

## Metallunverträglichkeit und Allergie nach Oberflächenersatz der Hüfte – Was wissen wir heute?

Prof. Dr. M. Menge - Information für Patienten - Mai 2010

Schon in meiner 2006 veröffentlichten Mitteilung „Sieben Jahre Oberflächenersatz – Ergebnisse und offene Fragen“ habe ich als mögliches Problem erwähnt, dass bei wenigen, entsprechend veranlagten Patienten, eine Unverträglichkeit auf Metallabrieb auftreten kann, die sich dann in fortdauernden Schmerzen im Gelenk äußert.

Prof. Willert<sup>1</sup> aus Göttingen hatte diese Unverträglichkeit 2005 bei den seit Ende der 80-er Jahre wieder beliebten Hüftprothesen mit einer Metall-Metall-Paarung (Metal on Metal (MoM), damals: Kugel aus einer Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung in einem Pfanneneinsatz aus gleichem Material) beobachtet und diese Reaktionsweise ausführlich beschrieben. Die chronische Entzündung im Gelenk nach Einsetzen einer MoM Prothese wird als ALVAL (*Aseptic Lymphocyte-dominated Vasculitis-Associated Lesion*) oder LYDIA (*Lymphocyte-Dominated Immunological Answer*) bezeichnet. Allerdings werden auch in klinisch unauffälligen Gelenken ohne Verdacht auf eine allergische Reaktion Anreicherungen von bestimmten weißen Blutzellen (Lymphozyten) um die Kapselgefäße gesehen und als unspezifische und meist unbedeutende Reaktion der Gelenkschleimhaut angesehen<sup>2</sup>.

Schon seit der Einführung der Gelenke mit Metall-Metall-Paarung wird die mögliche Gefahr einer allergischen Reaktion sehr sorgfältig beachtet, zumal aus der Zahnmedizin zahlreiche Fälle von Überempfindlichkeiten vor allem auf Bestandteile von Goldlegierungen berichtet wurden. Nachdem von den englischen Entwicklern der Kappenprothesen in den letzten Jahren immer wieder abgestritten wurde, dass es eine Überempfindlichkeit auf Kappenprothesen geben könne, kommt nun überraschend ein Alarm von der Britischen „*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*“<sup>3</sup> und eine Sicherheitsnotiz der Firma *DePuy*, Herstellerin der Oberflächenprothese „*ASR*“<sup>4</sup>. Die *Sunday Times* berichtete am 18.04.2010 von einer „Tumorfurcht“. Einige der über 40.000 Patienten hätten eine Wechseloperation zu befürchten, wobei zum Einen auf eine hohe Konzentration von Metallionen und zum Anderen auf die Möglichkeit hingewiesen wird, dass sich um das Gelenk ein nicht-bösartiger Tumor mit Gewebszerstörung entwickeln könnte. Vor allem Frauen unter 40 Jahren seien von dieser Gefahr bedroht. Laut dem Zeitungsbericht bräuchten 13% der Frauen dieser Altersgruppe einen Austausch des MoM-Gelenkes auf eine Hüftprothese mit anderer Materialkombination. Natürlich sind von diesen Nebenwirkungen auch Patientinnen betroffen, die wegen ihres Alters einen Oberflächenersatz erhalten haben, der ebenfalls ein MoM-Gelenk darstellt.



The image shows a Medical Device Alert document from the MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). The document is titled "Medical Device Alert" and includes the following information:

- Action:** All metal-on-metal (MoM) hip replacements.
- Ref:** MDA/2010/033
- Issued:** 22 April 2010 at 14:00
- Device:** All metal-on-metal (MoM) hip replacements.
- Problem:** The MHRA has received reports of revisions of MoM hip replacements involving soft tissue reactions. These reactions may be associated with unexplained hip pain.
- Action:** Put systems in place for the follow-up of patients implanted with MoM hip replacements including, where appropriate, blood metal ion measurements and cross sectional imaging.
- Action by:**
  - Medical directors
  - Orthopaedic departments
  - Orthopaedic surgeons
  - Staff involved in the management of patients with joint replacement implants.
- CAS deadlines:**
  - Action underway: 21 May 2010
  - Action complete: 17 June 2010
- Note:** These deadlines are for systems to be in place to take actions and not for the completion of patient follow-up and testing.

Schon seit Jahren besteht laut dem Australischen Endoprothesenregister der Verdacht, dass von einigen der Kappenmodelle ein erhöhtes Risiko ausgeht. In dieser Übersicht soll wegen der jüngsten Warnhinweise auf die Bedeutung der Erhöhung gewisser Metallionen im Blut und auf die Gefahr allergischer Reaktionen eingegangen werden.

## 1. Metallionen im Blut

Alle implantierten Metallteile unterliegen im aggressiven biologischen Milieu des Körpers der Korrosion. Aus den Oberflächen der Implantate, seien es Nägel, Schrauben, Platten oder eben Endoprothesen, werden Metallionen frei, die sich mit geeigneten Messverfahren im Blut nachweisen lassen. Langzeitimplantate für Oberflächenprothesen lassen sich derzeit nur durch Legierungen aus Kobalt, Chrom und Molybdän realisieren, da andere Materialien wegen unzureichender Festigkeit und Stabilität nicht geeignet oder verfügbar sind. Titanlegierungen z.B. sind nicht genügend abriebfest und keramische Werkstoffe lassen sich zur Zeit noch nicht für Kappenprothesen verwenden.

Da bei den relativ langsamen Bewegungen im Körper ein durchgehend trennender Schmierfilm nicht zu gewährleisten ist, kommt es zwangsläufig zu Kontakten der Oberflächen, bei denen durch die Reibung im Gelenk winzige Nano-Partikel herausgebrochen werden können, die dann mit der Zeit aufgelöst und als Metallionen, meist über die Niere, ausgeschieden werden. Auch spielt die Größe der Oberflächen eine bedeutende Rolle: Metalloberflächen setzen eben auch ohne wesentliche mechanische Belastungen Spuren ihrer Bestandteile frei. So wurden auch nach Einsetzen von Knieprothesen, bei denen eine Reibung nur zwischen Metall und Kunststoff erfolgt, ebenfalls erhöhte Metallionenkonzentrationen gemessen<sup>5</sup>. Dabei sind die Metallionen nur mit hochempfindlichen Geräten und nur in verschwindend geringen Mengen messbar. Luetzner<sup>6</sup> fand z.B. nach Knieprothesen für Chrom einen Mittelwert von 0,92 µg/l, für Kobalt einen solchen von 2,5 µg/l (also im niedrigen ppb-Bereich, ppb = 1 Teil in einer Milliarde anderer Teile). Wir haben nach Kappenprothesen vom Typ „Icon<sup>R</sup>“ nach einem Jahr unbedenkliche Werte für Chrom von 1,16µg/l und für Kobalt von 1,45µg/l gemessen (Rumler<sup>7</sup>). Ein messbarer Anstieg für Molybdän ergab sich nicht. Damit scheint eine „Gifftigkeit“ des Prothesenmaterials für den Körper ausgeschlossen.

Auch langfristige Nachuntersuchungen über Jahrzehnte nach der Implantation von Prothesen mit Metall-Metall-Artikulation haben keine nachteiligen Effekte gezeigt<sup>8</sup>. Es mag sein, dass Kappenprothesen mit ungünstigem Design, z. B. sehr engem Gelenkspalt und/oder aus relativ dünnem Material mit der Möglichkeit der belastungsbedingten Deformierung und daher auftretenden Klemmeffekten, einen höheren Materialabrieb erzeugen. Das australische Endoprothesenregister hat für zwei solcher Produkte das Etikett „on risk“ vergeben, da bei diesen Kappenprothesen überdurchschnittlich viele Revisionen zu verzeichnen waren. *McMinn* hat sein Design der Kappenprothesen aus den Merkmalen der sehr lange funktionierenden Metall-Metall-Prothesen aus den 60-er Jahren abgeleitet, so dass diejenigen Implantate, die wie seine BHR<sup>R</sup> konstruiert sind, hinsichtlich der Ionenbelastung als relativ sicher erscheinen.

Eine Allergie auf Metallionen von Kobalt und Chrom erscheint wenig wahrscheinlich, da beide Elemente für den Stoffwechsel einen hohen Stellenwert besitzen: Kobalt ist für das Vitamin B<sub>12</sub> unabdingbar, Chrom hat im Zuckerstoffwechsel eine biologische Bedeutung.

Es wäre allerdings denkbar, dass extrem hohe Spiegel Ekzeme an der Haut auslösen könnten, wenn eine Hautallergie auf Kobalt oder Chrom besteht. Bei dem Ekzem, das bei der Patientin (rechtes Bild) seit der Kappenimplantation an der Wade auftrat, ist dieser Mechanismus für das implantatbedingte Auslösen des Ekzems wenig wahrscheinlich: Der Chromspiegel lag bei 1,4, der Kobaltspiegel bei unter 1 µg/l.



Bei einer bekannten Kontaktallergie auf Kobalt oder Chrom bleibt die Frage umstritten, ob ein solches Gelenk eingesetzt werden darf. Im Einzelfall muss mit dem Patienten besprochen werden, ob dieses denkbare Risiko eingegangen werden kann oder ob nicht doch lieber eine Standard-Endoprothese mit deren bekannten Nachteilen eingesetzt werden soll. In der Regel ist nach unserer Erfahrung das Einsetzen einer Oberflächenprothese möglich. Ansonsten dürften bei diesen Patienten auch keine Knieprothesen oder andere metallische Implantate verwendet werden. Der Vollständigkeit halber soll abschließend nur erwähnt werden, dass auch Standardprothesen mit einem Schaft aus einer Kobalt-Chrom-Legierungen zu einem messbar erhöhtem Kobalt- und Chromspiegel im Blut führen.

## 2. ALVAL und Pseudotumore

In den Warnhinweisen der Britischen Orthopädischen Gesellschaft ist von einer „schmerzhaften Schwellung“ und einer „nicht bösartigen tumorartigen Verdickung“ der Gelenkschleimhaut die Rede. Es handelt sich hierbei um eine chronische Entzündung der Gelenkschleimhaut mit massiver Ergussbildung, wie auf dem nebenstehenden Bild gezeigt. Im Gelenk finden sich eine ausgeprägte Schwellung mit Ergussbildung und zystenförmigen Aussackungen. Durch die Entzündung kann es auch zu Schäden im benachbarten Knochengewebe kommen.

Die feingewebliche Untersuchung der Gelenkschleimhaut zeigt in der Regel massive Ansammlungen von Lymphozyten, so dass hier eine Überempfindlichkeitsreaktion auf metallische Abriebprodukte angenommen wird (ALVAL, s.o.). Die Lymphozyten dieser Patienten reagieren auf Kontakt mit den abgeriebenen metallischen Nanopartikeln mit einer Entzündungsreaktion im Sinne einer sog. Typ-IV-Allergie. Witzleb und Mitarbeiter<sup>2</sup> haben gezeigt, dass zwar eine mäßige Reaktion der Schleimhaut auf den Partikelkontakt als unbedenklich angesehen werden kann. Bei entsprechend disponierten Patienten mit massiver Reaktion könnten jedoch die persistierenden Schmerzen zu einem Austausch des Gelenkes auf einen anderen Typ ohne Metall-Metall-Artikulation zwingen.



„Pseudotumor“ nach ASR-Kappe



Lymphozytenansammlungen  
Um die Gefäße der Gelenkschleimhaut

Seit 1999 haben wir nach über 2.500 Kappenprothesen in etwa zehn Fällen das klinische Bild einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion gesehen, bei dem wir dann zu einem Gelenkaustausch gezwungen waren. In allen Fällen hat es sich um junge weibliche Patientinnen gehandelt, in keinem Fall war bisher ein Mann betroffen. Eine vorherige Austestung, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion zu erwarten sein könnte, ist schwer zu bewerkstelligen, da prinzipiell erst einmal der Kontakt der Lymphozyten zu den Metallpartikeln vorgelegen haben muss. Ein alleiniger Hauttest ist wenig aussagekräftig, da er lediglich die Reaktion der Hautzellen abbildet. Möglicherweise wäre bei den „Risikopatienten“ (jungen Frauen) ein Lymphozyten-Transformationstest auf Kobalt und Chrom eine Entscheidungshilfe. Dieser wird jedoch nur in wenigen Labors durchgeführt und die Kosten werden in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen nicht getragen.

## Fazit

Prothesen aus dem Werkstoff Kobalt-Chrom-Molybdän, also auch Kappenprothesen, führen zu einer messbaren Erhöhung der Blutwerte für Kobalt und Chrom. Dieser Effekt ist zwar unerwünscht, aber auch nicht vermeidbar. Nach heutigem Wissen sind die Werte für die absolute Mehrheit der Patienten unbedenklich. Bei Männern konnten wir bisher keine allergischen oder toxischen Komplikationen feststellen. Bei sehr wenigen Frauen sind aber auch bei uns Überempfindlichkeiten im Sinne des ALVAL-Syndroms aufgetreten, so dass wegen bleibender Schmerzen ein Wechsel auf eine Standardprothese notwendig wurde. Dies war natürlich mit einer neuen Operation und dem Verlust der Vorteile des Oberflächenersatzgelenkes verbunden. Die Häufigkeit dieser speziellen, bisher unvohersehbaren allergischen Reaktion schätzen wir auf unter 1% ein und klären daher regelmäßig über diese Möglichkeit auf.

Insgesamt überwiegen jedoch bei Wahl des „richtigen“ Implantates und bei sachgemäßer Durchführung der Operation die Vorteile der Kappenprothesen. Sollten bei entsprechend disponierten Patientinnen dann doch Überempfindlichkeitsprobleme auftreten, ist dies durch den Wechsel des Implantates auf eine Prothese mit anderer Materialzusammensetzung korrigierbar. Die Durchführung eines Hauttestes allein scheint keine ausreichende Sicherheit zur Entscheidung für oder gegen die Kappenprothese zu geben.

## Literatur:

- 1 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.
- 2 Witzleb, WC und Mitarbeiter: Neo-capsule tissue reactions in metal-on-metal hip arthroplasty. Acta Orthop. 2007, 211-220
- 3 Field Safety Notices for Medical Devices: Medical Device Alert.  
[www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON079157](http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON079157)
- 4 BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Sicherheitsinformation: Aktuelle Revisionsrate des ASR Systems, DePuy.  
[www.BfArM.de/cln\\_028/nn\\_424522/SharedDocs/Publikationen/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/11/2010/1977-08\\_Kundeninfo\\_de.html\\_\\_nnn=true](http://www.BfArM.de/cln_028/nn_424522/SharedDocs/Publikationen/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/11/2010/1977-08_Kundeninfo_de.html__nnn=true)
5. Lützner J, Dinnebieer G, Hartmann A, Günther KP, Kirschner S: Study rationale and protocol: prospective randomized comparison of metal ion concentrations in the patient's plasma after implantation of coated and uncoated total knee prostheses. BMC Musculoskelet Disord. 2009 Oct 14;10:128
- 6 Luetzner J, Krummenauer F, Lengel AM, Ziegler J, Witzleb WC: Serum metal ion exposure after total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2007 Aug;461:136-42.
- 7 Rumler, K: Dissertation Heidelberg, in Vorbereitung
8. Visuri T, Borg H, Pulkkinen P, Paavolainen P, Pukkala E: A retrospective comparative study of mortality and causes of death among patients with metal-on-metal and metal-on-polyethylene total hip prostheses in primary osteoarthritis after a long-term follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Apr 23;11(1):78