteinen reaktio tai sekä makrofagi- että lymfosyyttipainotteinen reaktio olivat puhtaasti lymfosyyttipainotteisia reaktioita huomattavasti yleisempiä.

Tutkimuksemme heikkouksiin kuuluvat mahdollinen tutkimuksesta kieltäytyneiden potilaiden aiheuttama potilasaineiston valikoituminen sekä vakioimaton verinäytteen ottoajankohta, joka voi johtaa erisuuruisiin tuloksiin potilaiden välillä. Tällä ei kuitenkaan ole vaikutusta tutkimuksemme keskeisiin löydöksiin kudoksetalipitoisuuksista. Mahdollinen metallien epätasainen jakautuminen kudoksiin on voinut aiheuttaa metallipitoisuuden määrittäksessä virhettä, sillä näytteeksi otetaan vain pieni pala nivelkapselia ja/tai pseudotuumoria eikä se näin ollen edusta koko kudosta.

Löytämämme negatiivinen korrelaatio kudoksen kromipitoisuuden ja tulehdussoluinfiltraattipisteiden välillä merkitsee, että suuri kromipitoisuus oli yhteydessä makrofagipainotteiseen reaktioon ja pieni kromipitoisuus taas lymfosyyttipainotteiseen reaktioon. Mielenkiintoista kyllä, ainoa julkaistu tutkimus, jossa on mitattu kudoksen metallipitoisuutta suoraan, päätyi päinvastaiseen tulokseen (13). Tutkimuksemme vahvuutena Lohmannin ja kumppaneiden työhön verrattuna on huomattavasti suurempi aineisto, mikä saattaa satunnaisvirheen pienenemisen myötä selittää eroa. Tuloksemme vahvistavat useiden retrievaltutkimustenkin tukemaa hypoteesiä metalliyliherkkyydestä metallireaktion aiheuttajana potilailla, joilla nivelestä ei irtoa suuria määriä metallidebristä (8).

Campbell et al. tutkivat implantin kuluman ja kudoksen reaktion tyypin yhteyttä, ja havaitsivat pienen kuluman olevan yhteydessä yliherkkyyss-tyyppiseen reaktioon pehmytkudoksessa (10). Suuri kuluma taas oli yhteydessä suurempaan makrofagien ja pienempään lymfosyyttien määrään viitaten epäspesifiseen liiallisten metallipartikkeleiden aiheuttamaan vierasesinereaktioon. Tuloksemme tukevat näitä löydöksiä. Campbell et al. myös havaitsivat reaktioiden usein esiintyvän päällekkäin, mikä myös vastaa löydöstämme. Grammatopoulos et al. havaitsivat tekonivelen kuluman kohtalaisesti korreloivan korkeiden ALVAL-pisteiden kanssa, mutta toisaalta myös makrofagien määrän kanssa. Hieman käänteisesti he myös havaitsivat, että kaikilla potilailla, joilla oli pseudotuumori ja vähän kulunut implantti, oli ALVAL-tyyppinen reaktio.

Nivelnesteiden ja kudoksen metallipitoisuuksien korrelaatio viittaa ainakin osan nivelnesteeseen liuenneista ioneista siirtyvän ympäröiviin pehmytkudoksiin. Koska kudoksen metallipitoisuus korreloi myös mikroskooppisesti nähtävillä oleviin metallipartikkeleihin, näyttäisi osa kudoksen sisältämästä metallista olevan partikkelimuotoista ja osa liuenneina ioneina. De Smet et al. havaitsivat vahvan korrelaation seerumin ja nivelnesteiden metalli-ionikonsentraatioiden välillä (15) kun taas Davda et al. havaitsivat kohtalaisen korrelaation (16). Löytämämme korrelaatio tukee näitä havaintoja ja asettuu niiden kanssa samaan suuruusluokkaan. Kudoksen metallipitoisuuden ja veren metalli-ionipitoisuuksien välinen yhteys taas on havaintojemme perusteella heikompi, mitä selittää kudoksen metallipartikkelit, jotka eivät todennäköisesti liukene suurissa määrin vereen.

Metallireaktion etiologia on monimutkainen. Ristiriitaiset tulokset implantin kuluman ja kudoksen reaktion tyypin yhteydestä kertovat siitä, että ilmiö on edelleen puutteellisesti tunnettu. Havaintojemme perusteella näyttää siltä, että osalla potilaista esiintyy yliherkkyyttä MoM-nivelestä irtoaville kromille ja/tai koboltille, mikä ilmenee lymfosyytti-dominantin metallireaktion syntymisenä myös ilman merkittävää tekonivelen kulumaa ja kromin kertymistä kudoksiin. Kudoksen korkean kromipitoisuuden ja makrofagiin suuren määrän yhteys taas viittaa siihen, että näillä potilailla MoM-nivelepinnan ja/tai kartion huomattava kuluminen on johtanut klassiseen kromin ja/tai koboltin indusoimaan vierasesinereaktioon. Titaanilla sen sijaan ei näytä olevan merkittävää roolia metallireaktion synnyssä. Asiasta tarvitaan selkeästi vielä lisää tutkimusta sekä etiopatogeneesin että myös eri reaktiotyyppien kliinisen taudinkulun selvittämiseksi.

Lähteet

- (1) Glyn-Jones S, Pandit H, Kwon YM, Doll H, Gill HS, Murray DW. Risk factors for inflammatory pseudotumour formation following hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 2009 Dec;91(12):1566-1574.
- (2) Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, et al. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 2008 Jul;90(7):847-851.
- (3) Langton D, Jameson S, Joyce T, Hallab N, Natsu S, Nargol A. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement A CONSEQUENCE OF EXCESS WEAR. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2010;92(1):38-46.
- (4) Kwon YM, Glyn-Jones S, Simpson DJ, Kamali A, McLardy-Smith P, Gill HS, et al. Analysis of wear of retrieved metal-on-metal hip resurfacing implants revised due to pseudotumours. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Mar;92(3):356-361.
- (5) Barrett WP, Kindsfater KA, Lesko JP. Large-diameter modular metal-on-metal total hip arthroplasty: incidence of revision for adverse reaction to metallic debris. *J Arthroplasty* 2012;27(6):976-983. e1.
- (6) Bosker B, Ettema H, Boomsma M, Kollen B, Maas M, Verheyen C. High incidence of pseudotumour formation after large-diameter metal-on-metal total hip replacement A prospective cohort study. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2012;94(6):755-761.
- (7) Reito A, Puolakka T, Elo P, Pajamäki J, Eskelinen A. High prevalence of adverse reactions to metal debris in small-headed ASR™ hips. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2013;471(9):2954-2961.
- (8) Willert H, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2005;87(1):28-36.
- (9) Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties: relation to implant failure and pseudotumor formation. *Acta orthopaedica* 2009;80(6):653-659.
- (10) Campbell P, Ebramzadeh E, Nelson S, Takamura K, De Smet K, Amstutz H. Histological Features of Pseudotumor-like Tissues From Metal-on-Metal Hips. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010 09/01;468(9):2321-2327.
- (11) Langton D, Joyce T, Jameson S, Lord J, Van Orsouw M, Holland J, et al. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing the influence of component type, orientation and volumetric wear. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2011;93(2):164-171.

(12) Grammatopoulos G, Pandit H, Kamali A, Maggiani F, Glyn-Jones S, Gill HS, et al. The correlation of wear with histological features after failed hip resurfacing arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2013;95(12):e81.

(13) Lohmann C, Meyer H, Nuechtern J, Singh G, Junk-Jantsch S, Schmotzer H, et al. Periprosthetic tissue metal content but not serum metal content predicts the type of tissue response in failed small-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2013;95(17):1561-1568.

(14) Hart A, Sabah S, Sampson B, Skinner J, Powell J, Palla L, et al. Surveillance of Patients with Metal-on-Metal Hip Resurfacing and Total Hip Prostheses. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2014;96(13):1091-1099.

(15) De Smet K, De Haan R, Calistri A, Campbell P, Ebramzadeh E, Pattyn C, et al. Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip resurfacing. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2008;90(Supplement 4):202-208.

(16) Davda K, Lali F, Sampson B, Skinner J, Hart A. An analysis of metal ion levels in the joint fluid of symptomatic patients with metal-on-metal hip replacements. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2011;93(6):738-745.