

Endoprothesen und Metallionen – ein Problem?

M. Menge – Mai 2011

Metalle als mögliche Gefahr für die Gesundheit

Metallische Implantate werden seit vielen Jahren als Problem angesehen. Erinnert sei nur an die Diskussionen um Quecksilberanalgam als Zahnfüllung, aber auch um die Legierungsbestandteile im Zahngold, z. B. Palladium oder um Titanimplantate im Zahnbereich. Neben einer möglichen Giftigkeit werden Allergien, Organschäden und Schädigungen des Erbgutes bis hin zur Förderung bösartiger Erkrankungen diskutiert. In der Arbeitsmedizin existieren zahlreiche Berichte über gesundheitliche Gefährdungen durch Metalle (s. Publikationen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, wobei medizinische Implantate nicht erwähnt werden). Im Internet finden sich allerdings unzählige Beiträge zu den angeblich möglichen Schäden durch metallische Implantate. Auf der anderen Seite werden allerdings auch Schwermetalle als Spurenelemente geschätzt und oft zusätzlich in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zur Förderung der Gesundheit eingenommen.

Metallische Implantate in der Medizin

Im Rahmen der Unfallchirurgie werden Platten, Schrauben und Nägel aus dem chirurgischen Edelstahl „L316“ verwendet, einer Legierung aus Eisen, Chrom, Nickel und Molybdän. Neuerdings werden zunehmend Titanimplantate eingesetzt, wobei es sich im medizinischen Bereich wiederum um Legierungen auf Titanbasis unter Zusatz von Aluminium und Niob oder Vanadium handelt. Zusätzlich sind auch in diesen Legierungen Spuren von Nickel enthalten, das bei der Herstellung der Legierungen nicht vollständig entfernt werden kann. Diese Platten, Schrauben oder Nägel sind nur für die Zeit der Heilung des Knochens notwendig und können dann wieder entfernt werden.

Anders ist das bei Kunstgelenken, die lebenslang im Körper verbleiben sollen und deren Verträglichkeit daher besonders sorgfältig geprüft werden muss.

Langzeitimplantate im orthopädischen Bereich bestehen meist aus einer Titan- oder einer seit über 80 Jahren bewährten Kobalt-Basis-Legierung. Letztere enthält neben dem Hauptbestandteil Kobalt ca. 25% Chrom und 5% Molybdän und eben auch Spuren von anderen Elementen, wie Nickel oder Eisen.

Auch wenn diese Werkstoffe als hochfest angesehen und in ihrer Stabilität Edelmetallen gleichgesetzt werden können, kommt es im aggressiven Milieu des Körpers zu einer Korrosion, also zum Freiwerden von Metallionen und Metallpartikeln der Implantate durch chemische oder mechanische Belastungen. Alle metallischen Implantate korrodieren im Körper, wobei die Menge der freiwerdenden Metallionen zu einem Teil von der Größe der Oberflächen und zum anderen Teil durch direkten Abrieb aus den belasteten Oberflächen verursacht wird (Venugopalan 1999, Hallab 2001, Clarke 2003). Clarke und Mitarbeiter maßen schon 2003 im Blutserum nach Implantation von Hüftgelenken mit Metall-Metall-Paarung Kobalt-Werte um 2,2 ppb und Chrom-Spiegel von 2,7 ppb (ppb = part per billion (Milliarde) oder mg/l).

Allerdings wurden auch nach Knieprothesen, bei denen wegen des Kontaktes der metallischen Oberfläche gegen Kunststoff nur ein relativ geringer mechanischer Abrieb zu erwarten ist, erhöhte Konzentrationen von Kobalt und Chrom im Blut gemessen: Fünf Jahre nach Einsetzen der Kunstgelenke fanden Lützner und

Mitarbeiter (2007) Chromwerte von 0,9 ppb und Kobalt-Werte von ca. 4 ppb, ohne dass diese Ergebnis in der Öffentlichkeit große Aufmerksamkeit oder gar Furcht vor den Implantaten erregte. Beide Studien ergaben bei Patienten ohne Kunstgelenke übrigens Metallspiegel für Kobalt und Chrom von unter 0,25 ppb im Blut.

Hüftprothesen mit Metall-Metall-Artikulationen (im Folgenden MoM-Gelenke) wurden in den 50-er Jahren eingeführt (McKee-Farrar-Prothese), dann trotz langwährender hervorragender Ergebnisse zugunsten der reibungsärmeren Paarung Metall-Kunststoff verlassen und, da der Kunststoff sich langfristig doch als problematisch erwies, in den 90-er Jahren wieder eingeführt. In wenigen Fällen kam es nach Hüftprothesen mit Metall-Metall-Kontakt zu Schmerzen im Gelenk. Selten zwangen diese Schmerzen zu einem Austausch des Gelenkes. Die weiteren Untersuchungen ergaben als Ursache der Beschwerden eine entzündliche Reaktion in der Gelenkschleimhaut, die nicht durch Bakterien hervorgerufen, sondern durch eine Überempfindlichkeit der körpereigenen Abwehrzellen (Lymphozyten) auf Metallabrieb erklärt wurde (Hallab und Mitarbeiter 2004). Prof. Willert aus Göttingen beschrieb diese Überempfindlichkeitsreaktion als ALVAL-Syndrom (Aseptic Lymphocyte-dominated Vasculitis Associated Lesion). Typischerweise sieht man bei einem solchen Geschehen eine massive Ansammlung der Abwehrzellen um die Blutgefäße in der Gelenkschleimhaut (siehe auch meine Übersicht „Metallunverträglichkeiten“).

Allerdings zeigen auch sonst gut funktionierende MoM-Gelenke diese Reaktion (Witzleb und Mitarbeiter 2007), so dass das individuelle Ausmaß der lymphozytären Antwort auf Metallabriebprodukte für das Entstehen eines ALVAL-Syndromes ausschlaggebend zu sein scheint. Gedeutet wird das Syndrom als sog. Allergie vom Spättyp.

Die Diagnose kann durch das Austesten der Reaktion der Lymphozyten des betroffenen Patienten erfolgen: Dies geschieht am einfachsten durch Entnahme einer Blutprobe für den sog. Lymphozytentransformationstest (LTT).

Die Diagnose kann naturgemäß erst nach Kontakt der Lymphozyten mit dem fraglichen Auslöser, also dem Metallabrieb, und damit frühestens vier bis sechs Wochen nach dem Einsetzen eines Kunstgelenkes mit Metall-Paarung erfolgen. Eine Austestung im Voraus ist nicht möglich, da die Lymphozyten diese Reaktion erst durch den Kontakt mit dem Abrieb „erlernen“ müssen. Auch ein Hauttest ist hier nicht hilfreich, da die Hautallergien auf einer anderen Funktionsweise beruhen und die Ergebnisse einer Epicutantestung nicht auf eventuell mögliche Reaktionsweisen in einem Gelenk übertragen werden können. Im Falle einer gesicherten lymphozytären Überempfindlichkeit eines Patienten kann eine Abhilfe nur durch Austausch des MoM-Gelenkes gegen ein anderes ohne Metallpaarung helfen.

Insgesamt wurden viele Patienten durch die Berichte über die Unverträglichkeiten verunsichert und die Diskussion wurde auf die Frage nach der Schädlichkeit der Metalle bzw. der Metallionen im Körper generell erweitert. Was also haben die erhöhten Blutwerte von Metallionen für eine Bedeutung für die Gesundheit der Patienten? Wann ist von MoM-Gelenken abzuraten, wann sind die Blutwerte für bestimmte, in Endoprothesen verwendeten Metallen bedenklich?

Der Übersichtlichkeit halber soll daher hier nur auf die Metalle Kobalt, Chrom und Molybdän eingegangen werden, also die Hauptbestandteile der modernen Kappenprothesen:

Kobalt

Kobalt stellt im menschlichen Körper einen unverzichtbaren Bestandteil des Vitamin B12 und damit ein sog. Spurenelement dar. Sein Tagesbedarf wird mit 3 µg in Form von Cobalamin beziffert. Eine Mangelerkrankung ist z. B. als perniziöse Anämie oder auch als eine bestimmte Nervenerkrankung bekannt. Dabei braucht der Körper das Kobalt bereits in der Form des fertigen Vitamins, denn Kobalt selbst kann im Körper nicht für die Synthese von Vitamin B12 herangezogen werden (auch wenn im Dickdarm durch Bakterien eine geringe Menge hergestellt, aber nicht mehr aufgenommen wird). Das Vitamin wird im Wesentlichen durch die Aufnahme tierischer Nahrung bereitgestellt. Insofern ist ein Kobaltspiegel im Blut nicht für die Versorgung mit dem Vitamin B12 notwendig. Das aus dem Prothesenmaterial herausgelöste oder abgeriebene Kobalt ist für den Körper völlig unnötig und damit auch überflüssig. Es wird im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden.

Ein chronischer Überschuss in der Kobaltzufuhr kann zu toxischen Symptomen in Form von Schilddrüsenunterfunktion und Schädigungen des Herzmuskels führen. Daher wurde z. B. der Zusatz von Kobalt zur Stabilisierung des Bierschaums in den USA verboten.

Im Rahmen der Endoprothetik wurde bisher nur ein Fall einer chronischen Kobaltvergiftung mit Hör- und Sehverschlechterung veröffentlicht: Nach Einsetzen eines Hüftkopfes aus einer Kobaltlegierung in eine Keramikpfanne wurde der Hüftkopf in kurzer Zeit zum großen Teil aufgerieben und führte dadurch zu einer chronischen Vergiftung, die allerdings nach Revision des Gelenkes reversibel war.

Nach dem Einsetzen von Oberflächenprothesen aus einer CoCrMo-Legierung vom Typ Icon^R konnte Rumler (2010) nur in einem Fall einen Anstieg des Kobaltspiegels bis auf 3,5 ppb messen, der als unbedenklich gelten kann. Im Mittel lagen die Kobaltwerte bei 1,5 ppb, also weit unterhalb dem für Gießereiarbeiter geltenden Grenzwert von 4 ppb. In einer Pressemitteilung der Universität Heidelberg spricht Herr Prof. Heisel aufgrund eigener Messungen daher auch von „winzigen Spuren“, die unkritisch seien.

Für eine Überempfindlichkeitsreaktion sind allerdings auch winzige Spuren problematisch: Bei entsprechend disponierten Menschen können an Eiweiß gebundene Kobaltionen sehr selten eine allergische Reaktion, eben das Alval-Syndrom auslösen.

Nach Standardprothesen fanden sich ebenfalls leicht erhöhte Kobaltwerte um 0,7 ppb, wahrscheinlich durch Herauslösen von Kobaltionen aus dem Prothesenstiel. Allerdings lag in diesen Fällen der Titanspiegel mit 3,4 ppb wesentlich höher (bei Kappenprothesen war kein Titan im Blut nachweisbar), was im Rahmen der Endoprothetik als unproblematisch angesehen wird.

Chrom

Der Tagesbedarf der Chromaufnahme wird mit 30 bis 100 µg pro Tag beziffert. Seine Bedeutung liegt vor allem im Zuckerstoffwechsel, wobei die genauen Wirkungsmechanismen noch nicht geklärt sind. Eine ausführliche Bewertung wurde vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BfV) veröffentlicht. Mangelerkrankungen mit entsprechenden Störungen des Stoffwechsels sind danach bisher nur bei künstlich ernährten Patienten aufgetreten

und die Studien zur eventuellen Giftigkeit hätten einen „relativ großen Sicherheitsbereich zwischen Bedarf und toxischer Wirkung“ ergeben.

Neuere Messungen des Blutspiegels nach Kappenprothesen haben Werte zwischen 0,8 und 1,5 ppb, im Mittel 1,25 ppb ergeben. Nach Standardprothesen zeigten sich wesentlich geringere Werte um 0,15 ppb (Rumler 2010).

Auch hier gelten die Aussage von Prof. Heisel, dass es sich dabei nur um „winzige Spuren“ handle, und der Hinweis, dass auch winzige Spuren eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen können.

Molybdän

Auch hier sei auf die Empfehlungen des BGVV verwiesen. In Tierversuchen ließen sich „kritische Effekte“ auf die Reproduktion, also auf die Entwicklung von ungeborenen Lebewesen erkennen. Entsprechende Erkenntnisse für den Menschen fehlten. In Messungen von Rumler (2010) wurde der Blutspiegel von Molybdän vor der Operation bei 1,1 ppb gemessen. Ein Jahr nach Implantation einer Kappenprothese vom Typ Icon^R fanden sich Molybdänspiegel zwischen 0,2 und 0,8 ppb, im Mittel bei 0,5 ppb. Nach zementfreien Standardprothesen lagen die Werte zwischen 0,4 und 1,0 ppb, im Mittel bei 0,6 ppb. Eine messbare Erhöhung des Molybdängehaltes des Blutes durch eine Standard- oder Kappenprothese ist daher nicht zu erwarten.

Andere Metallionen

Zur Ergänzung an dieser Stelle sei nur wiederholt, dass in vergleichenden Messungen bei Patienten mit zementfreien Standardprothesen ebenfalls Veränderungen im Blut von Patienten fanden (Rumler 2010). So war der Titanspiegel von „unmessbar“ (Kappenprothesen) auf 3,4 ppb (1,5 – 12 ppb) bei Standardprothesen erhöht. Titan gilt zwar in der Orthopädie als unbedenklich, wird aber in der Zahnheilkunde ebenfalls als allergieauslösend bewertet (Schuster). Auch die Chrom- und Kobaltspiegel waren in unserem Kollektiv zementfreier Standardprothesen mit im Mittel von 0,15 ppb (Chrom) und 0,7 ppb (Kobalt) leicht erhöht, vermutlich weil bei dem verwendeten Prothesentyp zumindest Teile der Endoprothesen aus diesem hochfesten Werkstoff bestanden.

Zusammenfassung:

Ist wegen der irreversiblen Erkrankung des Gelenkknorpels oder wegen der Erkrankung gelenktragender Knochenstrukturen der künstliche Ersatz eines großen Gelenkes notwendig, muss auf belastbare und biologisch verträgliche Werkstoffe zurückgegriffen werden. Metallische Werkstoffe sind in der Regel unumgänglich, da vollkeramische Prothesen wegen der ungenügenden biologischen Integration („Einwachsen“) nicht ausreichen. In der herkömmlichen Hüftendoprothetik kann eine Metall-Metall-Paarung durch Verwendung anderer Materialien (Keramik, Polyäthylen) vermieden werden. Beim Oberflächenersatz ist bis heute jedoch keine andere Lösung möglich.

Metallische Werkstoffe unterliegen allerdings im Organismus der chemischen und mechanischen Korrosion, was zwangsläufig mit einer Erhöhung der Abriebpartikel

und der Metallionenkonzentration im Blut einhergehen muss. Eine Vermeidung dieser unnatürlichen Belastung ist daher nicht möglich.

In einem geringen Prozentsatz der Fälle kann es durch die Bindung der Metallionen an natürliche Eiweiße zu einer allergischen Reaktion kommen, die nach Nachweis der individuellen Überempfindlichkeit (LTT) zum Wechsel des Implantates auf ein anderes mit einer geringeren Freisetzung von Metallionen zwingt. Toxische Effekte sind jedoch selten, so dass die erhöhten Metallionenkonzentrationen nach Kappen- (und auch Knie-) prothesen keine Gefahr darstellen. Die bei gut konstruierten und biologisch sicher fixierten Implantaten gemessenen erhöhten Metallionenkonzentrationen sind zwar unnatürlich, aber unvermeidbar und müssen bei der Abwägung der möglichen Therapieoptionen hingenommen werden. Eine Giftigkeit ist nicht nachweisbar, auch eine Erhöhung des Risikos für bösartige Erkrankung konnte in langfristigen Studien (Visuri 1996, 2010, Goldacre 2005) nicht nachgewiesen werden.

Als praktische Empfehlung können folgende Hinweise gegeben werden:

Ist eine Standardprothese geplant, sollten MoM-Gelenke vermieden werden: Hier gibt es die Optionen einer Keramik-Keramik-, einer Keramik-Polyäthylen- oder einer Metall-Polyäthylen-Paarung, die jeweils zwar eigene Risiken bergen, aber in der Regel keine so deutliche Erhöhung der Metallionenkonzentration und möglicherweise ein geringeres Allergierisiko mit sich bringen, wenn auch das Risiko einer allergischen Reaktion nicht von der Höhe des jeweiligen Metallspiegels abhängt und geringere Metallfreisetzungen theoretisch ein ähnliches Risiko mit sich bringen. Auch die Probleme mit der Konussteckverbindung zwischen Prothesenstiel und Hüftkopf lassen sich so weitgehend vermeiden.

Für junge Patienten ist nach wie vor die Wahl eines geeigneten Oberflächenersatzes im Sinne einer Kappenprothese sinnvoll: Bei einer geeigneten Operationstechnik ist das Verfahren „knochenschonender“, d. h., im weiteren Verlauf ist immer noch der Wechsel auf eine Standardprothese mit guten Langzeitaussichten möglich. Die Rehabilitation verläuft schneller und die Langzeitaussichten sind entsprechend den Ergebnissen der Endoprothesenregister besser als nach Standardendoprothesen.

Sollten dennoch Beschwerden im operierten Gelenk auftreten, werden neben der Röntgen- und Ultraschalluntersuchung auch die Messung Blutspiegel für Kobalt und Chrom und die Durchführung eines Lymphozytentransformationstest empfohlen. Deutlich erhöhte Metallionenkonzentrationen lassen z. B. an eine Lockerung bzw. ein ungenügendes knöchernes Einwachsen der Prothese denken, auch mechanische Klemmeffekte mit erhöhtem Abrieb bei bestimmten Konstellationen sind denkbar. Eigene Erfahrungen haben z. B. ergeben, dass im Falle eines Schenkelhalsbruchs die Wahl einer Standardprothese mit einem großen Modularkopf ebenfalls mit einem erhöhten Abrieb und damit erhöhten Metallionenwerten einhergehen kann. Der komplette Wechsel auf eine Standardprothese erscheint damit sicherer, wobei man das Vorgehen immer auf den jeweiligen Fall abstimmen muss.

Eine positiver LTT weist auf eine Typ-IV-Allergie hin. Im Einzelfall ist immer im Gespräch mit dem Operateur unter Abwägen der einzelnen Risiken und Vorteile das weitere Vorgehen abzustimmen.

Weiterführende Literatur:

Bundesinstitut für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: www.baua.de, z.B. 905-cobalt-metall-und-verbindungen, Sept. 2001

Venugopalan R and Gaydon J: A Review of Corrosion Behavior of Surgical Implant Alloys. Princeton Applied Research, Technical Review Note 99-01

Hallab N J, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs J J: Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2008, 749 – 799

Clarke MT, Lee PTH, Arora A, Villar RN: Levels of metal ions after small- and large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85-B:913-7

Luetzner J, Krummenauer F, et al.: Serum metal ion exposition after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 461: 136–42

Hallab NJ, Anderson S, Stafford et al.: Lymphocyte Responses in Patients with Total Hip Arthroplasty. *J Orthop Res* 23, 2005, 384-391

Davies AP, HG Willert, PA Campbell, ID Learmonth, CP Case: An Unusual Lymphocytic Perivascular Infiltration in Tissues Around Contemporary Metal-on-Metal Joint Replacements. *JBJS* 87-A, 18-27, 2005

Witzleb W-C, MD, Hanisch U, et al.: Neo-capsule tissue reactions in metal-on-metal hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2007, 78, 211-220

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BfV): Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe. 2002 - Download aus dem Internet

Robert Koch-Institut: Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest – Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2008 - 51

Schuster, M: Biologische Wirkungen von Dentallegierungen. www.rothenbacher-zahntechnik.de/biovertraeglichkeit

Dauderer: Kobalt. In: *Handbuch der Umweltgifte*. Ecomed Medizin 2006

Heisel Ch: Nur winzige Spuren gelangen in den Körper. Pressemitteilung der Universität Heidelberg. www.klinikum.uniheidelberg.de/ShowSingleNews.176.0.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=4303&tx_ttnews%5BbackPid%5D=24&cHash=71ca272f88

Heisel Ch, Streich N, et al.: Characterization of the Running-in Period in Total Hip Resurfacing Arthroplasty: An in Vivo and in Vitro Metal Ion Analysis. *JBJS* 2008;90:125-133

Rumler K: Der Oberflächenersatz des Hüftgelenkes als alternatives Verfahren zur zementfreien Standardprothese in der Therapie der Coxarthrose – Ein klinischer Vergleich der Frühergebnisse unter Einschluss der Metallionenproblematik. Dissertation, Heidelberg, 2010

Visuri T, Pukkala E et al.: Cancer Risk After Metal on Metal and Polyethylene on Metal Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop* 329, 1996

Visuri T, Pulkkinen et al.: Cancer Risk is not increased after conventional hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2010, 77-81

Goldacre MJ, Wotton CJ et al.: Cancer Following hip and knee arthroplasty: Record Linkage Study. *Brit J Cancer* 92, 2005, 1298-1301