

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Pathologie mit den Sektionen Molekularpathologie und Zytopathologie

Prof. Dr. Guido Sauter (Institutsdirektor)

## **Analyse von möglichen geschlechts-spezifischen Unterschieden in Bezug auf das morphologische Versagensmuster der Hüftgelenks- Oberflächenersatzprothesen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Andrea Renate Hinsch  
aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 16.05.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Jozef Zustin

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes M. Rueger

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Lehmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2013

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Material und Methoden.....	7
3. Ergebnisse.....	9
4. Diskussion .....	10
5. Zusammenfassung .....	15
6. Literaturverzeichnis.....	17
7. Danksagung .....	19
8. Lebenslauf .....	20
9. Eidesstattliche Versicherung .....	21
10. Promotionsbezogene Publikation .....	22

# 1. Einleitung

Bei zunehmender Alterung der Bevölkerung kommt den degenerativen Gelenkserkrankungen wie anderen Alterserkrankungen zunehmend Bedeutung zu. Die Gelenkersatz-Therapie, besonders von Hüftgelenken, zunehmend auch von Kniegelenken, ist ein Routineeingriff geworden, der den behandelten Patienten eine substantielle Verbesserung der Lebensqualität beschert. Bei älteren Patienten wird hierbei häufig die totale Hüftendoprothese eingesetzt. Bei jüngeren und aktiven Menschen hingegen wird zunehmend die Prothesengleitpaarungen (zum Beispiel die Metall-Metall-Hüftendoprothese) verwendet. Ein frühzeitiges Versagen dieser Prothesenart kommt vor allem bei Patienten mit höheren Lebensalter (> 65 Jahre), bei Frauen, bei kleinerem Durchmesser (< 50 mm) der Prothesenköpfe und bei einer Hüftdysplasie als Vorerkrankung zum tragen (Prosser et al., 2010).

Bei Patienten mit Prothesenversagen wird in der Regel die Prothese ersetzt, wobei die zu erwartenden Operationsresultate beim Einsetzen der zweiten Prothese im Allgemeinen schlechter sind als bei der ersten Prothesenimplantation. Dies liegt darin begründet, dass der Hüftkopf bereits beim ersten (klassischen) Implantat typischerweise geopfert wurde und es deswegen beim zweiten Implantat nötig ist, das Ersatzimplantat in die Verankerung des ersten Implantates einzubauen. Prothesengleitpaarungen, zum Beispiel Metall-Metall-Prothesen stellen angesichts dieser Situation – gerade bei jungen Patienten – eine interessante Alternative dar. Bei den Gleitpaarendoprothesen werden die Femurköpfe nicht ersetzt, sondern nach Abtragung des degenerativ veränderten Gelenkknorpels außen durch eine beschichtete Kappe verstärkt. Parallel dazu wird das Acetabulum mit einer entsprechenden Komponente ausgekleidet und stabilisiert, wobei die einzelnen

Prothesenteile mit oder ohne Zement befestigt werden. Dieses Verfahren führt zu ähnlich guten Erfolgen wie die klassischen Hüftendoprothesen, hat aber den Vorteil, dass der Femur – bei einem später notwendigen Ersatz der Prothese – noch vollständig vorliegt und der Einbau einer zweiten Prothese so deutlich einfacher möglich ist. Die Prothesengleitpaarungen-Technologie (wie die Metall-Metall-Prothese) und Veränderungen im Design der Prothesen sind dementsprechend in den letzten Jahren deutlich bedeutender geworden. Beispielsweise werden in den USA derzeit etwa 1/3 aller Hüftprothesen nach diesem Verfahren (Metall-on-Metall) durchgeführt (Bozic et al., 2009). Die Metall-Metall-Gleitpaarungen sind heute eine akzeptierte Alternative zu traditionellen Metall-Polyäthylen-Hüftendoprothesen bei jungen Erwachsenen, wobei unter 65 Jahre alte Patienten mit Osteoarthritis als die häufigste Patientengruppe für ihre Indikation gelten (Bozic et al., 2009, Bozic et al., 2010, Nunley et al., 2009, Shimmin et al., 2008, Beaulé et al., 2004, Maguire et al., 2009, Prosser et al., 2010, Seyler et al., 2009, Corten and MacDonald, 2010, Della Valle et al., 2009).

Auch für die Erforschung von Knochenreaktionen auf künstliche Strukturen ist die Metall-Metall-Hüftprothetik von Interesse. Kommt es zu einer Explantation von Femurköpfen mit Metallkappen, kann die in vivo Reaktion des Femurknochens auf die Metallimplantate studiert werden, was die Möglichkeit eröffnet die mit Metall-Implantaten assoziierte Physiologie und Pathophysiologie des Knochens zu untersuchen. Kürzlich publizierte Studien der Hamburger Arbeitsgruppe (Zustin et al., 2009, Zustin et al., 2010c) und von anderen (Oertelt-Prigione et al., 2010) haben darauf hingewiesen, dass bei Männern und Frauen möglicherweise andere

Mechanismen für ein Versagen der Metall-Metall-Hüftgelenksprothesen verantwortlich sein könnten.

Ziel dieser Studie war es deswegen, die der Literatur diskutierte Unterschiede von Oberflächenersatzprothesenversagen zwischen Männern und Frauen zu eruieren. Dazu sollte auf bestehende Daten des Hamburger Hüftoberflächenersatzprothesenregisters zurückgegriffen werden.

## 2. Material und Methoden

Die in der Arbeit verwendeten Materialien und Verfahren sind in der der Doktorarbeit zugrundeliegenden Publikation ausgedehnt dargestellt (Hinsch et al., 2011). Die wichtigsten methodischen Aspekte waren:

1. Von 2004-2010 wurden insgesamt 283 Hüftkopfpräparate mit Metallkappen wegen Prothesenversagens am Institut für Pathologie des UKE untersucht.

2. In die Studie eingeschlossen wurden davon 173 Präparate. Ausschlusskriterien waren:

- Das Fehlen von Knochengewebe im Präparat
- Nicht-Beurteilbarkeit des vorhandenen Knochengewebes wegen Schädigungen
- Nur unfixiert eingesandtes Knochengewebe
- Vorliegen einer periprothetischen Infektion, welche eine weitere detaillierte Beurteilung ausschloss
- 31 Patienten wegen fehlender Information über das Geschlecht (diese wurden aber als Kontrollgruppe verwendet)

3. Alle Präparate wurden auf standardisierte Weise makroskopisch, kontakt-radiographisch und mikroskopisch beurteilt. Die Beurteilungskriterien sind in der der Dissertation zugrunde liegenden Arbeit sowie in vorangegangenen Publikationen ausgedehnt dargestellt (Morlock et al., 2006, Zustin et al., 2009, Zustin et al., 2010a, Zustin et al., 2010b, Zustin et al., 2010c).

4. Klinische, makroskopische und mikroskopische Befunde beziehungsweise Kategorien von Ursachen des Prothesenversagens wurden zwischen Männern und Frauen verglichen.

5. Statistische Untersuchungen wurden angewendet, um die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen dem Kollektiv männlicher und weiblicher Patienten zu überprüfen (Mann-Whitney-U-Test). Zudem wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um die „Odds ratio“ (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (CI) zu berechnen.



### 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Studie sind in der beiliegenden Publikation umfassend dargestellt (Tabellen 3 bis 7). Die wichtigsten Befunde sind wie folgt:

1. Die Zeitspanne zwischen Implantation einer Metall-Metall-Hüftgelenksendoprothese und der Explantation wegen Prothesenversagens unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht.

2. Osteonekrosen in femoralen Knochenbestandteilen waren bei Männern (90,9%) häufiger als bei Frauen (83,5%). Dieser Unterschied erreichte insgesamt nicht ganz die Signifikanzschwelle ( $p=0,151$ ). Signifikant größer war allerdings die vertikale Ausdehnung der Osteonekrosen bei Männern als bei Frauen ( $p=0,008$ ). Osteonekrosen sind somit bei Männern insgesamt etwas häufiger und wenn sie auftreten deutlich größer als bei Frauen.

3. Bei Frauen sind Befundkonstellationen, welche auf eine Hypersensitivitätsreaktion auf Metallimplantate schließen lassen, deutlich häufiger als bei Männern. So fand sich eine exzessive intraossäre Lymphozyteninfiltrate bei insgesamt 11 Studienpatienten aus der klinischen Kategorie von Patienten mit unerklärlichen Hüftschmerzen. Davon waren 10 weiblich und 1 männlich ( $p=0,021$ ). In der gleichen Patientengruppe (mit unerklärlichen Hüftschmerzen) fand sich eine Hyperosteoidose an der Knochen-Zement-Interfaceregion bei 8 Männern und 22 Frauen ( $p=0,005$ )

## 4. Diskussion

Die durchgeführte Untersuchung ergab substantielle Unterschiede im Versagensmuster von Hüftgelenksprothese zwischen Männern und Frauen. Bei Männern mit versagender Hüftgelenksendoprothese fanden sich häufiger Osteonekrosen mit größerer Ausdehnung als bei Frauen. Dementsprechend führten die Osteonekrosen bei Männern auch häufiger zu Frakturen als bei Frauen. Bei Frauen war hingegen die Wahrscheinlichkeit eines exzessiven Lymphozyteninfiltrates und einer sogenannten „Interface-Hyperosteoidose“ signifikant größer als bei Männern. Die letzteren Befunde dürften Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion auf Metallimplantate darstellen, welche typischerweise mit einem uncharakteristischen Hüftschmerz einhergehen (Zustin et al., 2009). Unser Kollektiv ist mit 173 Fällen eines der größten der Weltliteratur. Dennoch ist die absolute Zahl von 173 Fällen für statistische Untersuchungen oft zu klein. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass ein deutlich größeres Patientenkollektiv es erlauben würde, eine weitere Klassifikation von charakteristischen Versagensmustern in weitere Subgruppen vorzunehmen und so noch bessere Einsichten in die verschiedenen biologischen Reaktionen auf Prothesen in Männern und Frauen erlauben würde.

Die Resultate der Hüftgelenkschirurgie haben sich in den letzten Jahren deutlich gebessert. Faktoren, welche zu dieser Entwicklung beigetragen haben umfassen Fortschritte in der Metallurgie, der allgemeinen Operationstechnik, aber auch einer besseren Patientenselektion für derartige Eingriffe. Die Patientenselektion ist insbesondere für die Metall-Metall-Hüftgelenksprothesen von Bedeutung. Allgemein werden Männer unter 65 Jahren mit Osteoarthritis als die besten Kandidaten für

Hüftkappensprothesen betrachtet (Bozic et al., 2009, Bozic et al., 2010, Corten and MacDonald, 2010, Della Valle et al., 2009, Maguire et al., 2009, Nunley et al., 2009, Prosser et al., 2010, Seyler et al., 2009, Shimmin et al., 2008). Diese Auffassung basiert auf Daten von großen Zentren und von Registern (Bozic et al., 2009, Bozic et al., 2010, Corten and MacDonald, 2010, Della Valle et al., 2009, Maguire et al., 2009, Nunley et al., 2009, Prosser et al., 2010, Seyler et al., 2009, Shimmin et al., 2008). Trotz der unbestrittenen Nützlichkeit derartiger Datenquellen muss beachtet werden, dass diese nur die Beantwortung sehr genereller Fragen erlauben. Diese Datenbanken beinhalten häufig nur wenige Parameter, wie Durchmesser der Prothese, Patientenalter oder klinische Diagnosen, welche zum Hüftgelenksersatz geführt haben. McBryde et al. (McBryde et al., 2010) hatten kürzlich durch eine ausgedehnte multivariable Analyse unter Verwendung komplexer statistischer Verfahren demonstriert, dass das Risiko eines Hüftgelenksversagens signifikant mit der Größe der femoralen Prothesenkomponente assoziiert ist. Diese Untersuchung umfasste 48 Therapieversager in einer Kohorte von 2123 implantierten Hüften. Auch Amstutz et al. (Amstutz et al., 2011) hatten über eine große Kohorte (n=1107) von Metall-Metall-Hüftgelenksprothesen berichtet. Diese Autoren fanden eine höhere Revisionsrate bei Frauen. Dieser Effekt verschwand allerdings nach Korrektur der Daten für die Parameter „Komponentengröße“ und „Operationstechnik“.

Unsere Untersuchung unterscheidet sich von diesen klinisch dominierten Studien in der Art des Ausgangsmaterials. Das Ausgangsmaterial unserer Kohorte ist ein auf standardisierte Weise analysiertes Kollektiv von „versagten“ Hüftendoprothesen. In verschiedenen Studien waren bereits früher eine Vielzahl morphologischer Parameter dieses Kollektivs erfasst worden (Zustin et al., 2009, Zustin et al., 2010c).

Die jetzige Analyse beschäftigte sich ausschließlich mit Parametern, welche von anderen Autoren als mögliche geschlechtsspezifische Parameter suggeriert wurden. Dabei ging es darum, eine mögliche Verzerrung der bisher publizierten Daten durch Kofaktoren auszuschließen. Dies gelang uns für die Parameter „Osteonekrose“ und „Hypersensitivität“. Dieses Ergebnis unterstützt die bisher diskutierten Thesen in der Literatur. Ebenso wie wir fanden Little et al. (Little et al., 2005) ebenfalls Ausmaß und Vorkommen von Osteonekrosen als wesentlichsten Unterschied zwischen Prothesenfrakturen bei Männern und Frauen. Auch die höhere Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen auf Prothesen bei Frauen als bei Männern wurde bereits in der Literatur vermutet (Pandit et al., 2008a, Pandit et al., 2008b, Zustin et al., 2009, Zustin et al., 2010a).

Für die Betrachtung der Daten dieses Projektes ist es wichtig, die inhärenten Limitationen unserer Studie zu erkennen. Auf Grund der Tatsache, dass unser Untersuchungsgut ausschließlich aus explantierten versagten Femurköpfen besteht, sind wir nicht in der Lage auf die allgemeine Häufigkeit des Prothesenversagens zu schließen. Unsere Daten ergeben somit keine eindeutigen Anhaltspunkte auf die Prävalenz des Prothesenversagens und Beziehungen zu möglichen klinischen Risikofaktoren. Auch ist es keineswegs sichergestellt, dass alle Chirurgen, von denen die untersuchten Hüftgelenksbestandteile und Prothesen stammen, sämtliche von ihnen explantierte Präparate, in unser Institut eingesandt haben. Es wäre auch durchaus denkbar, dass unser Patientenkollektiv sich auf besonders unklare oder klinisch interessante Fälle konzentriert. Weiterhin ist es denkbar, dass einige, der von „unseren“ Orthopäden implantierten, aber später versagenden Hüftgelenksprothesen andernorts von anderen Chirurgen ohne unser Wissen entfernt wurden. Multiple

verschiedene Hüftkappensysteme waren in unsere Studie eingeschlossen. Separate Analysen für die einzelnen Prothesen-Designs wurden auf Grund der Fallzahlproblematik nicht durchgeführt. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Kappentypen besonders häufig Komplikationen einer bestimmten Art verursachen.

Eine weitere mögliche Limitation der Daten dieser Studie könnten unterschiedliche pathologische Aufarbeitungen bei verschiedenen Prothesentypen darstellen. Um eine derartige Beeinflussung der Daten zu vermeiden, wurden alle Prothesen in unserer Osteopathologie sehr umfangreich und auf standardisierte Weise untersucht. Beispielsweise wurden pro Femurkopf drei Quadranten histologisch untersucht. Auch die Möglichkeit der Intra- und Interobserver-Variabilität der generell überdurchschnittlich schwierigen osteopathologischen Diagnostik wurde beachtet. Alle unsere Präparate wurden von einem spezialisierten Pathologen (Zustin) beurteilt.

Eine der wichtigsten Befunde dieses Projektes ist der Nachweis einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion in Form von exzessiven intraossären Lymphozyteninfiltraten und einer Interface-Hyperosteoiditis als eine typischerweise bei Frauen auftretende Veränderung. Obwohl dieser Befund auch von anderen Autoren so bestätigt worden war, muss beachtet werden, dass es international derzeit keinen Konsensus über die spezifischen histopathologischen Kriterien für eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion im Knochen gibt. Einzelne Autoren hatten beispielsweise vorgeschlagen, dass eine solide anteriore granulomatöse pseudotumorale Reaktion spezifisch für eine Hypersensitivität sein soll (Pandit et al.,

2008a, Pandit et al., 2008b). Andere Arbeitsgruppen haben unterdessen aber darauf hingewiesen, dass auch eine Fehlstellung eines Hüftgelenks zu ähnlichen morphologischen Veränderungen mit einer Akkumulation von Metallabriebpartikeln direkt in den Läsionen führen kann.

Insgesamt zeigt die Studie die Bedeutung und Aussagekraft einer detaillierten morphologischen Aufarbeitung von Hüftgelenksprothesen nach ihrem Versagen. Die Daten zeigen, dass die so gewonnen morphologischen Parameter dazu geeignet sind, Einblicke in die Pathogenese von Hüftgelenksversagen zu geben. Darüber hinaus können solche Daten dafür genutzt werden bessere therapeutische Strategien für gewisse Patientenpopulationen zu entwickeln. Beispielsweise zeigt die Studie, dass mögliche Hypersensitivitätsreaktionen (in Form von exzessiven intraossären Lymphozyteninfiltraten und einer Interface-Hyperosteoiditis) auf Metalle bei Frauen deutlich häufiger sind als bei Männern. Dementsprechend muss diese Diagnose gerade bei Frauen mit entsprechender Schmerzsymptomatik (unklarer Genese) auch aktiv erwogen werden. Es wäre denkbar, dass zumindest in einem Teil der Fälle eine konservative immunmodulatorische Therapie bei möglichen Hypersensitivitätsreaktionen eine Prothesenentfernung verhindern könnte, insbesondere bei ausreichend frühzeitiger Diagnose.

## 5. Zusammenfassung

Metall-Metall-Hüftgelenksprothesen stellen heute eine Alternative für die klassischen Hüftprothesen dar, insbesondere bei jungen und aktiven Patienten mit fortgeschrittener Osteoarthritis. Einzelne Studien hatten vorgeschlagen, dass Frauen für ein derartiges Verfahren weniger geeignete Kandidaten sein könnten als Männer. Geschlechtsspezifische Ursachen und Mechanismen für ein Prothesenversagen wurden allerdings nicht eindeutig gezeigt. Bisherige Studien hatten allerdings angedeutet, dass Osteonekrosen und die Hypersensitivitätsreaktionen vom verspäteten Typ mit dem Patientengeschlecht assoziiert sein könnten. Diese Befunde stammen allerdings aus Studien mit gemischten Kollektiven, welche nicht nach klinischer Diagnose, Patientenalter oder der Größe der Femurkomponenten der Prothesen bereinigt worden waren. Ziel der Studie war es dementsprechend zu klären, ob die früher beschriebenen Parameter auch bei bereinigten Patientenkollektiven ihre Abhängigkeit vom Patientengeschlecht beibehalten würden.

In die Studie wurden 173 Patienten (88 Männer, 85 Frauen) eingeschlossen, deren Knochenpräparate nach Versagen einer Metall-Metall-Hüftgelenksendoprothese am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersucht werden konnten. Die Ergebnisse wurden unter anderem mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 31 Patienten ohne bekanntes Geschlecht verglichen. Die „Odds Ratio“ (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (CI) wurden für die folgenden morphologisch definierten Variablen mittels logistischer Regressionsanalyse bestimmt: Periprothetischen Frakturen (n=133), Osteonekrose (n=151), exzessive intraossäre Lymphozyteninfiltrate (n=11) und Interface-Hyperosteoiditis (n=30). Die

logistische Regressionsanalyse wurde sowohl unadjustiert, als auch nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Größe der Femurkomponente und die präoperative klinische Diagnose durchgeführt.

Die Resultate der Studie zeigen, dass die Präparate von weiblichen Patienten eine kleinere OR hatten für Frakturen (adjustierte OR: 0,29, 95% CI 0,11,0,80, p für Unterschiedlichkeit = 0,02) und für das Vorliegen von Osteonekrosen (adjustierte OR: 0,6, 95% CI 0,04, 0,63, p für Unterschiedlichkeit =0,01). Auf der anderen Seite hatten Frauen höhere OR für das Vorliegen von exzessiven intraossären Lymphozyteninfiltraten (adjustierte OR: 10,22, 95% CI 0,79, 132,57, p für Unterschied = 0,08) und Interface-Hyperosteoiditis (adjustierte OR: 4,19, 95% CI 1,14, 15,38, p für Unterschied = 0,03).

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt substanzielle Geschlechtsunterschiede in bestimmten Mustern des Präparatversagens bei Metall-Metall-Hüftprothesen. Das Erkennen von pathogenetisch definierten Versagensmodi wird in der Zukunft dazu beitragen Risikofaktoren für die einzelnen „Versagertypen“ zu definieren und dementsprechend therapeutische und prophylaktische Optionen für die entsprechenden Patientengruppen zu finden.



## 6. Literaturverzeichnis

- AMSTUTZ, H. C., WISK, L. E. & LE DUFF, M. J. (2011) Sex as a patient selection criterion for metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Arthroplasty*, 26, 198-208.
- BEAULE, P. E., DOREY, F. J., LE DUFF, M. J., GRUEN, T. & AMSTUTZ, H. C. (2004) Risk factors affecting outcome of metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 87-93.
- BOZIC, K. J., KURTZ, S., LAU, E., ONG, K., CHIU, V., VAIL, T. P., RUBASH, H. E. & BERRY, D. J. (2009) The epidemiology of bearing surface usage in total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am*, 91, 1614-20.
- BOZIC, K. J., PUI, C. M., LUDEMAN, M. J., VAIL, T. P. & SILVERSTEIN, M. D. (2010) Do the potential benefits of metal-on-metal hip resurfacing justify the increased cost and risk of complications? *Clin Orthop Relat Res*, 468, 2301-12.
- CORTEN, K. & MACDONALD, S. J. (2010) Hip resurfacing data from national joint registries: what do they tell us? What do they not tell us? *Clin Orthop Relat Res*, 468, 351-7.
- DELLA VALLE, C. J., NUNLEY, R. M., RATERMAN, S. J. & BARRACK, R. L. (2009) Initial American experience with hip resurfacing following FDA approval. *Clin Orthop Relat Res*, 467, 72-8.
- HINSCH, A., VETTORAZZI, E., MORLOCK, M. M., RUTHER, W., AMLING, M. & ZUSTIN, J. (2011) Sex differences in the morphological failure patterns following hip resurfacing arthroplasty. *BMC Med*, 9, 113.
- LITTLE, C. P., RUIZ, A. L., HARDING, I. J., MCLARDY-SMITH, P., GUNDLE, R., MURRAY, D. W. & ATHANASOU, N. A. (2005) Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*, 87, 320-3.
- MAGUIRE, C. M., SEYLER, T. M., BOYD, H. S., LAI, L. P., DELANOIS, R. E. & JINNAH, R. H. (2009) Hip resurfacing-keys to success. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 67, 142-5.
- MCBRYDE, C. W., THEIVENDRAN, K., THOMAS, A. M., TREACY, R. B. & PYNSENT, P. B. (2010) The influence of head size and sex on the outcome of Birmingham hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 105-12.
- MORLOCK, M. M., BISHOP, N., RUTHER, W., DELLING, G. & HAHN, M. (2006) Biomechanical, morphological, and histological analysis of early failures in hip resurfacing arthroplasty. *Proc Inst Mech Eng H*, 220, 333-44.
- NUNLEY, R. M., DELLA VALLE, C. J. & BARRACK, R. L. (2009) Is patient selection important for hip resurfacing? *Clin Orthop Relat Res*, 467, 56-65.

- OERTELT-PRIGIONE, S., PAROL, R., KROHN, S., PREISSNER, R. & REGITZ-ZAGROSEK, V. (2010) Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med*, 8, 70.
- PANDIT, H., GLYN-JONES, S., MCLARDY-SMITH, P., GUNDLE, R., WHITWELL, D., GIBBONS, C. L., OSTLERE, S., ATHANASOU, N., GILL, H. S. & MURRAY, D. W. (2008a) Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br*, 90, 847-51.
- PANDIT, H., VLYCHOU, M., WHITWELL, D., CROOK, D., LUQMANI, R., OSTLERE, S., MURRAY, D. W. & ATHANASOU, N. A. (2008b) Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune response. *Virchows Arch*, 453, 529-34.
- PROSSER, G. H., YATES, P. J., WOOD, D. J., GRAVES, S. E., DE STEIGER, R. N. & MILLER, L. N. (2010) Outcome of primary resurfacing hip replacement: evaluation of risk factors for early revision. *Acta Orthop*, 81, 66-71.
- SEYLER, T. M., MARKER, D. R., BOYD, H. S., ZYWIEL, M. G., MCGRATH, M. S. & MONT, M. A. (2009) Preoperative evaluation to determine candidates for metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am*, 91 Suppl 6, 32-41.
- SHIMMIN, A., BEAULE, P. E. & CAMPBELL, P. (2008) Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 90, 637-54.
- ZUSTIN, J., AMLING, M., KRAUSE, M., BREER, S., HAHN, M., MORLOCK, M. M., RUTHER, W. & SAUTER, G. (2009) Intraosseous lymphocytic infiltrates after hip resurfacing arthroplasty: a histopathological study on 181 retrieved femoral remnants. *Virchows Arch*, 454, 581-8.
- ZUSTIN, J., HAHN, M., MORLOCK, M. M., RUTHER, W., AMLING, M. & SAUTER, G. (2010a) Femoral component loosening after hip resurfacing arthroplasty. *Skeletal Radiol*, 39, 747-56.
- ZUSTIN, J., KRAUSE, M., BREER, S., HAHN, M., VON DOMARUS, C., RUTHER, W., SAUTER, G., MORLOCK, M. M. & AMLING, M. (2010b) Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 404-10.
- ZUSTIN, J., SAUTER, G., MORLOCK, M. M., RUTHER, W. & AMLING, M. (2010c) Association of osteonecrosis and failure of hip resurfacing arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 468, 756-61.

## 7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Guido Sauter danke ich für seine Unterstützung, Ratschläge und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn PD Dr. Jozef Zustin danke ich besonders für seine hervorragende Betreuung, Hilfsbereitschaft und Geduld.

Bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Rüther bedanke ich mich für die vielen wertvollen klinisch bezogenen Informationen und Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. Michael Amling danke ich für die sehr wichtigen Einsichten in die Biologie des Knochens.

Herrn Prof. Dr. Michael M. Morlock möchte ich meinen Dank für die essentielle Hilfe in Hinblick auf die Biomechanik aussprechen.

Herrn Eik Vettorazzi gilt mein Dank bezüglich der Beratung und Hilfe bei der Auswertung unserer Studienkohorte.

Allen mit uns kooperierenden Orthopäden danke ich herzlich für die zur Verfügung gestellten Proben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir immer den Rücken gestärkt und freigehalten hat.

## **8. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Andrea Renate Hinsch

## **10. Promotionsbezogene Publikation**

### **Sex differences in the morphological failure patterns following hip resurfacing arthroplasty**

Andrea Hinsch, Eik Vettorazzi, Michael M. Morlock, Wolfgang R  ther, Michael Amling and Jozef Zustin

BMC Medicine. 2011; **9**: 113.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Sex differences in the morphological failure patterns following hip resurfacing arthroplasty

Andrea Hinsch<sup>1†</sup>, Eik Vettorazzi<sup>2†</sup>, Michael M Morlock<sup>3</sup>, Wolfgang Rüther<sup>4</sup>, Michael Amling<sup>5</sup> and Jozef Zustin<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** Metal-on-metal hybrid hip resurfacing arthroplasty (with a cementless acetabular component and a cemented femoral component) is offered as an alternative to traditional total hip arthroplasty for the young and active adult with advanced osteoarthritis. Although it has been suggested that women are less appropriate candidates for metal-on-metal arthroplasty, the mechanisms of prosthesis failure has not been fully explained. While specific failure patterns, particularly osteonecrosis and delayed type hypersensitivity reactions have been suggested to be specifically linked to the sex of the patient, we wished to examine the potential influence of sex, clinical diagnosis, age of the patient and the size of the femoral component on morphological failure patterns in a large cohort of retrieved specimens following aseptic failure of hip resurfacing arthroplasty.

**Methods:** Femoral remnants retrieved from 173 hips with known patient's sex were morphologically analyzed for the cause of failure. The results were compared with the control group of the remaining 31 failures from patients of unknown sex. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of the following morphologically defined variables were calculated using logistic regression analysis: periprosthetic fractures (n = 133), osteonecrosis (n = 151), the presence of excessive intraosseous lymphocyte infiltration (n = 11), and interface hyperosteoidosis (n = 30). Logistic regression analysis was performed both unadjusted and after adjustment for sex, age, the size of the femoral component, and preoperative clinical diagnosis.

**Results:** Femoral remnants from female patients had a smaller OR for fracture (adjusted OR: 0.29, 95% CI 0.11, 0.80, *P* for difference = 0.02) and for the presence of osteonecrosis (adjusted OR: 0.16, 95% CI 0.04, 0.63, *P* for difference = 0.01). However, women had a higher OR for both the presence of excessive intraosseous lymphocyte infiltration (adjusted OR: 10.22, 95% CI 0.79, 132.57, *P* for difference = 0.08) and interface hyperosteoidosis (adjusted OR: 4.19, 95% CI 1.14, 15.38, *P* for difference = 0.03).

**Conclusions:** Within the limitations of this study, we demonstrated substantial sex differences in distinct failure patterns of metal-on-metal hip resurfacing. Recognition of pathogenically distinct failure modes will enable further stratification of risk factors for certain failure mechanisms and thus affect future therapeutic options for selected patient groups.

## Background

Gender medicine is a novel and rapidly evolving research discipline. Indeed, there has been an almost linear increase in the literature incorporating sex/gender differences [1]. Within the last few years, lively discussion regarding possible sex differences has also been initiated in the orthopedic surgeon community. Serious

concerns have arisen regarding the potential adverse biological reactions to metal-bearing surfaces and particular prosthesis designs such as hip resurfacing arthroplasty. In fact, metal-on-metal technology is now used in over one-third of all hip arthroplasties performed in the United States [2]. In recent years, hip resurfacing arthroplasty has become an accepted alternative to traditional stemmed total hip arthroplasty in young adults worldwide [3], although patient selection is important in order to avoid failure [4-11]. Most authors [2-6,8-12] consider men under the age of 65 with osteoarthritis to be the best candidates for hip resurfacing. However,

\* Correspondence: j.zustin@uke.uni-hamburg.de

† Contributed equally

<sup>1</sup>Institute of Pathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

recent reports from centers that design hip resurfacing arthroplasty [7,13] suggest that the smaller size of the femoral component rather than female sex is linked with worse outcomes for this procedure.

In our earlier studies on failed hip resurfacing arthroplasty, we observed some sex differences in a large collection of retrieved prostheses: men were more frequently revised for postnecrotic fractures [14], and the extent of osteonecrosis was larger than in specimens obtained from women [14]. However, women were more frequently revised for unexplained persistent groin pain, which was attributed to a suggested hypersensitivity reaction after the index surgery [15]. In the present study, we calculated the ORs for morphologic failure modes in the entire cohort after adjustment for sex, age, the size of the femoral component, and preoperative clinical diagnosis. We asked: is the previously reported sex dimorphism really linked with the sex of the patient?

## Methods

### Data collection

In an international multi-surgeon retrieval study on total hip resurfacing arthroplasty (THRA), we obtained 283 specimens between January 2004 and February 2010. During the planning of the design of this study in 2003, the suggested primary objective was a tribological investigation of the prosthesis surface in order to demonstrate the potential wear-induced failures as they were frequently reported in the second generation of (metal-on-polyethylene) THRA. Therefore, several specimens, preferentially from the early phase of the Hamburg retrieval study on THRA were obtained without bone tissues or without using any standard fixation method

for bone tissue (Table 1). Later on, when we presented preliminary results of morphological analyses of the first dozen standard analyzed retrieved hips and specifically focused on the issue of histopathological changes within the periprosthetic tissues and the potential adverse reactions to metal material, the discipline of the cooperating surgeons in the submission of basic clinical data substantially improved. Altogether, 46 specimens did not contain bone remnant tissues under the cup at all; in 16 cases focal rests (mostly less than 2 cm<sup>2</sup>) of the bone tissue were severely mechanically damaged and 11 specimens contained osseous tissue but were sent without fixation and the histopathology was non-informative. We also obtained 31 cases with minimal clinical data; particularly the data on sex were completely missing. Finally, six cases were revised for periprosthetic infections and were not included in further analyses. After excluding all 79 cases with septic complications, insufficient quality of fixation of the femoral remnant bone tissue and hips with invalid demographic data, the present study cohort contained 85 women (median age 56 years old, interquartile range (IQR) 49 to 60) and 88 men (median age 56 years old, IQR 51 to 60;  $P = 0.584$ ; Table 2). Valid clinical data were obtained for the majority of the specimens in the study cohort: 97.1% (168) for age, 93.6% (162) for the duration of implantation, and 82.1% (142) for the preoperative clinical diagnosis. Most hips were treated for advanced stages of primary osteoarthritis (71.8%). Other conditions were developmental hip dysplasia (11.3%), femoral head osteonecrosis (7.0%), posttraumatic arthritis (4.9%), and rheumatoid arthritis (4.9%). The remaining 31 cases with unknown patient sex but informative results on the

**Table 1 Cases not included in the present study**

reason for not including in the study	men (n) (median age [years], IQR)	women (n) (median age [years], IQR) or (age of years)
bone tissue absent (n = 46)	n = 7 59, 55 to 69	n = 13 62, 58 to 65
bone tissue severely damaged (n = 16)	n = 3 57, 56 to 66	n = 2 53, 53
bone tissue sent without fixation (n = 11)	n = 0	n = 5 56, 40 to 63
periprosthetic infection (n = 6)	n = 3 48, 38 to 58	n = 2 47, 65
total (n = 79)	n = 13 57, 54 to 65	n = 22 59, 53 to 64



**Table 2 Demographic and clinical characteristics of the study cohort**

		entire study cohort	entire study cohort n = 204		valid data on sex n = 173	
			unknown sex n = 31	valid data on sex n = 173	men n = 88	women n = 85
age		56,	51,	56,	56,	56,
	(median age [years], IQR)	50 to 60	48 to 60	50 to 60	51 to 60	49 to 60
			$P = 0.531$		$P = 0.584$	
clinical diagnosis	osteoarthritis	107	5	102	54	48
	avascular necrosis of femoral head	10	0	10	8	2
	rheumatoid arthritis	7	0	7	3	4
	arthritis secondary to trauma	7	0	7	3	4
	developmental hip dysplasia	17	1	16	6	10
				$P = 0.867$		$P = 0.288$
THRA design	ASR™	143	18	125	66	59
	DUROM®	16	1	15	8	7
	Cormet™	20	6	14	6	8
	BHR™	14	4	10	4	6
	ReCAP®	11	2	9	4	5
			$P = 0.127$		$P = 0.877$	
duration of implantation		147,	127,	147,	124,	182,
	(median in situ time [days], IQR)	51 to 399	25 to 570	55 to 384	54 to 327	55 to 445
			$P = 0.724$		$P = 0.373$	
size of the femoral component		46,	46,	46,	50,	44,
	(median diameter [mm], IQR)	44 to 50	44 to 50	42 to 48	48 to 52	42 to 46
			$P = 0.175$		$P = 0.000$	

morphological analyses made up the control group (Table 2).

The specimens came from patients with five hip resurfacing femoral systems (Table 2): 125 Articular Surface Replacements (ASR™; DePuy Orthopaedics Inc, Warsaw, IN), 15 DUROM® (Zimmer Inc, Warsaw, IN), 14 Cormet™ (Corin Group PLC, Cirencester, UK), 10 Birmingham Hip Resurfacing (BHR™; Smith & Nephew, London, UK), and 9 ReCAP® (Biomet Inc, Warsaw, IN).

All revisions were unilateral. One hundred and fourteen revisions (66%) out of a total of 173 cases with valid data on patient sex were performed for periprosthetic fractures, 45 (26%) for non-fractural causes, and 14 (8%) for acetabular loosening (Table 3). Several cases had more than one reason for revision surgery, for example several hips with pseudoarthrosis hidden under the femoral component caused by chronic fracture were clinically or radiographically classified as loosening of the femoral component.

#### Morphological classification of failure patterns

Each specimen was cut using a water-cooled band saw and analyzed macroscopically, contact radiographically and microscopically according to a high standard sampling protocol as described previously [14-18]. Briefly, the

femoral heads with *in situ* femoral components were cut in the coronal plane and X-rayed and documented photographically. A second section was oriented perpendicular to the first. The coronal plane and the anterior section were embedded without decalcification in their full length and microscopically analyzed. Each case was examined macroscopically, microscopically and by contact radiography. In our previous work, we proposed classifications for both periprosthetic fractures [18] and the loosening of the femoral component [17] based mostly on the macroscopic and contact radiographic findings which were subsequently confirmed microscopically (for example osteonecrosis, pseudoarthrosis). Histopathological analyses also revealed findings that could not be recognized by macroscopic assessment (for example intraosseous lymphocyte infiltration, hyperosteoidosis of the interface bone trabeculae). We summarized all the results of the histopathological analyses, both macroscopic and microscopic, and proposed classification schemas under the term "morphological patterns" of THRA failure.

Briefly, the periprosthetic fractures were morphologically classified [18] as postnecrotic, when advanced osteonecrosis was found in the complete femoral remnant proximal to the fracture line [14,15], or as biomechanical, when the bone tissue from both sides of the

**Table 3 The prevalence of distinct failure patterns in the study cohort**

		entire study cohort n = 204	entire study cohort n = 204		valid data on sex n = 173	
			unknown sex n = 31	valid data on sex n = 173	men n = 88	women n = 85
cause for revision	periprosthetic fracture	133	19	114	65	49
	non-fractural cause	71	12	59	23	36
			<i>P</i> = 0.683		<i>P</i> = 0.026	
periprosthetic fracture pattern	postnecrotic	73	9	64	41	23
	biomechanic	60	10	50	24	26
			<i>P</i> = 0.619		<i>P</i> = 0.086	
osteonecrosis	present	174	23	151	80	71
	absent	30	8	22	8	14
			<i>P</i> = 0.093		<i>P</i> = 0.151	
extent of osteonecrosis [mm]		7.4,	6.4,	7.6,	15.3,	6.2,
		2.9 to 19.5	2.1 to 6.8	3.1 to 21.3	3.6 to 24.2	2.6 to 14.6
			<i>P</i> = 0.171		<i>P</i> = 0.008	
non-fractural causes	Loosening of the acetabular component	15	1	14	4	10
	Loosening of the femoral component	10	3	7	2	5
	cement-socket debonding	3	0	3	2	1
	Collapsed osteonecrosis	5	2	3	0	3
	Metallosis	2	1	1	0	1
	Unexplained groin pain	36	5	31	14	17
				<i>P</i> = 0.249		<i>P</i> = 0.417
unexplained groin pain	excessive lymphocyte infiltration	14	3	11	1	10
	interface hyperosteoidosis	37	7	30	8	22
			<i>P</i> = 0.451		<i>P</i> = 0.021	
			<i>P</i> = 0.457		<i>P</i> = 0.005	

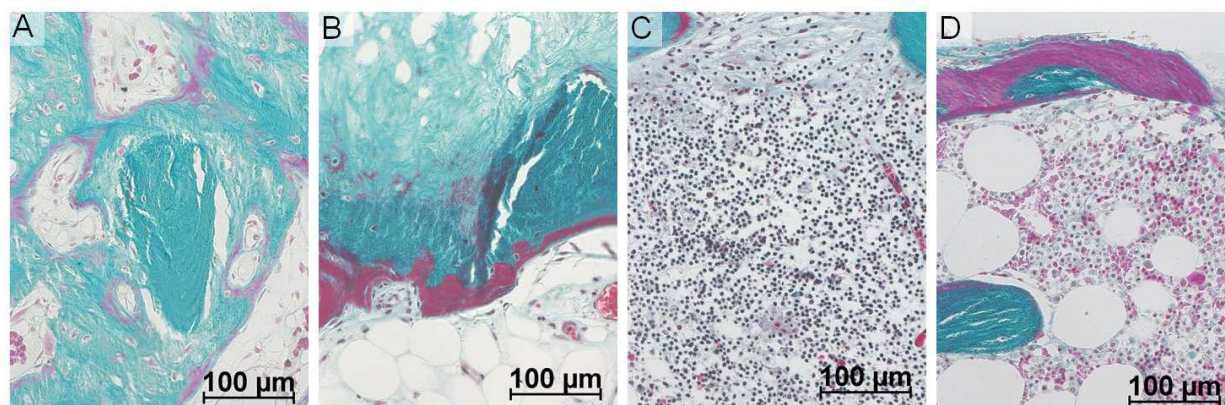
fracture line was proven viable by histopathology. In cases of acute fracture, no reparative reaction was present. In hips with chronic fracture, either the fracture callus (union) or pseudoarthrosis (non-union) was detected microscopically (Figure 1A) [18].

Advanced osteonecrosis was defined macroscopically by yellowish colored areas of the bone and confirmed microscopically by the presence of trabeculae without stainable osteocytes, disorganized bone marrow, and bordering fibrosis (Figure 1B). Because all osteonecrotic lesions showed contact with the surface of the femoral remnant under the prosthesis, we also measured the vertical distance between the bone remnant surface and bordering fibrosis [14].

Excessive intraosseous lymphocyte infiltration was characterized microscopically by the finding of more than 300 lymphocytes within one high power field of the microscope in areas with maximum intraosseous lymphocyte infiltration (Figure 1C) [15].

Interface hyperosteoidosis was defined microscopically by the presence of widened osteoid seams on the trabecular surface at the bone-cement interface. These areas represented compact but somewhat irregular non-mineralized bone tissue within lamellar structured viable superficial bone trabeculae (Figure 1D). These were oriented mostly parallel to the surface of the cement in the vicinity of the cement mantle and also next to intertrabecular cement interdigitations, irrespective of the direction of the intratrabecular lamellae [17].

Failures were defined as clinical complications leading to the revision surgery with loss of the THRA device. One hundred and thirty-three (65%) out of a total of 204 cases provided reproducible results of the morphological analyses showing failure due to periprosthetic fracture. Seventy-one hips were revised for reasons other than the fracture: loosening of the acetabular component (n = 15), loosening of the femoral component (n = 10), cement-socket debonding (n = 3),



**Figure 1 Morphological findings in retrieved hip resurfacing arthroplasty.** (A) Callus formation in chronic fracture. (B) Osteonecrosis (above) with bordering sclerosis (mid) and adjacent viable fatty bone marrow (lower) distal from the osteonecrotic lesion. (C) Excessive intraosseous lymphocyte infiltration in the vicinity of the bone-cement interface (above). (D) Hyperostoidosis of bone trabecula at the bone-cement interface (above). (A-D: stain: Goldner trichrome, original magnification:  $\times 200$ ).

collapsed osteonecrosis ( $n = 5$ ), macroscopic visible metallosis ( $n = 2$ ) and unexplained groin pain ( $n = 36$ ). Even though several potential causes of the groin pain have been discussed in the literature (for example femoro-acetabular impingement or hypersensitivity reaction), we did not obtain any further specific information and included such cases in the group of 'unexplained groin pain'.

#### Statistical methods

Descriptive statistics were performed to describe the median and interquartile range (IQR). As time to revision surgery, the vertical extent of osteonecrosis, and age deviated from a normal distribution, a non-parametric analytical method was used (Mann-Whitney-U test). Logistic regression analysis was used to estimate odds ratios (OR) and 95%- confidence intervals (95% CI). In order to evaluate the possible influence of other variables on the failure pattern of THRA, the size of the femoral component (women commonly need smaller sized prostheses) and clinical diagnoses, logistic regression analysis was also performed after adjustment for sex, age, size of the femoral component, and clinical diagnoses. In the adjusted models, age (in years) and the femoral component size (in millimeters) were used as continuous covariates; for the categorical variables sex and clinical diagnosis all categories were compared to a reference category. We used a global F-test for clinical diagnosis to overcome the problem of sparse subgroups. Although the main focus of our study did not lie in reporting distinct morphological failure patterns for different clinical diagnoses, but instead in investigating the potential cofounders for the examined sex effect, we included these factors in our adjusted models.

#### Results

Periprosthetic fracture was the reason for the revision surgery for 65 (73.9%) men and 49 (57.6%; OR: 0.482, 95% CI: 0.254, 0.915;  $P = 0.026$ ) women. The time to failure of male patients (median *in situ* time 85 days, IQR 45 to 185) did not differ significantly from the *in situ* time in women (median *in situ* time 65 days, IQR 33 to 206;  $P = 0.250$ ). Logistic regression analysis with adjustment confirmed the trend for lower ORs for female patients (adjusted OR: 0.290, 95% CI: 0.105, 0.798;  $P = 0.017$ ), but increased ORs for older persons (adjusted OR: 1.049, 95% CI: 1.001, 1.098;  $P = 0.048$ ) with THRA that failed due to periprosthetic fracture (Table 4).

Osteonecrosis was detected in the femoral remnants of 80 (90.9%) male and 71 (83.5%; OR: 0.507, 95% CI: 0.201, 1.280;  $P = 0.151$ ) female patients. The vertical extent of osteonecrosis was, however, significantly larger in the femoral remnants of male patients (median vertical extent of osteonecrosis 15.3 mm, IQR: 3.6 to 24.2) compared with female patients (median vertical extent of osteonecrosis 6.2 mm, IQR: 2.6 to 14.6;  $P = 0.008$ ). Moreover, 41 (63.1%) out of 65 hip fractures in men were defined as postnecrotic, with a slightly lower frequency in female patients (23 (46.9%) out of 49 periprosthetic fractures were postnecrotic,  $P = 0.086$ ). Interestingly, after adjusting for sex, age, and size of the femoral component, the logistic regression analysis revealed lower ORs for the occurrence of osteonecrosis within the femoral remnants for female patients (adjusted OR: 0.159, 95% CI: 0.040, 0.634;  $P = 0.009$ ) compared with men (Table 5).

Excessive intraosseous lymphocyte infiltration of femoral remnant bone tissue was observed in 11 (6.4%) hips. Ten patients with unexplained groin pain and excessive

**Table 4 Periprosthetic fractures in the cohort of retrieved hip resurfacing arthroplasty**

	OR	95% CI for OR		Significance (P-value)
		Lower	Upper	
Sex (female)	0.482	0.254	0.915	0.026
Size of the Femoral Component	1.031	0.959	1.109	0.408
<b>Adjusted for Sex, Age, Size of the Femoral Component, and Clinical Diagnosis</b>				
Sex (female)	0.290	0.105	0.798	0.017
Age	1.049	1.001	1.098	0.048
Size of the Femoral Component	0.948	0.848	1.060	0.349
Clinical Diagnosis				0.060
Osteonecrosis vs. OA <sup>a</sup>	0.154	0.034	0.698	0.015
Rheumatoid Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	0.656	0.117	3.684	0.632
Posttraumatic Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	4.798	0.481	47.889	0.182
Hip Dysplasia vs. OA <sup>a</sup>	0.568	0.180	1.794	0.335

<sup>a</sup>primary osteoarthritis  
 Logistic regression analysis and a global F test (for clinical diagnosis).

lymphocyte infiltration of the femoral remnant were women (OR: 11.600, 95% CI: 1.451, 92,731;  $P = 0.021$ ). In addition, larger femoral components had a lower OR (OR: 0.810, 95% CI: 0.689, 0.953;  $P = 0.011$ ). After adjusting the analysis, a similar strong correlation was detected for excessive lymphocyte infiltration in women (adjusted OR: 10.216, 95%CI: 0.787, 132.574;  $P = 0.076$ ), but not for the size of the femoral component (adjusted OR: 0.971, 95% CI: 0.779, 1.210;  $P = 0.792$ ; Table 6).

Hyperosteoidosis at the bone-cement interface was observed in 30 (17.3%) out of all 173 cases. Of these, 22

**Table 5 Osteonecrosis in retrieved hip resurfacing arthroplasty**

	OR	95% CI for OR		Significance (P-value)
		Lower	Upper	
Sex (female)	0.507	0.201	1.280	0.151
Size of the Femoral Component	0.978	0.883	1.084	0.676
<b>Adjusted for Sex, Age, Size of the Femoral Component, and Clinical Diagnosis</b>				
Sex (female)	0.159	0.040	0.634	0.009
Age	1.010	0.952	1.072	0.738
Size of the Femoral Component	0.867	0.748	1.004	0.057
Clinical Diagnosis				0.579
Osteonecrosis vs. OA <sup>a</sup>	0.255	0.050	1.295	0.099
Rheumatoid Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	1.352	0.129	14.135	0.801
Posttraumatic Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-
Hip Dysplasia vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup>primary osteoarthritis; <sup>b</sup>not estimable  
 Logistic regression analysis and a global F test (for clinical diagnosis)

**Table 6 Excessive lymphocyte infiltration of bone remnant tissue in retrieved hip resurfacing arthroplasty**

	OR	95% CI for OR		Significance (P-value)
		Lower	Upper	
Sex (female)	11.600	1.451	92.731	0.021
Size of the Femoral Component	0.810	0.689	0.953	0.011
<b>Adjusted for Sex, Age, Size of the Femoral Component, and Clinical Diagnosis</b>				
Sex (female)	10.216	0.787	132.574	0.076
Age	0.969	0.891	1.055	0.471
Size of the Femoral Component	0.971	0.779	1.210	0.792
Clinical Diagnosis				0.886
Osteonecrosis vs. OA <sup>a</sup>	3.546	0.288	43.597	0.323
Rheumatoid Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	1.982	0.161	24.437	0.593
Posttraumatic Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-
Hip Dysplasia vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-

<sup>a</sup>primary osteoarthritis; <sup>b</sup>not estimable  
 Logistic regression analysis and a global F test (for clinical diagnosis).

(73.3%) were women (OR: 3.492, 95% CI: 1.457, 8.368;  $P = 0.005$ ). The relationship between interface hyperosteoidosis and the size of the femoral component was not significant (OR: 0.918, 95% CI: 0.836, 1.009;  $P = 0.076$ ). After adjusting the analysis for sex, age, the size of the femoral component and clinical diagnosis, the interface hyperosteoidosis showed a strong association with female sex (adjusted OR: 4.190, 95% CI: 1.142, 15.376;  $P = 0.031$ ; Table 7).

## Discussion

### Summary of main findings

We investigated the possible sex differences in failure patterns of the current generation of metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. We analyzed morphologically distinct failure modes in a large collection of retrieved hips and performed statistical analyses. We observed substantial sex differences in the failure patterns of hip resurfacing arthroplasty: male hips showed more frequent osteonecrosis with larger lesions than those of women and osteonecrosis led to fracture more frequently in men. On the other hand, the bone remnants of women were more likely to contain excessive lymphocyte infiltrations and to show interface hyperosteoidosis, both of which were linked to unexplained persistent groin pain associated with suggested hypersensitivity reaction.

### Explaining the results and comparing them with those of other studies

Following improvements in metallurgy and surgical technique, patient selection remains an important tool with which to positively influence the outcome of

**Table 7 Hyperosteoidosis of the bone trabeculae at the bone-cement interface in retrieved hip resurfacing arthroplasty.**

	OR	95% CI for OR		Significance (P-value)
		Lower	Upper	
Sex (female)	3.492	1.457	8.368	0.005
Size of the Femoral Component	0.918	0.836	1.009	0.076
<b>Adjusted for Sex, Age, Size of the Femoral Component, and Clinical Diagnosis</b>				
Sex (female)	4.190	1.142	15.376	0.031
Age	0.496	0.928	1.037	0.471
Size of the Femoral Component	1.003	0.876	1.037	0.961
Clinical Diagnosis				0.733
Osteonecrosis vs. OA <sup>a</sup>	2.909	0.586	14.430	0.191
Rheumatoid Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-
Posttraumatic Arthritis vs. OA <sup>a</sup>	n.e. <sup>b</sup>	-	-	-
Hip Dysplasia vs. OA <sup>a</sup>	0.771	0.180	3.312	0.727

<sup>a</sup>primary osteoarthritis; <sup>b</sup>not estimable

Logistic regression analysis and a global F test (for clinical diagnosis).

metal-on-metal hip arthroplasty. Although men under the age of 65 with osteoarthritis are considered to be the best candidates for hip resurfacing based on data from registries and larger centers [2-6,8-12], such data are mostly relatively unstructured and do not provide an adequate answer to the question, how do other factors such as the diameter of the prosthesis, age of the patient or clinical diagnosis influence the prosthesis failure? Recently, McBryde and associates computed a multivariate Cox proportional hazard survival model, and found that increased risk was related to differences in the size of the femoral component in their cohort of 48 failures (out of a total of 2,123 implanted hips) [13]. Similarly, in their study cohort of 1,107 resurfaced hips, Amstutz and collaborators reported a higher revision rate in women, although the effect of sex disappeared after adjustment for component size and surgical technique [7]. In contrast to clinical studies, we analyzed a large cohort of standardly analyzed retrieved hip resurfacing arthroplasties and focused on several morphologically well-defined lesions within the remnant tissue that had previously been suggested to show some degree of sexual dimorphism. It seems likely that further classification of characteristic failure modes into subgroups will enable further insight into the different biological reactions to prostheses in men and women. Similarly to our results [14], Little and colleagues [19] also found osteonecrosis in the majority of fractures in male patients. Moreover, the suggestion that female patients suffer from hypersensitivity reactions to prostheses more frequently than males is generally accepted [15,17,20,21].

### Limitations of the study

We recognize several important limitations to the present study. First, we were unable to estimate the total population of patients with implanted THRA operated on by the cooperating surgeons, and therefore the prevalence, preoperative and postoperative functional scorings and other possible risk factors remain unknown. Moreover, we cannot exclude that some surgeons did not send all their retrieved hips to our laboratory or that some revision surgeries were possibly performed by other than our cooperating surgeons (selection bias). However, to reduce further selection bias, all cases with informative morphological findings were included in the current study and we also present our complete data on all specimens submitted to the Hamburg retrieval study on hip resurfacing arthroplasty. Furthermore, as only 8 to 15 failures were obtained for four of the five studied designs, we did not further differentiate between the different designs of prostheses. However, it must be noted that in our study cohort, association of THRA design with distinct failure modes was not observed. To minimize classification bias, all specimens were processed according to highly standard schema and we did histological analysis from three quadrants from each retrieved hip. In our previous work, we also investigated inter- and intra-observer agreement for qualitative diagnoses such as the presence of osteonecrosis [14,18] and the final diagnoses were assigned by consensus between two investigators (MA, JZ). In terms of the morphological changes associated with the potential delayed-type hypersensitivity reaction, it should be kept in mind that there is no consensus about the specific histopathological features of this complication. While some investigators suggested that anterior solid granulomatous pseudotumors [20,21] are specific for hypersensitivity, newer data observed malpositioning leading to the accumulation of metal wear particles directly within such lesions [22-24]. In the few cases in our study cohort that seemed to be associated with metal hypersensitivity, we observed proliferative desquamative synovitis linked with joint effusion under pressure and excessive intraosseous lymphocyte infiltration [15]. Because confidence intervals for some categories were quite wide, a reclassification of a single case (for example in a group of 11 cases showing excessive lymphocyte infiltration) may possibly change these substantially. To overcome the problem of inter-observer variability in semiquantitative diagnoses (for example moderate versus severe lymphocyte infiltration), we therefore defined intraosseous excessive lymphocyte infiltration quantitatively as more than 300 cells in one high power field [15], which represented a very conservative cutoff value. We also reported interface hyperosteoidosis [17] occurring preferentially in failures in female patients, but its possible

association with the hypersensitivity reaction remains unclear until specific tests for metal allergy are available.

### Implications for research and clinical practice

In the current study, we demonstrated that detailed classification of distinct failure patterns of prostheses might help to explain the differing pathogenesis of such complications and enable future stratification of risk factors as well as different therapeutic strategies for certain patient populations (gender medicine and/or personalized medicine). Specific diagnostics of (as minimally invasive as possible) and therapy for (immunomodulatory instead of operative) the hypersensitivity reaction to prostheses remains an important issue for future interdisciplinary research in orthopedics.

### Conclusions

Within the limitations of this study, we can conclude that, we demonstrated a substantial sex difference in distinct failure patterns of metal-on-metal hip resurfacing. The recognition of pathogenically distinct failure modes will enable further stratification of risk factors for certain failure mechanisms and will influence future therapeutic options for selected patient groups.

### Note

The study was supported by DePuy Orthopaedics, Inc, Warsaw IN (MA, MM); Smith&Nephew, London, UK (MA, MM); Corin Group PLC, Cirencester, UK (MA, MM); Zimmer Inc, Warsaw, IN (MA, MM); and Biomet Inc, Warsaw, IN (MA, MM).

### Abbreviations

CI: confidence interval; IQR: interquartile range; OR: odds ratio; THRA: total hip resurfacing arthroplasty.

### Acknowledgements

The authors wish to thank to all cooperating orthopedic surgeons.

### Author details

<sup>1</sup>Institute of Pathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany. <sup>2</sup>Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany. <sup>3</sup>Biomechanics Section, TUHH University of Technology Hamburg-Harburg, Germany. <sup>4</sup>Department of Orthopaedics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany. <sup>5</sup>Institute of Osteology and Biomechanics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany.

### Authors' contributions

JZ is the lead investigator of the study and developed its design, carried out data acquisition, and supervised data analysis and interpretation. AH and EV carried out data analysis and interpretation and helped to prepare the manuscript. MM, WR and MA provided important intellectual contributions to the study and manuscript preparation. All authors read, edited and approved the final manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 29 March 2011 Accepted: 13 October 2011  
Published: 13 October 2011

### References

1. Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S, Preissner R, Regitz-Zagrosek V: Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med* 2010, **8**:70.
2. Bozic KJ, Kurtz S, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ: The epidemiology of bearing surface usage in total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009, **91**:1614-1620.
3. Shimmin A, Beaulé PE, Campbell P: Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008, **90**(3):637-654.
4. Nunley RM, Della Valle CJ, Barrack RL: Is patient selection important for hip resurfacing? *Clin Orthop Relat Res* 2009, **467**:56-65.
5. Bozic KJ, Pui CM, Ludeman MJ, Vail TP, Silverstein MD: Do the potential benefits of metal-on-metal hip resurfacing justify the increased cost and risk of complications? *Clin Orthop Relat Res* 2010, **468**:2301-2312.
6. Beaulé PE, Dorey FJ, LeDuff M, Gruen T, Amstutz HC: Risk factors affecting outcome of metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2004, **418**: 87-93.
7. Amstutz HC, Wisk LE, Le Duff MJ: Sex as a Patient Selection Criterion for Metal-on-Metal Hip Resurfacing Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011, **26**:198-208.
8. Prosser GH, Yates PJ, Wood DJ, Graves SE, de Steiger RN, Miller LN: Outcome of primary resurfacing hip replacement: evaluation of risk factors for early revision. *Acta Orthop* 2010, **81**(1):66-71.
9. Seyler TM, Marker DR, Boyd HS, Zywiell MG, McGrath MS, Mont MA: Preoperative evaluation to determine candidates for metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am* 2009, **91**(Suppl 6):32-41.
10. Maguire CM, Seyler TM, Boyd HS, Lai LP, Delanois RE, Jinnah RH: Hip resurfacing-keys to success. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009, **67**:142-145.
11. Della Valle CJ, Nunley RM, Raterman SJ, Barrack RL: Initial American experience with hip resurfacing following FDA approval. *Clin Orthop Relat Res* 2009, **467**:72-78.
12. Corten K, MacDonald SJ: Hip resurfacing data from national joint registries: what do they tell us? What do they not tell us? *Clin Orthop Relat Res* 2010, **468**:351-357.
13. McBryde CW, Theivendran K, Thomas AM, Treacy RB, Pynsent PB: The influence of head size and sex on the outcome of Birmingham hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am* 2010, **92**:105-112.
14. Zustin J, Sauter G, Morlock MM, Ruther W, Amling M: Association of osteonecrosis and failure of hip resurfacing arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010, **468**:756-761.
15. Zustin J, Amling M, Krause M, Breer S, Hahn M, Morlock MM, Ruther W, Sauter G: Intraosseous lymphocytic infiltrates after hip resurfacing arthroplasty: a histopathological study on 181 retrieved femoral remnants. *Virchows Arch* 2009, **454**:581-588.
16. Morlock MM, Bishop N, Ruther W, Dellling G, Hahn M: Biomechanical, morphological, and histological analysis of early failures in hip resurfacing arthroplasty. *Proc Inst Mech Eng H* 2006, **220**:333-344.
17. Zustin J, Hahn M, Morlock MM, Ruther W, Amling M, Sauter G: Femoral component loosening after hip resurfacing arthroplasty. *Skeletal Radiol* 2010, **39**:747-756.
18. Zustin J, Krause M, Breer S, Hahn M, von Domarus C, Ruther W, Sauter G, Morlock MM, Amling M: Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010, **92**:404-410.
19. Little CP, Ruiz AL, Harding IJ, McLardy-Smith P, Gundle R, Murray DW, Athanasou NA: Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005, **87**:320-323.
20. Pandit H, Vlychou M, Whitwell D, Crook D, Luqmani R, Ostlere S, Murray DW, Athanasou NA: Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune response. *Virchows Arch* 2008, **453**:529-534.
21. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, Ostlere S, Athanasou N, Gill HS, Murray DW: Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 2008, **90**:847-851.
22. Kwon YM, Ostlere SJ, McLardy-Smith P, Athanasou NA, Gill HS, Murray DW: "Asymptomatic" Pseudotumors After Metal-on-Metal Hip Resurfacing

Arthroplasty Prevalence and Metal Ion Study. *J Arthroplasty* 2010, **92**:356-361.

23. Kwon YM, Glyn-Jones S, Simpson DJ, Kamali A, McLardy-Smith P, Gill HS, Murray DW: Analysis of wear of retrieved metal-on-metal hip resurfacing implants revised due to pseudotumours. *J Bone Joint Surg Br* 2010, **92**:356-361.
24. 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, **468**:2321-2327.

#### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/113/prepub>

doi:10.1186/1741-7015-9-113

**Cite this article as:** Hinsch *et al.*: Sex differences in the morphological failure patterns following hip resurfacing arthroplasty. *BMC Medicine* 2011 **9**:113.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

