

Diplomarbeit

**Association between cancer and metal ion levels in
blood stream following metal-on-metal total hip
and resurfacing hip arthroplasty**

eingereicht von

Lukas DULLNIG

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter der Anleitung von

Dr. Maria Smolle

OA PD DDr. Jörg Friesenbichler

OA Dr. Werner Maurer-Ertl

Graz, am 24.11.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.11.2020

Lukas Dullnig e.h.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Dr. Maria Smolle, PD DDr. Jörg Friesenbichler und Dr. Werner Maurer-Ertl für die Ermöglichung, die tatkräftige Unterstützung und die Kontrollen dieser Arbeit bedanken.

Ein Dank geht auch an meine Freunde und Eltern, die mich während meines Studiums begleiteten und mir gut zusprachen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Nele Kristl bedanken, die Grafiken für meine Diplomarbeit erstellte.

Der größte Dank geht aber an meine Großeltern, die mich immer so herzlich in ihrem Alltag und Leben aufnehmen und mich seelisch aufbauen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Glossar und Abkürzungen	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen	3
1.1.1 Das Femur	3
1.1.2 Das Acetabulum	5
1.1.3 Die Articulatio coxae	6
1.2 Hüftprothesen	7
1.2.1 Hüfttotalendoprothesen vs. Oberflächenersatzprothesen	7
1.3 Entstehung der Freisetzung von Metallionen aus Metall-Metall-Gleitpaarungen der Hüfte 10	
1.4 Das ASR™ System von DePuy	12
1.4.1 Besonderheiten des ASR™ Systems	13
1.5 Kobalt	14
1.6 Chrom	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Methoden	16
2.2 Statistische Methoden	17
2.3 Ethik	18
3 Ergebnisse – Resultate	18
3.1 Metallionenwerte in der gesamten Kohorte	18
3.1.1 Metallionenwerte und Auftreten eines Malignoms	19
3.2 Metallionenwerte vor Revision	22
3.2.1 Vergleich der Streudiagramme vor und nach Revision	25
3.3 Vergleich der Metallionen zwischen ein- und beidseitigem Hüftgelenksersatz	26
3.4 Vergleich der Metallionenspiegel zwischen H-TEPs und Oberflächenersatzprothesen	26
3.5 Zusammenhang zwischen Pfannengröße und Metallionenspiegel	27
3.6 Fälle - Patientinnen und Patienten mit Malignom	29
3.6.1 Fall 1	29
3.6.2 Fall 2	30
3.6.3 Fall 3	31
3.6.4 Fall 4	32
3.6.5 Fall 5	33
3.7 Fälle - Patientinnen und Patienten mit benignem Tumor	34

3.7.1	Fall 6.....	34
3.7.2	Fall 7.....	35
3.7.3	Fall 8.....	36
4	Diskussion.....	37
5	Konklusion	42
6	Literaturverzeichnis	43

Glossar und Abkürzungen

ASR™	Articular Surface Replacement (ASR™ DePuy Orthopaedics, Warsaw, IN, USA)
MoM	metal-on-metal; aus dem Englischen für: Metall-auf-Metall
Vs.	Versus; gegenübergestellt
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
MHRA	Medicine&Healthcare Products Regulatory Agency Zentrale: 10 South Colonnade, London, E14; Vereinigtes Königreich Gründung: 1. April 2003
µg/L	Mikrogramm pro Liter
CCD-Winkel	Centrum-Collum-Diaphysen-Winkel; beschreibt den Winkel zwischen Hals und Schaft des Oberschenkelknochens
ALVAL/ARMD	aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesions; massenbildende Gewebsreaktion; Pseudotumor
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
µm	Micrometer
IARC	International Agency for Research on Cancer
Cr	Chrom
Co	Kobalt
ppb	parts per Billion;
Spearman-Rho.	Spearman-Korrelation
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
bzw.	beziehungsweise
et al.	et alii oder et aliae; u.a.= und andere
mm	Millimeter
A.	Arteria; Arterie
p=F/A	Formel für Druck; bestehend aus p=Druck, F= Kraft und A= Fläche
a.p.-Aufnahme	anterior posterior Aufnahme; Strahlengang von vorne nach hinten
vs.	versus [lat.: gegen]

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DAS FEMUR (ABBILDUNG AUS: WALDEYER AJ. WALDEYER–ANATOMIE DES MENSCHEN: WALTER DE GRUYTER; 2011(19))	4
ABBILDUNG 2: DAS ACETABULUM (ABBILDUNG AUS: AUMÜLLER G. DUALE REIHE ANATOMIE 2014(2)).....	5
ABBILDUNG 3: DIE ARTICULATIO COXAE (ABBILDUNG AUS: WALDEYER AJ. WALDEYER–ANATOMIE DES MENSCHEN: WALTER DE GRUYTER; 2011(19))	6
ABBILDUNG 4: EINE OBERFLÄCHENERSATZPROTHESE (PFANNE: ASR™ 58; KOPF: ASR™ HEAD 51) DER LINKEN HÜFTE, WELCHE BEI EINEM MÄNNLICHEN PATIENTEN IM ALTER VON 56 JAHREN IMPLANTIERT WURDE. DA ES IM VERLAUF ZU EINER LOCKERUNG KAM (SIEHE INSBESONDERE A.P.-AUFNAHME, MIT LYSE IM KAUDALEN SCHENKELHALS), WURDE EINE REVISION DURCHGEFÜHRT.....	9
ABBILDUNG 5: ZUSTAND NACH REVISION, GLEICHER PATIENT WIE IN ABBILDUNG 4. DIE LOCKER GEWORDENE OBERFLÄCHENERSATZPROTHESE WURDE DURCH EINEN HÜFTTOTALENDOPROTHESE (PINNACLE CORAIL, DEPUY SYNTHES) ERSETZT, WOBEI EIN ERHÖHTES FEMORALES OFFSET IN KAUF GENOMMEN WURDE, UM DIE SPANNUNG ZU ERHALTEN.	9
ABBILDUNG 6: DIE VERSCHIEDENEN ABSTÄNDE UND WINKEL IM HÜFTGELENK. α BESCHREIBT DEN CAAA, β GIBT DEN INKLINATIONSWINKEL AN, γ IST DER WINKEL DER GESCHNITTENEN LINIEN ZWISCHEN DEM VERTIKALEN UND LATERALEN RANDPUNKT DER HÜFTPFANNE, δ IST DER WINKEL GEBILDET DURCH DIE SEHNE DES PFANNENBOGENS UND DER RADIALEN LINIE BEGINNEND VOM PFANNENRAND BIS ZUM ZENTRUM DER KRÜMMUNG DER PFANNE. r BESCHREIBT DEN RADIUS DER PFANNE UND a DEN COVERAGE ANGLE. (ABBILDUNG AUS: DE SMET K. INTRODUCTION. IN: DE SMET K, CAMPBELL P, VAN DER STRAETEN C, EDITORS. THE HIP RESURFACING HANDBOOK: WOODHEAD PUBLISHING; 2013 (79))	11
ABBILDUNG 7: UNTERSCHIED DER KRÄFTE BEI VERÄNDERTEM SPIELRAUM(80)(ABBILDUNG VON: NELE KRISTL).....	12
ABBILDUNG 8: STREUDIAGRAMM MITTELWERTE DER METALLIONEN	19
ABBILDUNG 9: BOX-PLOT MIT GESCHLECHTERSPEZIFISCHER VERTEILUNG DER KOBALT MITTELWERTE UND EINER ZUSÄTZLICHEN GRUPPIERUNG IN AUFGETRETENES MALIGNOM.....	20
ABBILDUNG 10: BOX-PLOT MIT GESCHLECHTERSPEZIFISCHER VERTEILUNG DER CHROM MITTELWERTE MIT EINER ZUSÄTZLICHEN GRUPPIERUNG IN AUFGETRETENES MALIGNOM.....	21
ABBILDUNG 11: VERTEILUNGEN DER REVISIONEN INNERHALB DES GESCHLECHTS	22
ABBILDUNG 12: STREUDIAGRAMM ALLER MITTELWERTE VOR REVISION.....	25
ABBILDUNG 13: STREUDIAGRAMM ALLER MITTELWERTE	25
ABBILDUNG 14: FALL 1- DIE ROTE LINIE MARKIERT DEN ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DES KARZINOMS IM GASTRO-ÖSOPHAGEALEN ÜBERGANG	29
ABBILDUNG 15: FALL 2- DIE ROTE LINIE MARKIERT DEN ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS	30
ABBILDUNG 16: FALL 3- DIE ROTE LINIE MARKIERT DEN ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DES MORBUS BOWEN	31
ABBILDUNG 17: FALL 4	32
ABBILDUNG 18: FALL 5- DIE ROTE LINIE MARKIERT DEN ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DER AKTINISCHEN KERATOSE.....	33
ABBILDUNG 19: FALL 6; ROTE LINIEN ZEIGEN DIE BEIDEN ZEITPUNKTE, AN DENEN DIE BENIGNEN HAUTTUMOREN DIAGNOSTIZIERT WURDEN.....	34
ABBILDUNG 20: FALL 7	35
ABBILDUNG 21: FALL 8- DIE ROTE LINIE MARKIERT DEN ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DES MYXOMS	36

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: AUFTRETEN EINES MALIGNOMS IN BEZUG AUF GESCHLECHT, PROTHESENTYP, EIN- ODER BEIDSEITIG, ZEMENTIERUNG UND REVISION.....	17
TABELLE 2: MITTELWERTE DER METALLIONEN	18
TABELLE 3: MANN-WHITNEY-U-TEST ZWISCHEN GESCHLECHT UND METALLIONENSPIEGEL	18
TABELLE 4: ANZAHL DER REVISIONEN.....	22
TABELLE 5: EIN CHI-QUADRAT-TEST WURDE DURCHGEFÜHRT, UM DIE UNTERSCHIEDE IN DEN HÄUFIGKEITEN ZWISCHEN GESCHLECHT UND REVISION AUF SIGNIFIKANZ ZU ÜBERPRÜFEN. ALLE ERWARTETEN ZELFHÄUFIGKEITEN WAREN GRÖßER ALS 5.	23
TABELLE 6: VERGLEICH DER METALLIONENWERTE INSGESAMT UND ALLER METALLIONENWERTE VOR EINER REVISION	23
TABELLE 7: VERGLEICH DER METALLIONENSPIEGEL VOR REVISION ZWISCHEN PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT MALIGNOM UND OHNE MALIGNOM	24
TABELLE 8: VERGLEICH DER METALLIONENSPIEGEL NACH REVISION ZWISCHEN PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT MALIGNOM UND OHNE MALIGNOM	24
TABELLE 9: VERGLEICH ZWISCHEN EIN- UND BEIDSEITIGEN HÜFTERSATZ	26
TABELLE 10: VERGLEICH DER METALLIONENSPIEGEL ZWISCHEN H-TEPS UND OBERFLÄCHENERSATZPROTHESEN	27
TABELLE 11: T-TEST FÜR UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN HÜFTPFANNENGRÖßEN UND DEM GESCHLECHT	27
TABELLE 12: RANGKORRELATION NACH SPEARMAN FÜR KOBALT.....	28
TABELLE 13: RANGKORRELATION NACH SPEARMAN FÜR CHROM	28

Zusammenfassung

Einleitung: Im Laufe der Zeit zeigte sich eine erhöhte Revisionsrate von Metall-Metall Endoprothesen im Vergleich zu anderen Gleitpaarungen wie etwa Keramik-Keramik. Dieser Umstand war unter anderem auch auf den aus in-vitro Daten nicht zu erwartenden Metallabrieb zurückzuführen. Die freigesetzten Metallionen lagern sich über die Jahre einerseits lokal im Gewebe ein, andererseits zirkulieren sie in der Blutbahn. In dieser der Diplomarbeit wurden die, im Rahmen einer prospektiv laufenden Studie regelmäßig abgenommenen Metallionen-Werte aus dem Blut von insgesamt 55 Patientinnen und Patienten mit einem 10-Jahres-Follow-up ausgewertet, die eine Hüfttotalendoprothese oder Oberflächenersatzprothese mit einer Metall-Metall-Gleitpaarung bekommen hatten. Hauptziel war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Malignomen und Metallionenwerten zu untersuchen. Als Nebenziel wurden die Unterschiede der Metallionenkonzentration in Bezug auf verschiedene Variablen wie Geschlecht, Größe der Hüftpfanne, Art des Hüftersatzes und einseitigem oder beidseitigem Hüftersatz untersucht. Der Neuigkeitswert dieser Studie besteht in dem langen Follow-up (10 Jahre), sowie den regelmäßig abgenommenen Blutproben, sodass eine qualitative wie quantitative Auswertung ermöglicht wurde.

Methoden: Ein möglicher Zusammenhang zwischen Metallionenspiegeln und aufgetretener Malignome wurde, basierend auf longitudinal gemessener Metallionen-Spiegel im Blut, retrospektiv monozentrisch ausgearbeitet. Bei 55 Patientinnen und Patienten (26 weiblich [47.3%]); mittleres Alter: 51,3), die zwischen 2005 und 2008 mit einer Hüfttotalendoprothese (ASR™ XL Acetabular Hip System, DePuy;Orthopaedics, Warsaw, IN, USA; n=36) oder einer Oberflächenersatzprothese (ASR™ Hip Resurfacing System, DePuy Orthopaedics, Warsaw, IN, USA; n=19) versorgt wurden, folgten prospektiv in zumindest jährlichen Intervallen lückenlos die Metallionen-Spiegel Bestimmungen im Blut. Bei einer weiteren Patientin waren die Metallionen-Werte unvollständig, weshalb diese Probandin von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen wurde. In den statistischen Analysen (T-Tests für unabhängige Stichproben, Spearman-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, Chi-Quadrat-Tests) wurden die Revisionen (n=17) ab

Wechsel der Metall-Metall Gleitpaarung berücksichtigt, um eine mögliche Verfälschung der Werte zu vermeiden.

Ergebnisse: Unter den 55 untersuchten Patientinnen und Patienten ist während der Nachuntersuchungszeit bei 4 Männern und 1 Frau ein Malignom neu diagnostiziert worden (GI-Trakt, n=3; Cutan: n=2). Es gab keinen signifikanten Unterschied für Kobalt ($p=0.417$) und Chrom-Werte ($p=0.362$) zwischen Patientinnen und Patienten mit Malignomen und jenen ohne. Im Zuge der Studie wurden die Metallionenwerte der weiblichen Patientinnen (Mittelwert Kobalt: $20,13\mu\text{g/L}$; Chrom: $12,02\mu\text{g/L}$) mit jenen der männlichen Patienten (Mittelwert Kobalt: $10,06\mu\text{g/L}$; Chrom: $8,63\mu\text{g/L}$) verglichen. Dazu wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt ([Co: $U= 283,500$, $Z=-1,576$, $p>0,05$]; [Cr: $U= 274,000$, $Z=-1,736$, $p>0,05$]). Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied der Metallionenwerte zwischen den Geschlechtern. Außerdem wurden die Pfannengrößen abhängig vom Geschlecht verglichen (Männer: Mittelwert: $56,26\text{mm}$, Frauen: Mittelwert: $49,00\text{mm}$). Es gab einen negativen Zusammenhang zwischen Kobalt- ($r_s=-0,371$; $p=0,006$) und Chromionenspiegel ($r_s=-0,402$; $p=0,003$) bezüglich der Pfannengröße. Dies lässt den Schluss zu, dass die Metallionenwerte mit zunehmender Pfannengröße niedriger wurden.

Diskussion: In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pfannengröße und Metallionenspiegeln im Blut festgestellt werden. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ließ sich nicht nachweisen. Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhten Metallionenspiegeln von Kobalt oder Chrom und dem Auftreten eines Malignoms festgestellt werden.

Abstract

Introduction: Over time, metal-on-metal hip endoprotheses revealed an increased revision rate compared to other sliding pairings, such as ceramic-ceramic. Among other issues, this fact was due to metal abrasion that had not been observed in in-vitro data. Over the years, the released metal ions accumulate in the local tissue, but also circulate in the bloodstream.

In the current diploma thesis, the within another prospective study obtained metal ion levels in the bloodstream of 55 patients with a 10-year follow-up were analysed, who had received a total hip endoprosthesis or a surface endoprosthesis with a metal-metal sliding pairing. We retrospectively analyzed these data in a 10-year follow-up study. The main goal of this diploma thesis was to investigate whether a connection between the occurrence of malignancy and high metal ion levels in the blood exists. As a second aim, the differences in the metal ion levels were examined with respect to gender, the size of the acetabulum cup, the type of the hip replacement and one- or double-sided hip replacement. The novelty of this study is the long follow-up (10 years) and the availability of regular blood tests, allowing for the first time a qualitative and quantitative evaluation of this correlation.

Methods: A possible connection between metal ion levels and malignancy was analyzed in a retrospective monocentric study based on longitudinal measured metal ion levels. The metal ion levels of the bloodstream from 55 patients (26 female [47.3%]); average age: 51.3), who received between 2005 and 2008 a total hip endoprosthesis (ASR™ XL Acetabular Hip System, DePuy; Orthopaedics, Warsaw, IN, USA; n = 36) or a Resurfacing System (DePuy ASR™ Hip Resurfacing System; Orthopaedics, Warsaw, IN, USA; n = 19), were determined prospectively, in at least annual intervals without a gap. In one patient the metal ion levels were incomplete, so that test person was excluded from further evaluations. The revisions (n = 17) of changing the MoM pairing were considered in the statistical analyses (T-Tests, Spearman Rho., Mann-Whitney U-Tests, Chi-Square-Tests) to prevent a distortion of the levels.

Results: Among the 55 patients examined, there were new diagnosed a malignancy in four men and one woman (GI tract, n = 3; cutan: n = 2) during the follow-up time. There was no significant difference for cobalt ($p = 0.417$) and chromium levels ($p =$

0.362) between patients with malignancies and those without. Furthermore, metal ion levels of the female patients (mean cobalt: 20.13µg/L chromium: 12.02µg/L) were compared to those of the male patients (mean cobalt: 10.06µg/L; chromium: 8.63µg/L). A Mann-Whitney U-Test ([Co: U= 283,500, Z=-1,576, p>0,05]; [Cr: U= 274,000, Z=-1,736, p>0,05]) determined no statistically significant difference between metal ion levels and gender. Furthermore, the acetabular cup size depending on gender was compared (men: mean – 56.26mm, women: mean – 49.00mm). We found a negative relationship between cobalt ($r_s = -0.371$; $p = 0.006$) and chromium ion levels ($r_s = -0.402$; $p = 0.003$) with regards to cup size. This led to the conclusion that the metal ion levels decreased with increasing cup size.

Conclusion: In this study, a significant association between cup size and metal ion levels in the blood was identified. No gender-specific differences with regards to metal-ion levels were found. Moreover, no association between elevated metal ion levels of cobalt or chromium and the occurrence of a malignancy could be detected.

1 Einleitung

Die Hüftgelenke sind die Verbindungen der unteren Extremitäten mit dem Rumpf. Nicht nur im Stand, sondern auch beim normalen Gang wirken auf das Hüftgelenk wesentliche Kräfte. Mit der Weiterentwicklung der Medizin und ihrer Erkenntnisse ist insbesondere im letzten Jahrhundert die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen. Damit einhergehend sind aber auch altersbedingte Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, und Gelenkverschleiß, häufiger geworden.

Da das Hüftgelenk sowohl dem Körpergewicht als auch den verschiedenen Kräften der Beinmuskulatur ausgesetzt ist, lasten mechanische Kräfte von bis zum 2,6-fachen Körpergewicht (beim Treppen abwärtsgehen) auf ihm(1) und deshalb ist es von abnutzungsbedingten Veränderungen besonders betroffen. Daher überrascht es nicht, dass knapp 7% aller degenerativen Gelenkserkrankungen im Hüftgelenk zu finden sind.(2) Jedoch nicht nur die altersbedingte Abnutzung der Gelenke durch Abnahme der Knorpeldicke, sondern auch Pathologien, die schon in jüngeren Jahren auftreten können, wie etwa avaskuläre Hüftkopfnekrosen, septische oder rheumatoide Arthritiden, oder schwerere Unfälle können die Entwicklung einer Arthrose begünstigen. Die häufigste Ursache der Arthrose im Hüftgelenk ist jedoch weiterhin der altersbedingte Gelenkverschleiß – die primäre, degenerative Coxarthrose, welche mit Bewegungseinschränkung, belastungsabhängigen Schmerzen, aber auch Ruhe- und Nachtschmerzen, einhergehen kann und somit die Lebensqualität deutlich beeinflusst.(3) Im Jahr 1891 wurde die erste Hüfttotalendoprothese auf Elfenbeinbasis von dem deutschen Chirurgen Themistocles Gluck implantiert.(4) Weitere Implantationen von Hüfttotalendoprothesen erfolgten im Jahr 1938 von Philip Wiles zur Behandlung einer Coxarthrose.(5) Bis auf die Unterlagen von einer einzigen Patientin, wurden jedoch alle anderen seiner Aufzeichnungen im Zuge des 2. Weltkriegs vernichtet, wodurch ein sinnvolles Follow-up der restlichen Patientinnen und Patienten unmöglich wurde. Nichtsdestotrotz konnte, zumindest bei einer Patientin, ein Erhalt der Prothese im Körper von 13 Jahren bestätigt werden, wenngleich auch zuletzt die Hüftbewegung sehr eingeschränkt war, Schrauben sich teilweise aufgelöst hatten und ein Bolzen brach.(6) Nachdem die Weiterentwicklung von Prothesen

durch den 2. Weltkrieg unterbrochen wurde, setzte Kenneth McKee, welcher mit Philip Wiles übte, zusammen mit John Watson Farrar, eine neue Art von Prothesen ein, welche aus einer Kugel und einem Sockel bestanden. Zwei davon wurden aus rostfreiem Stahl und eine aus Chrom-Kobalt angefertigt. Die Stahl-Prothesen korrodierten jedoch innerhalb des ersten Jahres, lockerten sich, wurden entfernt und die Patienten verblieben mit einer Pseudoarthrose.(6, 7) Die in Norwich implantierte Chrom-Kobalt Konstruktion hielt drei Jahre, bevor es zu einem Materialversagen kam und das Implantat brach.(7) Mitte der 1970er Jahre kamen die Metall-Metall (engl. metal-on-metal; MoM) Prothesen aufgrund von Komplikationen wie der erhöhten Lockerungsrate und Überempfindlichkeitsreaktionen, aus der Mode.(8) Abgelöst wurden sie hauptsächlich von Polyethylen basierten Implantaten, welche durch die hohen Erfolgsraten der „Charnley Prothesen“, an Beliebtheit gewannen. Metall auf Polyethylen Prothesen, werden bis zum heutigen Tag noch als sichere und kosteneffiziente Form des Hüftersatzes verwendet und repräsentieren für viele den Goldstandard unter den Hüfttotalendoprothesen.(9-11) Zu Beginn des 21. Jahrhunderts stieg jedoch wieder die Beliebtheit der MoM Endoprothesen an, da die Abnutzung von Polyethylen, besonders bei jungen Patientinnen und Patienten, welche ihre präoperative körperliche Leistung zurückgewinnen wollten, nachteilig war.(12) Die Vorteile von MoM Endoprothesen lagen im geringeren Gelenksverschleiß sowie der automatischen Reparatur von Mikroschäden an den Oberflächen der Gleitpartner durch deren Friktion .(13, 14) Allerdings wurden mit der Zeit immer häufiger Revisionen der MoM Endoprothesen beobachtet. Zurückzuführen waren diese vermehrten Probleme auf die beim Abrieb freigesetzten Metallionen, welche sich sowohl lokal als auch systemisch im Körper verteilten. (15-17) Aufgrund dieser Problematik führte die Firma DePuy™ (Johnson & Johnson Company, New Brunswick, USA) 2010 freiwillig einen Rückruf ihrer “Articular Surface Replacements” (ASR™ DePuy Orthopaedics, Warsaw, IN, USA) Hüftimplantate, die seit 2003 implantiert wurden, durch.(18)

1.1 Anatomische Grundlagen

Ein fundamentales Verständnis der Anatomie des nativen Hüftgelenks ist wesentlich für jegliche Arbeit in Bezug auf Hüftgelenkersatz. Denn nur das Verständnis von Strukturen des Körpers und den Bewegungsabläufen im Hüftgelenk erlaubt Behandlung, Verbesserung und Heilung diverser Veränderungen im Hüftgelenk. Daher wird nachfolgend ein Überblick über die relevanten anatomischen Strukturen im Bereich des Hüftgelenks gegeben.

1.1.1 Das Femur

Mit 40-50 Zentimeter Länge stellt das Femur den längsten, stärksten und größten Knochen des menschlichen Skeletts dar. Das Caput femoris sitzt proximal dem Collum femoris auf. Der Hüftkopf ist – bis auf eine kleine Aussparung, der Fovea Capitis – mit hyalinem Knorpel überzogen. In dieser Fovea (dt. „Grube“) befindet sich ein gefäßführendes Band, das „Ligamentum capitis femoris“. Das Collum femoris bildet zum Femurschaft einen Winkel, den Centrum-Collum-Diaphysen (CCD)-Winkel. Dieser Winkel variiert mit dem Alter, ist aber auch bei bestimmten Pathologien verändert. Der normale CCD-Winkel bei einem erwachsenen Menschen sollte bei 125° bis 135° liegen. Ist er zu klein, liegt eine Coxa Vara vor (<125°), ist er zu groß, handelt es sich um eine Coxa Valga (>135°). Die Femurtorsion wiederum definiert die Verdrehung des Halses um die Transversalachse des Kniegelenks und beträgt in der Regel 15° (4-25°). Der Torsionswinkel beträgt beim Neugeborenen noch knapp 40°, nimmt im Laufe der Skelettreifung aber auf etwa 15° ab.(19)

Zwischen dem Femurschaft und dem Collum femoris befindet sich lateral-proximal der Trochanter major, sowie medio-distal der Trochanter minor, welche beide als Ansatzpunkt für einen Hauptteil der Hüftmuskulatur dienen. Der Trochanter major ist auf Höhe des Hüftgelenks unter der Haut – je nach umgebenden Weichteilmantel – gut tastbar. Der Trochanter minor wiederum ist von außen nicht zu tasten. Er ist ventral über die Linea intertrochanterica und dorsal über die Crista intertrochanterica mit dem Trochanter major verbunden. Weiter distal am Femurschaft befinden sich am Knochen dorsal zwei länglich verlaufende Erhebungen. Auf der lateralen Seite sind dies die Tuberositas glutea und auf der

medialen Seite die Linea pectinea, wobei sich diese distal vereinen und als Linea aspera in Richtung Kniegelenk laufen. Am distalen Femur befindet sich medial der Epicondylus medialis und lateral der Epicondylus lateralis. Zusätzlich findet man am medialen Epicondylus das Tuberculum adductorium, welches als Ansatzpunkt für den Musculus adductor magnus dient. Im Gelenkbereich sind die Epicondylen von Knorpeln überdeckt, dem Condylus lateralis bzw. medialis. Zwischen den beiden Kondylen befindet sich die Fossa intercondylaris, welche von Knorpel ausgespart ist. Auf der Vorderseite des distalen Femurs verbinden sich die überknorpelten, gekrümmten Flächen der Kondylen und bilden die sattelflächig gebogene, asymmetrische Gleitfläche für die Kniescheibe - die Facies patellaris.(2, 19)

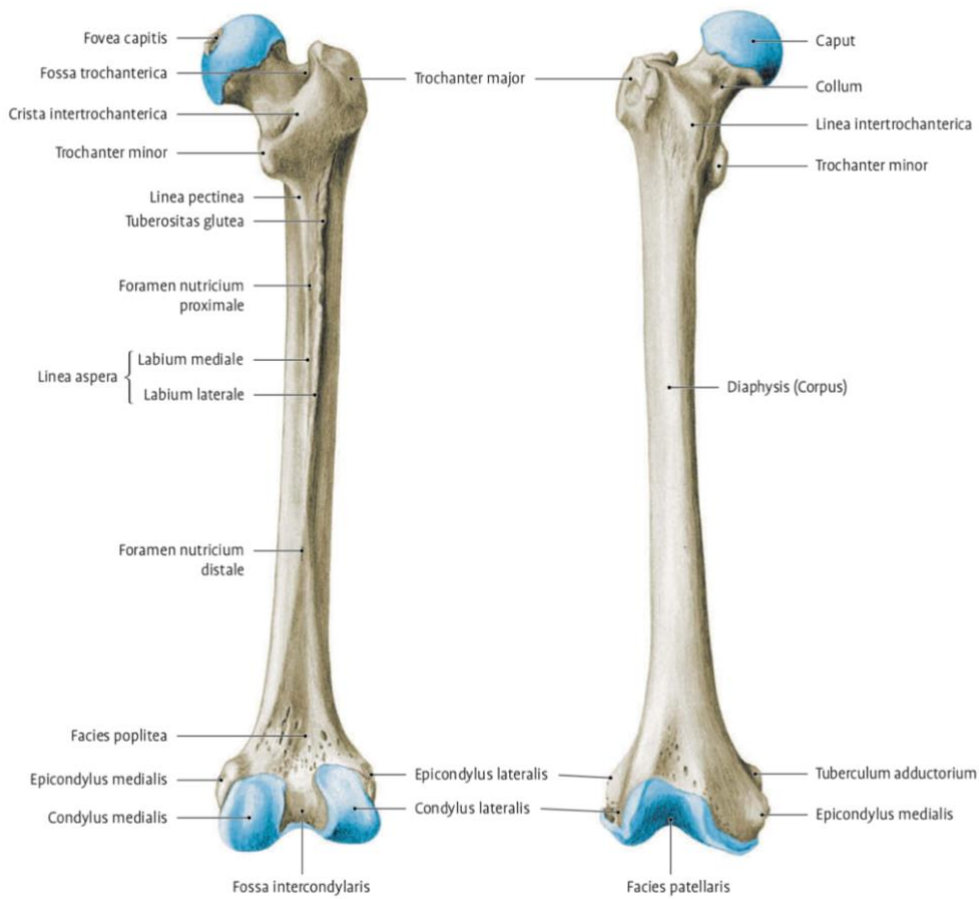


Abbildung 1: Das Femur (Abbildung aus: Waldeyer AJ. Waldeyer–Anatomie des Menschen: Walter de Gruyter; 2011(19))

1.1.2 Das Acetabulum

Der Hüftknochen besteht im Wesentlichen aus drei verschiedenen Teilen, dem Darmbein (Os ilium), Sitzbein (Os ischii) und Schambein (Os pubis). Zusammen bilden sie das Acetabulum (die Hüftgelenkspfanne), welches von einem hohen Rand, den sogenannten Limbus acetabuli, umgeben wird. Kaudal am Acetabulum befindet sich die Incisura acetabuli, durch welche die Arteria capitis femoris zieht. Diese Arterie ist besonders im Kindesalter wichtig für die Blutversorgung des Femurkopfes, kann aber im Laufe des Lebens zunehmend obliterieren. Die Incisura acetabuli wird vom Ligamentum transversum acetabuli überbrückt. Als Gelenksfläche des Acetabulums dient ein halbmondförmiges, von Knorpel überzogenes Areal, die Facies lunata. Die Fossa acetabuli liegt in etwa im Zentrum des Acetabulum, ist vom Knorpel ausgespart und dient als Befestigungspunkt für das Ligamentum capitis femoris.(2, 19)

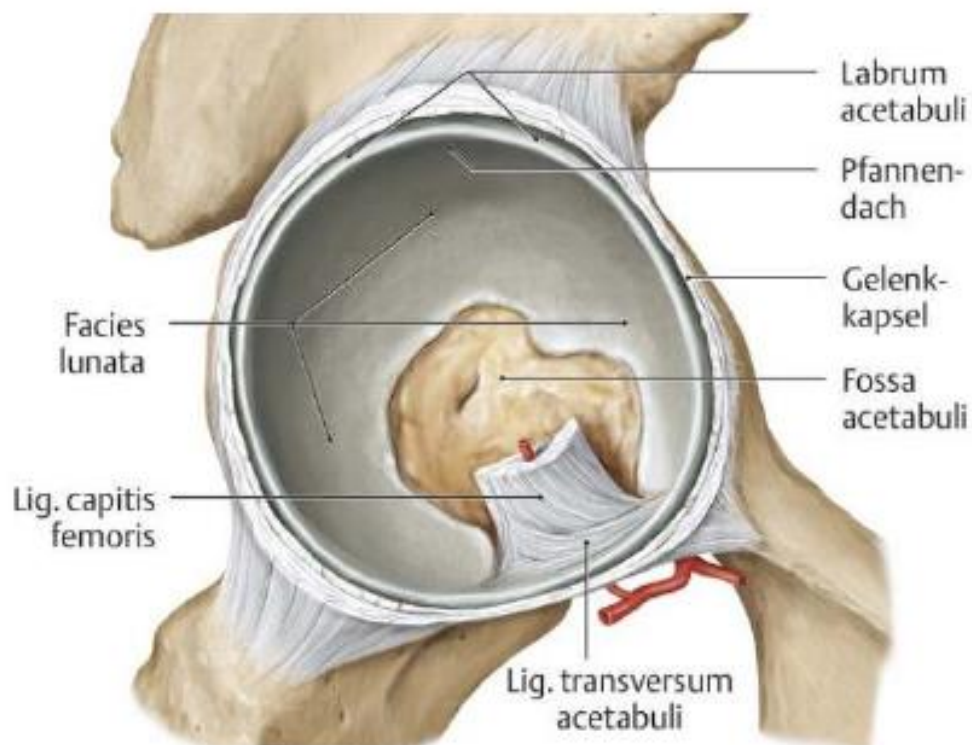


Abbildung 2: Das Acetabulum (Abbildung aus: Aumüller G. Duale Reihe Anatomie 2014(2))

1.1.3 Die Articulatio coxae

Die korrespondierenden Gelenkspartner der Articulatio coxae sind das knorpelbedeckte Caput femoris (Kopf) und das Acetabulum (Pfanne) mit ihrer Facies lunata. Da die Pfanne durch eine aus straffem Bindegewebe und Faserknorpel bestehende Lippe, dem Labrum acetabulare, vergrößert wird und dadurch 2/3 des Femurkopfes umschließt, handelt es sich bei der Articulatio Coxae definitionsgemäß um ein Nußgelenk (Articulatio cotylica; Enarthrose). Um die Sicherung der drei Hauptbewegungsachsen im Hüftgelenk zu gewährleisten, verstärken drei Bänder die Kapsel. Das erste Band wird als Ligamentum iliofemorale bezeichnet, gilt als kräftigstes Band des Menschen und spannt sich zwischen Spina iliaca anterior inferior und Linea intertrochanterica aus. Am distalen Ende der Linea intertrochanterica setzt mit dem Ligamentum pubofemorale das zweite Band an, welches seinen Ursprung am Ramus superior ossis pubis hat. Das dritte Band (Ligamentum ischiofemorale) liegt auf der dorsalen Seite und windet sich vom hinteren Pfannenrand bis nach ventral zur Fossa trochanterica. Zusammen sichern die drei Bänder das Gelenk gegen Extension, Abduktion, Adduktion und Innen- bzw. Außenrotation. Einen zusätzlichen Schutz gegen Luxation des Hüftgelenks bietet die Zona orbicularis, eine circa 1 Zentimeter breite Verstärkung aller drei Bänder um das Collum Femoris. Sie bewirkt, dass der Femurkopf in Streckstellung ins Acetabulum gedrückt wird. Zwischen den einzelnen Bändern befinden sich anatomische Schwachstellen in der Kapsel, aus welchen der Femurkopf durch ein Trauma luxieren kann. (19)

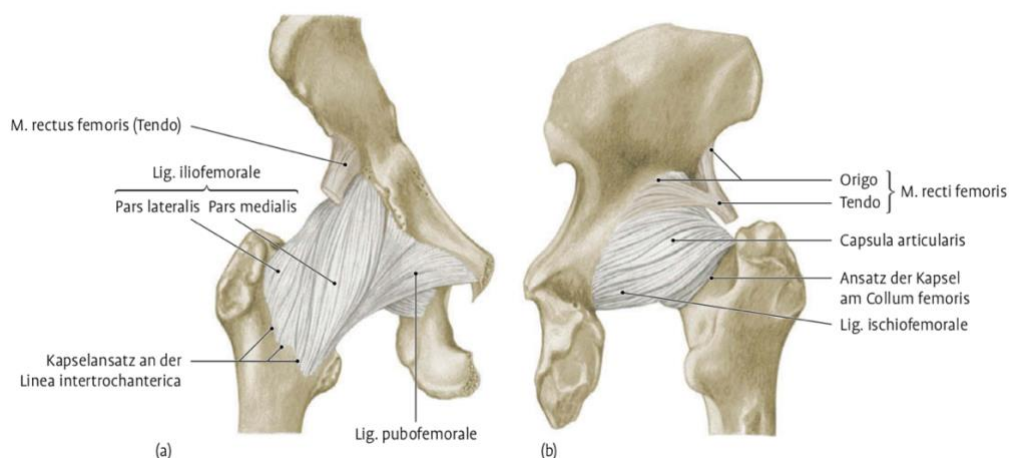


Abbildung 3: Die Articulatio coxae (Abbildung aus: Waldeyer AJ. Waldeyer–Anatomie des Menschen: Walter de Gruyter; 2011(19))

1.2 Hüftprothesen

1.2.1 Hüfttotalendoprothesen vs. Oberflächenersatzprothesen

Gerade bei jungen Patientinnen und Patienten mit Coxarthrose ist bei Implantation einer H-TEP mitzubedenken, dass bei guter Standzeit von 20 bis 30 Jahren zumindest eine Wechselloperation notwendig werden wird.(20) Darüber hinaus haben junge, körperlich aktive Patientinnen und Patienten höhere Ansprüche an ihr künstliches Hüftgelenk.(21) Dahingehend bieten Oberflächenersatzprothesen eine Alternative zu herkömmlichen H-TEPs. Der theoretische Vorteil gegenüber H-TEPs liegt bei Oberflächenersatzprothesen in einer knochensparenden Operation, einem Erhalt des physiologischen Belastungsprofils des Femurs, einer besseren Rekonstruktion der Beinlänge, sowie einer weitestgehend erhaltenen Propriozeption und damit verbundenen schnelleren postoperativen Mobilisierung.(21-23) Oberflächenersatzprothesen sind primär bei aktiven und jungen Patientinnen und Patienten mit Coxarthrose indiziert.(24-27) Im Zuge der Operation wird nur ein kleiner Teil des Oberschenkelkopfes entfernt und anschließend eine Metallkappe mit Stift darauf zementiert. Bei den H-TEPs hingegen wird der gesamte Hüftkopf, einschließlich Teile des Schenkelhalses, entfernt und durch einen künstlichen Prothesenschaft mit üblicherweise fix vorgegebenem CCD-Winkel rekonstruiert. Die Hüftpfanne selbst wird bei beiden Verfahren zur Gänze ersetzt. Durch den Erhalt des Schenkelhalses und Teile des Femurkopfes erhoffte man sich, dass es zu weniger Lockerungen im Vergleich zur H-TEP kommen würde.(27, 28) Die erste Generation der Oberflächenersatzprothesen fand in den 1980ern nur wenig Anklang. Die Ablehnung beruhte auf hohen Abnützungsraten, welche in Zusammenhang mit dem großen Kopfdurchmesser sowie den Polyethylen-Pfannen standen. Um den Verschleiß zu reduzieren, wurde die zweite Generation der Oberflächenersatzprothesen nicht als Metall-Polyethylen-Gleitpaarung konzipiert, sondern als Metall-Metall-Gleitpaarung. (29). Diese führten Wagner und Wagner (30) 1991 mit einem neuen Design des Oberflächenersatzes ein, wobei sie eine Pfanne aus Titan mit einem Metasul-Inlay verwendeten. Aufgrund Probleme mit der Dimension der Implantate, dem nicht ausgereiften Implantationsinventarium und der Tatsache, dass es nur vier verschiedene Größen gab, wurde nur eine geringe

Anzahl dieser Oberflächenersatzprothesen implantiert. Etwa zur gleichen Zeit, präsentierten auch McMinn et al.(31) ihren Oberflächenersatz aus Kobalt-Chrom. Eine initial glatte Oberfläche der Komponenten bewirkte eine hohe Inzidenz an Frühlockerungen beider Komponenten, welches später zur Beschichtung mit Hydroxylapatit führte. Im gleichen Jahr überarbeiteten sie ihr Pfannendesign nochmals und verwendeten Zement, anstatt des bei den Implantaten davor durchgeführten Press-fit-Verfahren der Pfanne. Da auch dies in einer hohen Lockerungsrate resultierte, entwarfen sie schlussendlich ein Hybridsystem aus mit Hydroxylapatit beschichtetem Acetabulum ohne Zement und zementierten Oberflächenersatz des Femurs. Auf Basis dieses Hybridsystems wurde zu Beginn des 21. Jahrhunderts – als sogenannte 3. Generation – verschiedenste MoM-Gleitpaarungen bestehend aus Kobalt, Chrom und Molybdän, entwickelt.(32) Diese MoM Gleitpaarungen führten zwar zu weniger Abnutzung, doch der Metallabrieb und die dadurch freigesetzten Metallionen führten zu vielerlei Reaktionen sowohl im umgrenzenden Gewebe als auch systemisch.(33-36) Viele Autoren beschrieben Flüssigkeiten und/oder entzündliche Weichteilproliferationen um teils schmerzende, teils asymptomatische MoM Gleitpaarungen als sogenannte Pseudotumoren(27, 37-49), „Aseptic lymphocyte- dominated vasculitis associated lesions (ALVAL)“(50) und „Adverse reactions to metal debris (ARMDS)“(34, 51-53) Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, lokale Weichteil-Reaktionen (ARMDS, ALVAL), Metallosen, neurologische Symptome, teratologische Effekte, Zelltod, reduzierte Cluster of Differentiation (CD) 8+ Level, Desoxyribonukleinsäure (DNS)- Schäden oder auch Malignome wurden bereits in mehreren Publikationen mit erhöhten Metallionen in Verbindung gebracht.(15, 33-36, 38, 39, 51-64) Besonders jüngere, weibliche Patientinnen und Patienten scheinen von Pseudotumoren, die Revisionen bedingen, betroffen zu sein.(27) Während das frühe funktionelle Outcome bei Oberflächenersatzprothesen tendenziell besser als nach H-TEP war, beobachtete man bei Oberflächenersatzprothesen vermehrt frühe Revisionen (Abbildung 4).(65) Interessanterweise unterscheidet sich die Gesamt-Revisionsrate nicht signifikant von denen der H-TEPs, vielmehr sind aber die Gründe der Revision unterschiedlich.(66) Bei den Oberflächenersatzprothesen sind die häufigsten Komplikationen die Osteonekrose des Femurkopfes sowie eine Fraktur des Femurhalses, während bei H-TEPs aseptische Lockerungen und Fehlpositionierungen der Komponenten dominieren.(27, 36-38, 40, 41, 67-69)



Abbildung 4: Eine Oberflächenersatzprothese (Pfanne: ASR™ 58; Kopf: ASR™ Head 51) der linken Hüfte, welche bei einem männlichen Patienten im Alter von 56 Jahren implantiert wurde. Da es im Verlauf zu einer Lockerung kam (siehe insbesondere a.p.-Aufnahme, mit Lyse im kaudalen Schenkelhals), wurde eine Revision durchgeführt.

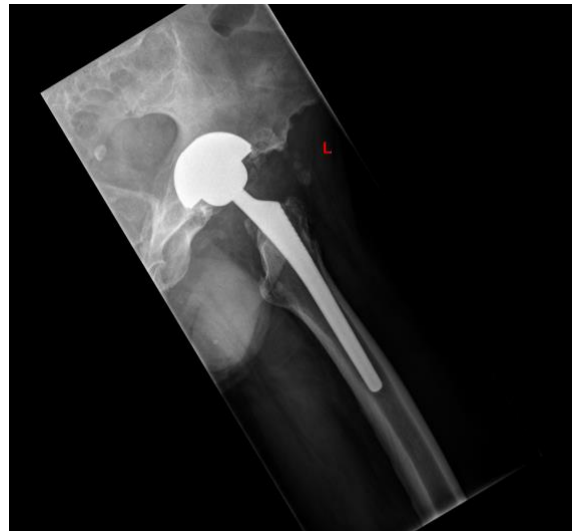


Abbildung 5: Zustand nach Revision, gleicher Patient wie in Abbildung 4. Die locker gewordene Oberflächenersatzprothese wurde durch einen Hüfttotalendoprothese (Pinnacle Corail, Depuy Synthes) ersetzt, wobei ein erhöhtes femorales Offset in Kauf genommen wurde, um die Spannung zu erhalten.

1.3 Entstehung der Freisetzung von Metallionen aus Metall-Metall-Gleitpaarungen der Hüfte

Die Oxford Gruppe publizierte 2008 erstmals ein Paper mit dem Titel „Pseudotumors associated with Metal-on-Metal Hip Resurfacing“ (zu Deutsch: Pseudotumoren assoziiert mit Metall-auf-Metall Hüft-Oberflächenersatzprothesen).(41) Der Problematik bewusst, folgten daraufhin viele andere Berichte über erhöhte Metallionen, Weichteilreaktionen und Metallosen bei Oberflächenersatzprothesen von diversen anderen Zentren.(70, 71) Studien über Metall-Metall H-TEPs zeigten, dass Lymphozytenreaktionen durch Kobalt und Chrom proportional zu deren Ionenkonzentration sind.(72, 73) Im letzten Jahrzehnt wurde erkannt, dass der vermehrte Abrieb von MoM Gleitpaarungen der Hüfte durch den erhöhten Bewegungsspielraum der Gelenkpartner sowie den „Coverage Angle“ zustande kommt (Abbildung 6 und 7), welche beide auf das Design der heute verwendeten Endoprothesen zurückzuführen sind.(49, 74) Der Bewegungsspielraum ist ein wichtiger Faktor, der das Gleiten der Gelenkpartner maßgeblich beeinflusst. Er setzt sich aus dem Unterschied im Radius beziehungsweise Durchmesser (radialer Bewegungsspielraum) des Acetabulums und des Femurkopfes zusammen (Abbildung 7). Wenn der Bewegungsspielraum zu groß ist, kommt es zu einer Verkleinerung der Kontaktflächen zwischen dem Femurkopf und dem Acetabulum, welches zu einer Polarisierung der Belastung führt (Abbildung 7). Nach der Formel $p = \frac{F}{A}$ erhöht sich der Druck (p) bei einer kleineren Fläche (A) mit gleichbleibender Kraft (F). Daraus resultiert ein höherer Metall-Abrieb. Bei einem zu kleinen Bewegungsspielraum wiederum, kann es zu einer Einklemmung der Komponenten durch äquatoriale Kontakte kommen, welches ebenfalls zu einem erhöhten Metallabrieb führt (Abbildung 7). Moderne Designs von MoM Hüftprothesen konnten den Bewegungsspielraum optimieren. Einer der wichtigsten Faktoren, welcher bei modernen MoM Hüftendoprothesen nach wie vor zu Problemen führen kann, ist allerdings weiterhin der „Coverage Angle“ (Abbildung 6 und 7). Ein knapper gewählter Gelenksbogen führt zu einer kleineren „Contact Patch Centre-to-Rim“- (CPCR) Distanz. Die CPCR-Distanz wird berechnet aus dem Abstand vom Acetabulumrand zu jenem Punkt, in dem sich die theoretische Auflagekraft des Gelenks mit der Pfanne schneidet, abhängig von der Größe, Auflagefläche, und Position des Acetabulums bei einem Patienten oder

Patientin in stehender Position (Abbildung 7). Ist diese Distanz zu klein, kommt es zu einer erhöhten Kantenbelastung (Abbildung 7). Ein CPCR <10mm führt in der Regel zu einer erhöhten Abriebrate. (49, 74, 75) Der Abstand zwischen dem äußersten Punkt der Kontaktstelle von Femurkopf zu Pfanne und dem am nächst gelegenen Punkt des Pfannenrandes wird wiederum als CPER (Contact Point Edge-to-Rim) Distanz bezeichnet. Würde der äußerste Punkt der Kontaktstelle von Femurkopf zu Pfanne außerhalb der Pfanne liegen, so würde die Bewegungsfreiheit deutlich eingeschränkt werden und es käme ebenfalls zu einer erhöhten Kantenbelastung (Abbildung 7).(76) Der Cup Articular Arc Angle (CAAA) bezeichnet den innerhalb der Pfanne liegenden Winkel zwischen dem äußersten Punkt am kranialen Pfannenrand und dem, in derselben Ebene gelegenen, äußersten Punkt am kaudalen Pfannenrand (Abbildung 6 und 7). Der CAAA (α) beeinflusst die CPCR-Distanz (a). Wird der CAAA kleiner, so wird die CPCR-Distanz ebenfalls geringer und die CPER-Distanz wird negativ, woraus eine erhöhte Kantenbelastung resultiert. Generell ist der Cup Articular Arc Angle bei kleinen Köpfen geringer (77, 78), wie auch bei den ASR™ Obeflächenerersatzprothesen.(76)

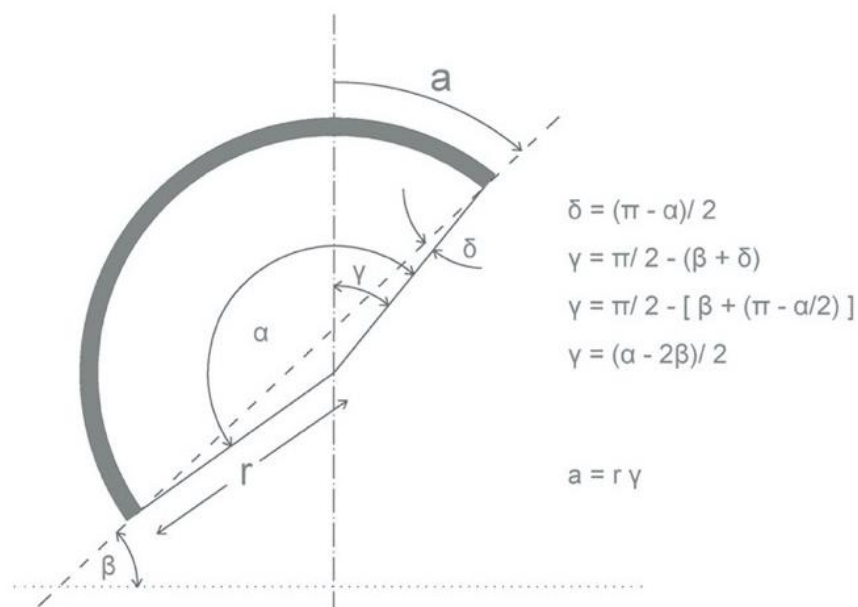


Abbildung 6: Die verschiedenen Abstände und Winkel im Hüftgelenk. α beschreibt den CAAA, β gibt den Inklinationwinkel an, γ ist der Winkel der geschnittenen Linien zwischen dem vertikalen und lateralen Randpunkt der Hüftpfanne, δ ist der Winkel gebildet durch die Sehne des Pfannenbogens und der radialen Linie beginnend vom Pfannenrand bis zum Zentrum der Krümmung der Pfanne. r beschreibt den Radius der Pfanne und a den Coverage Angle. (Abbildung aus: De Smet K. Introduction. In: De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C, editors. The Hip Resurfacing Handbook: Woodhead Publishing; 2013 (79))

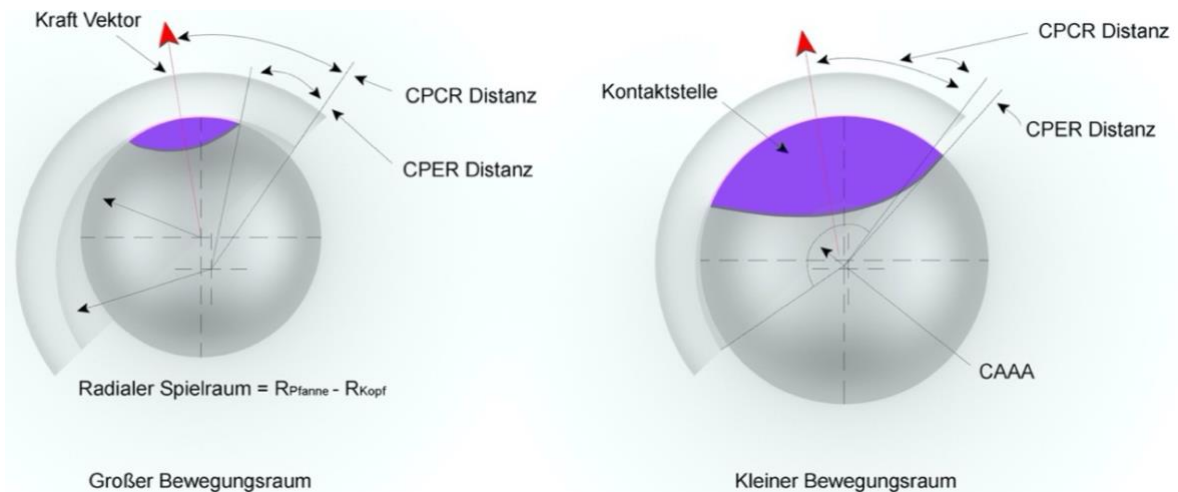


Abbildung 7: Unterschied der Kräfte bei verändertem Spielraum(80)(Abbildung von: Nele Kristl)

1.4 Das ASR™ System von DePuy

Das ASR™ System von DePuy kam als eine knochensparende Oberflächenersatzprothese mit einer dünnen, flachen Hüftpfanne und einem längenreduzierten Stiel, auf den Markt. Dieses System wurde zusammen mit dem ASR™ XL System, welches bereits bei H-TEPs Anwendung fand, ab 2003 in Europa vertrieben. Da es unter die Medizinprodukt-Kategorie IIB fiel, wurde es vor Markteinführung nicht an Patientinnen und Patienten getestet. Laut der europäischen Kommission, welche medizinische Geräte klassifiziert, handelt es sich bei Produkten der Gruppe IIB um jene, die nach Implantation länger als 30 Tage im Körper verbleiben und gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko für den Träger einhergehen können. Aufgrund dieser Verordnung reichte für die Markteinführung der ASR™ Produkte (DePuy) in Europa eine Simulationsstudie. Eine klinische Studie musste vor Zulassung nicht durchgeführt werden. (81) Sowohl das ASR™ XL System für H-TEPs als auch das ASR™ System für Oberflächenersatzprothesen wurden im Jahre 2004 weltweit (mit Ausnahme der USA) auf den Markt gebracht. Über 93.000 ASR™-Produkt wurden innerhalb weniger Jahre implantiert. (82, 83) In den USA musste das ASR™ Oberflächenersatzprothesen-System, aufgrund des Neuheitswerts dieser Operationstechnik, vor Markteinführung den damals strengeren Tests der „Food and Drug Administration“ unterzogen werden. Aufgrund der Verordnung der FDA musste DePuy für die ASR™ Oberflächenersatzprothesen eine klinische Studie durchführen. Angesichts der in der klinischen Studie festgestellten Mängel wurden die ASR™ Oberflächenersatzprothesen in den USA

nicht zugelassen. Dieser Aspekt hinderte viele Chirurgen nicht an einer „off-label“ Nutzung des Produkts. Die ASR™ XL Systeme kamen in weiterer Folge mit einer „similar equivalence“ Klausel der Food and Drug Administration, im Jahr 2005 in den USA auf den Markt. Die „similar equivalence“ Klausel besagt, dass das neu eingeführte Produkt einer Firma einem anderen, bereits auf dem Markt zugelassenen Produkt, ähneln muss.(81) Beide Systeme wurden aufgrund von unerwarteten, hohen Revisionsraten, Mitte August 2010 durch die Firma DePuy zurückgerufen.(84) Ein Grund dafür war die durch das Implantat-Design hervorgerufene höhere Kantenbelastung, die, besonders bei den kleineren Größen, zu erhöhtem Abrieb führte. Dadurch kam es zur schnelleren und vermehrten Freisetzung von Metallionen. Diese führten zu unerwünschten Effekten wie lokalen Entzündungsreaktionen, Lysesaum-Bildung und Lockerung.(85)

1.4.1 Besonderheiten des ASR™ Systems

Eine der Besonderheiten der ASR™ Oberflächenersatzprothesen ist die Schonung des Knochens bei Implantation. Während Operationen mit Oberflächenersatzprothesen an sich schon knochensparend sind, wird bei der Implantation eines ASR™-Oberflächenersatzes noch weniger Knochensubstanz entfernt, sowohl an der Pfanne als auch im Bereich des Kopfes.(20) Dies ist durch die sich um 3° verjüngende, konisch verlaufende, innere Geometrie des Kopfersatzes möglich. Diese Geometrie erlaubt sowohl einen besseren Sitz auf dem präparierten Knochen als auch die bessere Verbindung von Implantat, Zement und Knochen. Die Länge des Stiels wurde proportional zur Größe des Implantats verkleinert, um einerseits die Belastung des Knochens zu reduzieren, andererseits aber auch die Menge an zerstörtem inneren Knochen-Volumen zu minimieren. Dadurch konnte eine bessere Durchblutung des restlichen Femurkopfes erreicht werden. Mit 147° in der kleinsten Größe bis hin zu 157° in der größten Größe, ist der „Cup Articular Arc Angle“ bei allen ASR™-Varianten sehr klein. Diese sehr kleinen Winkel wurden später mit erhöhter Kantenbelastung (34, 49, 77, 86-88) und dadurch entstehender Metallionenfreisetzung in Verbindung gebracht. Durch den größeren Durchmesser des Kopfes und einen kleineren Abstand zur Pfanne versuchte man mit dem ASR™-System zusätzlich ein besseres Gleiten zu

erreichen, um in weiterer Folge den Abrieb zu reduzieren. Der durchschnittliche Bewegungsspielraum von Femurkopf zu Pfanne ist mit 100µm um bis zu drei Mal geringer als bei anderen Firmen (250µm-300µm).(85)

1.5 Kobalt

Kobalt (Co) ist ein natürlich vorkommendes Element, dessen Eigenschaften Nickel oder Eisen ähneln. Zu unterscheiden ist das stabile Isotop Kobalt 59 (Massenzahl=59) von instabilen Isotopen wie etwa dem Kobalt 60, welches aufgrund seiner instabilen Form im medizinischen Bereich z.B. in der Strahlentherapie oder zur Sterilisation von medizinischen Geräten genutzt wird.

Kobalt 59 wird üblicherweise als Legierung angewandt, wodurch es einerseits härter, andererseits widerstandsfähiger hinsichtlich Abnutzung und Korrosion wird. Aufgrund dieser günstigen Eigenschaften findet Kobalt insbesondere in der Schneide- oder Schleifmaschinen-Arbeit Anwendung. Zusätzlich wird Kobalt in Verbindung mit Chrom und Molybdän als Implantat für die künstliche Knie- oder Hüftgelenksendoprothetik verwendet. Des Weiteren ist Kobalt ein natürliches Spurenelement, welches über Nahrung, Wasser und Luft in einer Menge von etwa 11µg pro Tag im menschlichen Körper aufgenommen wird.

Als Teil von Vitamin B12 ist Kobalt für den menschlichen Körper essentiell, da Vitamin B12 für die Produktion von roten Blutkörperchen, der Funktion von Nervenzellen und für den Fett-, Kohlenhydrat- und Nukleinsäuren- Stoffwechsel gebraucht wird. Aufgrund der Fähigkeit rote Blutzellen zu bilden, wurde Kobalt als Therapiemöglichkeit der Anämie eingesetzt.(89) Im Blut befindliches Kobalt wird durch den gesamten Körper transportiert, wobei man im Tierversuch höhere Anlagerungen in der Leber, gefolgt von Niere und Herz, fand.(90) Die Ausscheidung von Kobalt erfolgt über Urin und Stuhl. Während durch Nahrung oder Flüssigkeit aufgenommenes Kobalt als nicht kanzerogen gilt, wurde aufgrund der Daten aus Tierversuchen, anders aufgenommenes Kobalt von der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC), als für den Menschen potenziell kanzerogen eingestuft.(89)

1.6 Chrom

Chrom (Cr) ist ein natürlich vorkommendes Element, welches sowohl in Tieren und Pflanzen, als auch in Erde und Gesteinen zu finden ist. Die drei Hauptformen von Chrom sind Cr(0), Cr(III) und Cr(VI). Chrom(VI) kommt meist in Verbindung mit Chrom(0) vor und wird industriell produziert. Chrom(III) kommt natürlich vor und ist als Spurenelement für den Menschen bedeutsam. Der tägliche Bedarf liegt bei Erwachsenen zwischen 50 und 200µg pro Tag. Im menschlichen Körper spielt Chrom eine Rolle in der Regulation von Insulin und dessen Effekt auf den Protein-, Fett-, und Kohlenhydratstoffwechsel. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2 geringere Chrom-Mengen im Blut aufweisen als Frauen und Männer ohne Diabetes. Die Aufnahme von Chrom erfolgt über Nahrungsmittel wie beispielsweise Obst, Gemüse, Fleisch oder Flüssigkeiten wie Bier und Rotwein.(91-93) Wie Kobalt, kommt auch Chrom in verschiedensten Legierungen vor. Die Bekannteste ist rostfreier Stahl (Stainless Steel), den man sowohl in Schmuck, Kochgeschirr und Werkzeugen als auch in der Endoprothetik in Form von MoM Gleitpaarungen findet. Chrom(VI) wird im Körper zu Chrom(III) umgewandelt und wird meist innerhalb einer Woche über den Urin ausgeschieden. Es kann jedoch auch in Zellen für Jahre gespeichert werden. Gesundheitliche Probleme ergeben sich meist bei Inhalation von größeren Mengen von Chrom, so z.B. bei Arbeitern in Metallfabriken. Diese Personen weisen dann Symptome wie etwa Asthma oder Kurzatmigkeit auf. Über die Lunge kann Chrom jedoch auch ins den restlichen Körper gelangen. Im Rahmen von Tierversuchen konnten nicht-karzinogene Effekte wie Magenerkrankungen (Cr(VI)), Schleimhautirritationen (Cr(VI)), Schaden an Spermien (Cr(VI)) und Anämien (Cr(III)) nach systemischer Exposition von Chrom festgestellt werden. Karzinogene Effekte von Chrom konnten sowohl in Tierversuchen als auch bei Menschen festgestellt werden. So verursacht Chrom(VI) in Tierversuchen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Lunge. Darüber hinaus entwickelten Arbeiter, die hohen Chrom(VI)-Konzentrationen im Zuge ihrer Tätigkeit ausgesetzt waren, vermehrt Lungenkrebs. „The National Agency for Research on Cancer“ (IARC) entschied auf Basis dieser Berichte, dass Chrom(VI) für den Menschen potentiell krebserregend ist.(92)(94)

2 Material und Methoden

2.1 Methoden

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen den im Blut gemessenen Metallionenwerten von Kobalt und Chrom bei Patientinnen und Patienten mit einer MoM Gleitpaarung H-TEP und einem damit im Zusammenhang stehenden Auftreten von Malignomen zu untersuchen. Dazu wurden alle 56 Patientinnen und Patienten, welche an der Universitäts-Klinik für Orthopädie und Traumatologie an der Medizinischen Universität Graz zwischen Mai 2005 und Juli 2008 primär aufgrund einer Coxarthrose mit einer MoM Gleitpaarung H-TEP versorgt wurden, in einer prospektiv angelegte Studie eingeschlossen. Zumindest jährliche Blutabnahmen zur Bestimmung der Metallionenspiegel von Chrom und Kobalt wurden durchgeführt. Im Falle erhöhter Metallionenwerte wurden die Kontrollintervalle teilweise sogar auf drei Monate verkürzt. Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden die Krankenakten dieser Patientinnen und Patienten auf Tumor-, Revisions- und Sterbeanamnese analysiert und in einer Tabelle festgehalten. Bei einer weiblichen Patientin fehlten die Metallionenwerte aus dem Blut im Verlauf, weshalb diese Patientin in den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt wurde.

Unter den 55 untersuchten Patientinnen und Patienten befanden sich 29 Männer (52,7%) und 26 Frauen (47,3%). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation variierte zwischen 29 (Minimum) und 68 (Maximum) Jahren, wobei der Mittelwert bei 51,1 Jahren lag. Insgesamt wurden 19 Patientinnen und Patienten (34,6%) mit einer Oberflächenersatzprothese behandelt, von denen 12 männlich und 7 weiblich waren. Von jenen 36 Patientinnen und Patienten (65,4%), die eine H-TEP erhielten, waren 17 Männer und 19 Frauen. Darüber hinaus erhielten 47 Patientinnen und Patienten eine einseitige Prothese, während bei zwei Personen im Zuge der gleichen Operation ein beidseitiger Hüftersatz durchgeführt wurde, und bei 6 Patientinnen und Patienten zuerst ein Hüftgelenk und zu einem zweiten Zeitpunkt das zweite Hüftgelenk ersetzt wurde. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstarben drei Patientinnen und Patienten (zwei männliche Patienten und eine weibliche Patientin). Zusätzlich wurde bei insgesamt 17 Patientinnen und Patienten

eine Revision als Reaktion auf den Recall der Firma DePuy Synthes für MoM-basierte Gleitpaarungen durchgeführt und die MoM-Gleitpaarung, durch andere Gleitpaarungen wie Metall-Polyethylen, ersetzt. Bei vier männlichen Patienten und einer weiblichen Patientin, der insgesamt 55 Patientinnen und Patienten, wurde ein Malignom innerhalb des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert. Diese Diplomarbeit stellt eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie dar, welche Daten aus einer weiteren, Diplomarbeiten-unabhängigen, prospektiv durchgeführten Studie miteinbezogen hat.

		Malignom	
		Nein (n=50)	Ja (n=5)
Geschlecht	männlich (n=29)	25	4
	weiblich (n=26)	25	1
Prothesentyp	Totalendoprothese (n=36)	33	3
	Oberflächenersatz (n=19)	17	2
ein- oder beidseitig	einseitig (n=47)	42	5
	beidseitig (n=8)	8	0
Zementierung	ohne Zement (n=36)	33	3
	mit Zement (n=19)	17	2
Revision	keine Revision (n=38)	34	4
	Revision (n=17)	16	1

Tabelle 1: Auftreten eines Malignoms in Bezug auf Geschlecht, Prothesentyp, ein- oder beidseitig, Zementierung und Revision

2.2 Statistische Methoden

Für die statistischen Methoden wurde das Programm *IBM SPSS Statistics Version 26* verwendet. Die Diagramme wurden mit *Microsoft® Excel for Mac Version 16.29.1* erstellt. Für die statistischen Tests wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p=0,05$ gewählt. Durchgeführte statistische Tests waren: Rangkorrelationen nach Spearman, Levene-Test für Varianzhomogenität, T-Tests für unabhängige Stichproben (bei parametrischer Verteilung), Mann-Whitney-U-Tests (bei nicht-parametrischer Verteilung), Chi -Quadrat-Test (für binominale bzw. kategoriale Variablen).

2.3 Ethik

Die vorliegende Diplomarbeit wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nr.: 31-569 ex 18/19).

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Metallionenwerte in der gesamten Kohorte

Die Ergebnisse der im Blut gemessenen Chrom- und Kobalt- Metallionenwerte aller untersuchten Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Alle Werte sind in $\mu\text{g/L}$ dargestellt. Der Grenzwert für Metallionenspiegel im Blut sollte sowohl für Kobalt als auch für Chrom laut Medicine & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) 7 parts per billion (ppb), äquivalent zu $7\mu\text{g/L}$, nicht übersteigen.(95) Bei den männlichen Patienten in der Gruppe wurde der Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$ weder bei jenen ohne malignen Tumoren, noch der Gruppe mit malignen Tumoren für Chrom ($6,37\mu\text{g/L}$ bzw. $1,44\mu\text{g/L}$) oder Kobalt ($6,8\mu\text{g/L}$ bzw. $1,97\mu\text{g/L}$) überschritten. Bei den weiblichen Patientinnen hingegen waren die mittleren Metallionenwerte bei jenen ohne Malignom höher als der definierte Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$ (Kobalt: $14,13\mu\text{g/L}$; Chrom: $10,13\mu\text{g/L}$). Auf der anderen Seite lagen die Metallionenwerte bei der einen weiblichen Patientin mit Malignom unter dem Grenzwert (Kobalt: $5,0\mu\text{g/L}$; Chrom: $5,61\mu\text{g/L}$).

	Geschlecht			
	männlich (n=29)		weiblich (n=26)	
	Malignom		Malignom	
	Ja (n=4)	Nein (n=25)	Ja (n=1)	Nein (n=25)
Mittelwert Kobalt ($\mu\text{g/L}$)	1,97	6,80	5,00	14,13
Mittelwert Chrom ($\mu\text{g/L}$)	1,44	6,37	5,61	10,13

Tabelle 2: Mittelwerte der Metallionen

	Mittelwert Kobalt	Mittelwert Chrom
Mann-Whitney-U	292,500	290,000
Z	-1,425	-1,467
Asympt. Signifikanz (2-seitig)	0,154	0,142
Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,157	0,146

Tabelle 3: Mann-Whitney-U-Test zwischen Geschlecht und Metallionenspiegel

Um zu überprüfen ob sich die Metallionenwerte (Co, Cr) zwischen den Geschlechtern signifikant unterscheiden, unabhängig vom Vorliegen eines Malignoms, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Verteilungen der beiden Gruppen (männlich; weiblich) unterschieden sich voneinander nicht (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Metallionenspiegeln zwischen männlichen und weiblichen Patientinnen ([Co: $U = 283,500$, $Z = -1,576$, $p > 0,05$]; [Cr: $U = 274,000$, $Z = -1,736$, $p > 0,05$]).

3.1.1 Metallionenwerte und Auftreten eines Malignoms

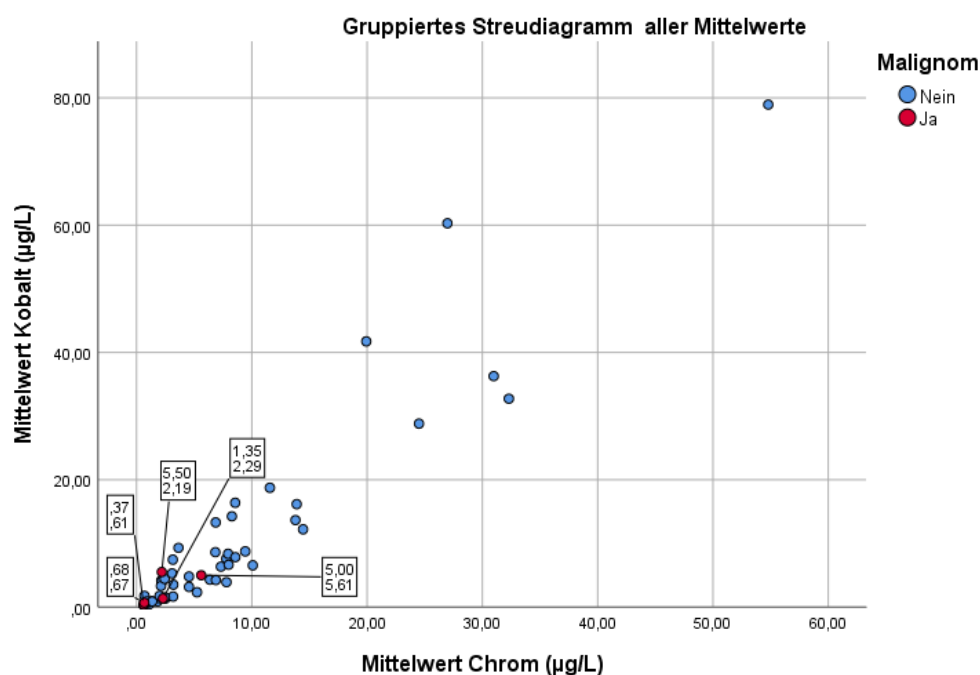


Abbildung 8: Streudiagramm Mittelwerte der Metallionen

Im Streudiagramm (Abbildung 8) sind die Mittelwerte der beiden Metalle für jede Patientin und jeden Patienten der Studienpopulation ersichtlich, wobei die Werte nach Auftreten eines Malignoms unterteilt wurden (ja=rot; nein=blau). Darüber hinaus sind in den schwarz umrandeten Boxen die Metallionenwerte (oben: Kobalt [in $\mu\text{g/L}$], unten: Chrom [in $\mu\text{g/L}$]) jener Patientinnen und Patienten hervorgehoben, die ein Malignom entwickelt haben. Generell lagen die Metallionenwerte bei den Patientinnen und Patienten ($n=5$) mit Malignom sowohl für Kobalt als auch für Chrom unter dem Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$ (Co: $0,37\text{-}5,50\mu\text{g/L}$; Cr: $0,61\text{-}5,61\mu\text{g/L}$). Eine isolierte Erhöhung von nur einem der beiden Metallionenwerte war bei den

Patientinnen und Patienten mit Malignomen nicht zu beobachten. Durchschnittlich wurden höhere Kobalt-Ionenwerte (Mittelwert 9,75µg/L) als Chrom-Ionenwerte (Mittelwert 7,71µg/L) in den Blutproben von den Patientinnen und Patienten mit Malignomen gefunden.

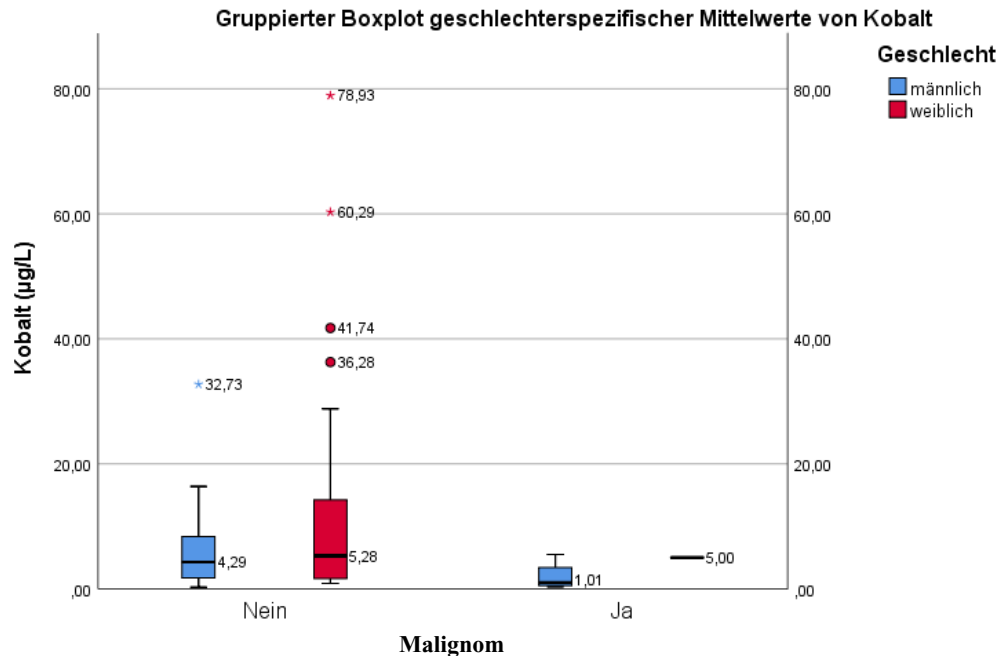


Abbildung 9: Box-Plot mit geschlechterspezifischer Verteilung der Kobalt Mittelwerte und einer zusätzlichen Gruppierung in aufgetretenes Malignom

In der Abbildung 9 sind die mittleren Metallionenwerte über die Zeit in µg/L graphisch dargestellt, unterteilt nach Geschlecht (männlich=blau, weiblich=rot) und Auftreten eines Malignoms. Bei der Gruppe ohne Malignom gab es deutliche Ausreißer, welche in Form eines Sterns dargestellt sind, sowie milde Ausreißer, welche als Punkt hervorgehoben sind.

Bei der Gruppe ohne Malignom war eine geschlechterspezifische Verteilung zumindest graphisch sichtbar, wobei die Werte jener Patientin mit Malignom mit 5,28µg/L um 0,99 µg/L höher lagen als bei Männern mit Malignom, bei welchen der mediane Kobalt-Wert bei 4,29µg/L lag. Darüber hinaus lag die 75. Perzentile mit 14,25 µg/L bei den weiblichen Patientinnen um 70,45% höher als bei männlichen Patienten (75. Perzentile: 8,36µg/L). Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test (Tabelle 3) bestätigte jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Höhe der Kobalt Ionen gibt ([Co: U= 283,500, Z=-1,576, p>0,05]).

Bei den männlichen Patienten mit einem Malignom (n=4) lag der Kobalt-Wert im Median bei 1.01µg/L und bei der weiblichen Patientin mit Malignom im Median bei 5.0µg/L. Darüber hinaus überstieg der mediane Kobalt-Wert bei keinem der Patientinnen und Patienten mit Malignom den Grenzwert von 7µg/L.

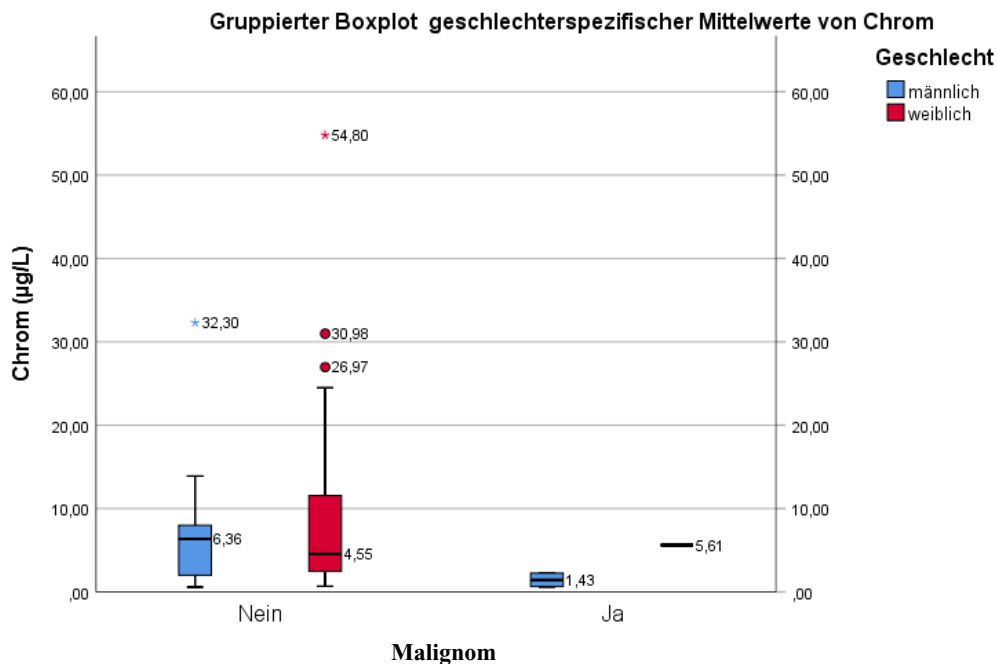


Abbildung 10: Box-Plot mit geschlechterspezifischer Verteilung der Chrom Mittelwerte mit einer zusätzlichen Gruppierung in aufgetretenes Malignom

In Abbildung 10 sind die mittleren Chrom-Metallionenwerte in µg/L abgebildet, unterteilt nach Geschlecht (männlich=blau, weiblich=rot) und Auftreten eines Malignoms. Bei Patientinnen und Patienten ohne Malignom gab es – ähnlich zu den Kobalt-Werten – deutliche Ausreißer, welche mit einem Stern gekennzeichnet sind. Milde Ausreißer sind mit einem Punkt markiert.

In der Gruppe ohne Malignom war der mediane Chrom-Wert über die Zeit bei den männlichen Patienten um 1,81µg/L höher als jener der weiblichen Patientinnen. Allerdings war die 75. Perzentile des Chrom-Wertes bei weiblichen Patientinnen mit 11,56µg/L um 44,68% höher als bei den männlichen Patienten (75. Perzentile: 7,99µg/L). Statistisch signifikant unterschieden sich die Chromwerte zwischen den Geschlechtern jedoch nicht ([Cr: U= 274,000, Z=-1,736, p>0,05]).

3.2 Metallionenwerte vor Revision

Aufgrund der möglichen Verfälschung der Mittelwerte durch eine Revision der Hüftendoprothese wurden nachfolgend die Mittelwerte aller longitudinal abgenommenen Metallionenspiegel nur dann in die Auswertungen einbezogen, sofern sie vor einer Revision abgenommen worden waren.

		männlich		weiblich	
		n	(%)	n	(%)
Revision	Keine Revision	24	82,8%	14	53,8%
	Revision	5	17,2%	12	46,2%

Tabelle 4: Anzahl der Revisionen

Insgesamt wurden 17 (30,9% innerhalb n=55) Revisionen durchgeführt, wobei fünf dieser Patientinnen und Patienten männlich und 12 weiblich waren. Anders gesagt wurde bei 17.2% der Männer und 46.2% der Frauen eine Revision notwendig.

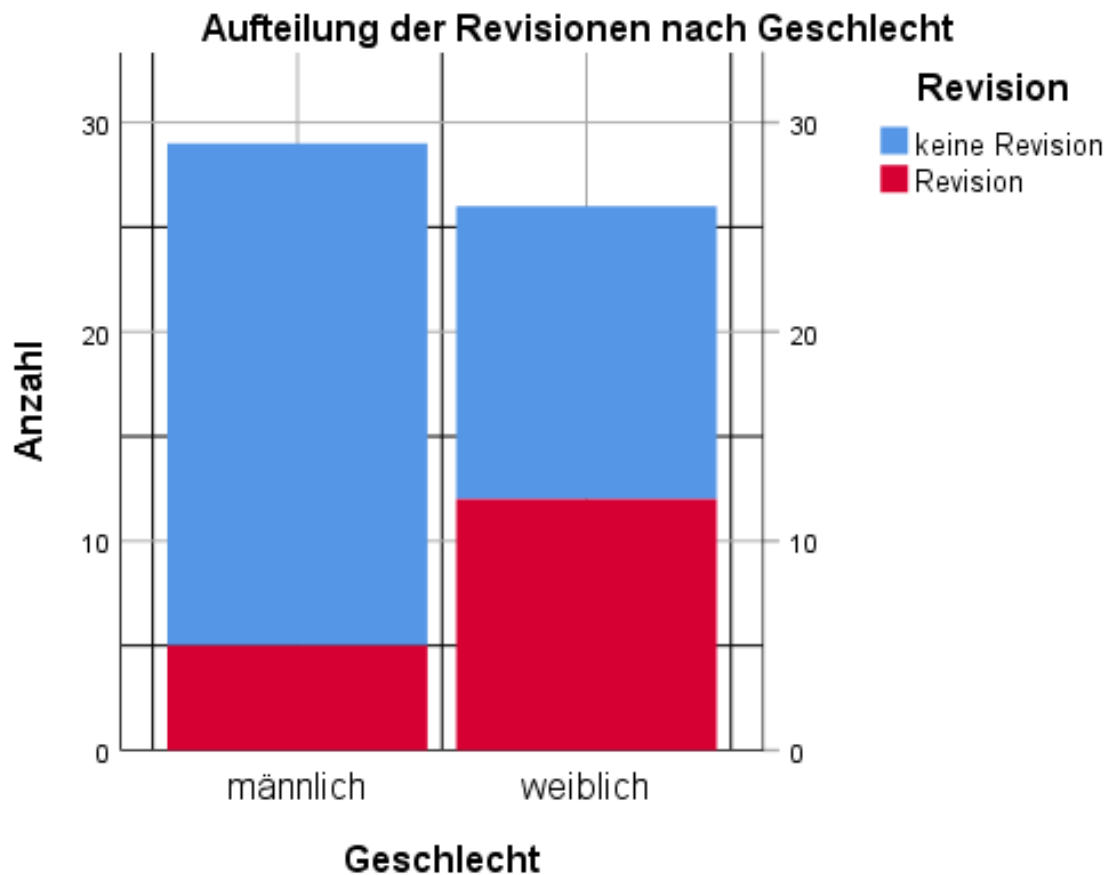


Abbildung 11: Verteilungen der Revisionen innerhalb des Geschlechts

Um einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Revision zu untersuchen, wurde ein Chi-Quadrat-Test (Tabelle 5) zwischen den Geschlechtern und Auftreten einer Revision gemacht. Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass es einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten einer Revision gab (Chi-Quadrat= 4,176, p=0,041).

Chi-Quadrat-Test			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,176 ^a	1	0,041
Likelihood-Quotient	4,238	1	0,040
Zusammenhang linear-mit-linear	4,100	1	0,043
Anzahl der gültigen Fälle	55		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,56.

Tabelle 5: Ein Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um die Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen Geschlecht und Revision auf Signifikanz zu Überprüfen. Alle erwarteten Zellhäufigkeiten waren größer als 5.

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte aller über die Zeit abgenommenen Metallionenspiegel sichtbar, wie auch die Mittelwerte errechnet aus ausschließlich jenen Metallionenspiegel, die vor einer Revision abgenommen worden waren. So ist ersichtlich, dass die Mitberücksichtigung der Metallionenspiegel nach Revision einen Einfluss auf die Resultate hat. Werden die Metall-Ionenwerte nach Revision nicht mitberücksichtigt, so liegt der mittlere Kobalt- und Chrom-Wert für alle Patientinnen und Patienten über die Zeit um 39,79% (Co) bzw. 22,05% (Cr) höher als in jener Auswertung, in der auch Metallionen-Werte nach einer Revision mitberücksichtigt werden.

(n=55)	Mittelwert	Max	Min	SD
Mittelwert Kobalt	9,75	78,93	0,27	14,95
Mittelwert Chrom	7,71	54,80	0,59	9,90
Mittelwert Kobalt vor Revision	13,63	188,48	0,18	33,74
Mittelwert Chrom vor Revision	9,41	122,95	0,59	19,17

Tabelle 6: Vergleich der Metallionenwerte insgesamt und aller Metallionenwerte vor einer Revision

Tabelle 7 zeigt die mittleren Metallionenwerte über die Zeit ohne jene, die nach einer Revision abgenommen wurden. Die Mittelwerte über den gesamten Untersuchungszeitraum für Kobalt und Chrom sind – sofern Werte nach einer Revision nicht mitberücksichtigt wurden, tendenziell höher als wenn jeglicher Metallionenwert unabhängig von einer Revision mitgerechnet wird (Tabelle 7). Anders gesagt reduzierte sich der Mittelwert von Kobalt bzw. Chrom bei Patientinnen und Patienten ohne Malignom nach Ausschluss jener Werte, die nach einer Revision abgenommen worden waren, um 53,25% (von 10,46µg/L auf 16,03µg/L) bzw. 33,58% (von 8,25µg/L auf 11,02µg/L).

In der Gruppe mit Malignom änderten sich die Mittelwerte nur gering, da nur eine einzige Revision innerhalb der Gruppe mit Malignom durchgeführt wurde. Für Kobalt fand eine Erhöhung von 5,43% (von 2,58µg/L auf 2,72µg/L) statt, für Chrom von 5,73% (von 2,27µg/L auf 2,4µg/L).

		Malignom	
		Nein (n=50)	Ja (n=5)
Mittelwert Kobalt vor Revision	Mittelwert	16,03	2,72
	Maximum	188,48	5,69
	Minimum	0,18	0,37
	Standardabweichung	36,06	2,65
Mittelwert Chrom nach Revision	Mittelwert	11,02	2,40
	Maximum	122,95	6,23
	Minimum	0,59	0,61
	Standardabweichung	20,77	2,29

Tabelle 7: Vergleich der Metallionenspiegel vor Revision zwischen Patientinnen und Patienten mit Malignom und ohne Malignom

		Malignom	
		Nein (n=50)	Ja (n=5)
Mittelwert Kobalt vor Revision	Mittelwert	10,46	2,58
	Maximum	78,93	5,50
	Minimum	0,27	0,37
	Standardabweichung	15,50	2,47
Mittelwert Chrom nach Revision	Mittelwert	8,25	2,27
	Maximum	54,80	5,61
	Minimum	0,59	0,61
	Standardabweichung	10,22	2,03

Tabelle 8: Vergleich der Metallionenspiegel nach Revision zwischen Patientinnen und Patienten mit Malignom und ohne Malignom

3.2.1 Vergleich der Streudiagramme vor und nach Revision

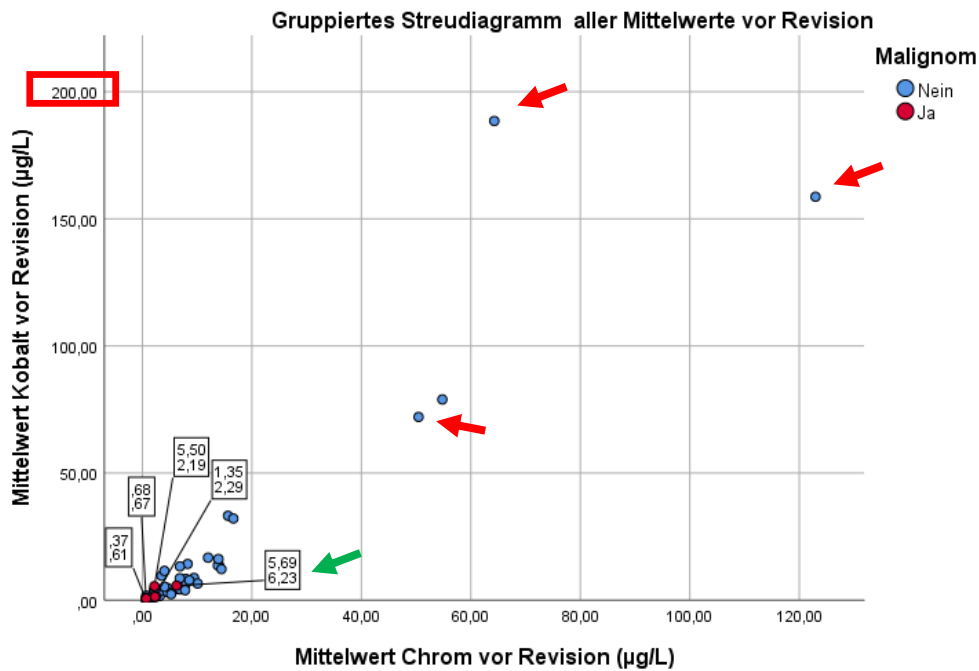


Abbildung 12: Streudiagramm aller Mittelwerte vor Revision

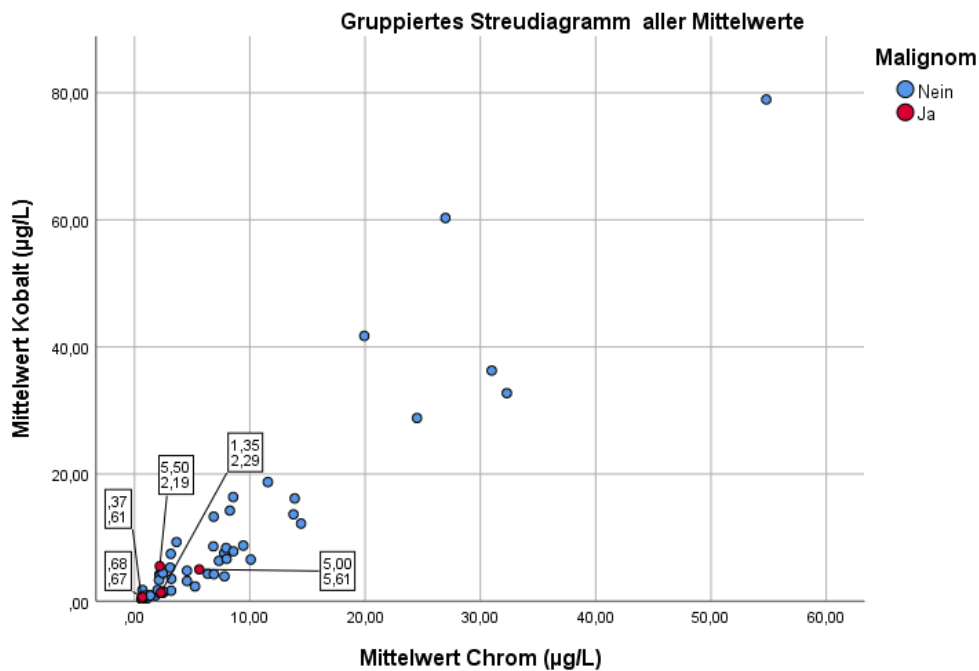


Abbildung 13: Streudiagramm aller Mittelwerte

Der Vergleich von Abbildung 12 (Streudiagramm für Mittelwert der Chrom-Werte vor Revision) und Abbildung 13 (Streudiagramm für Mittelwert aller Chrom-Werte) zeigt, dass nur bei einem der fünf Fälle mit Malignom eine geringe Erhöhung der

Metallionenspiegel zu finden war, unabhängig davon, ob Werte nach einer Revision mitberücksichtigt wurden (grüner Pfeil). Die vielen Ausreißer in Abbildung 12 weisen darüber hinaus darauf hin, dass vor Revision individuell teilweise deutlich höhere Metallionenwerte zu finden waren (rote Pfeile).

3.3 Vergleich der Metallionen zwischen ein- und beidseitigem Hüftgelenkersatz

Um zu analysieren, ob es einen Unterschied der Metallionenwerte im Blut nach beidseitigem Hüftgelenkersatz im Gegensatz zu einseitigem Hüftgelenkersatz gibt, wurden die Mittelwerte von Patientinnen und Patienten mit ein- bzw. beidseitigem Hüftgelenkersatz mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Zuvor wurde ein Levene-Test für Varianzhomogenität durchgeführt. Tendenziell waren die Metallionenwerte nach beidseitigem Hüftgelenkersatz höher, auch wenn es keinen statistisch signifikanten Unterschied gab (Tabelle 9; $p > 0.05$).

	Einseitig (n=47)	Beidseitig (n=8)	T-Test für unabhängige Stichproben
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz
Mittelwert von Kobalt	9,40	11,78	0,682
Mittelwert von Chrom	7,23	10,50	0,394
Mittelwert von Kobalt vor Revision	13,77	12,86	0,945
Mittelwert von Chrom nach Revision	9,22	10,52	0,861

Tabelle 9: Vergleich zwischen ein- und beidseitigen Hüftersatz

3.4 Vergleich der Metallionenspiegel zwischen H-TEPs und Oberflächenersatzprothesen

Um Unterschiede zwischen den Metallionen in Bezug auf den Prothesentyp zu untersuchen, wurden T-Tests für unabhängige Stichproben, mit den gleichen Voraussetzungen wie in Punkt 5.3, durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen H-TEPs und Oberflächenersatzprothesen in Hinblick auf Metallionenwerte im Blut gab, auch wenn tendenziell Patientinnen und Patienten mit H-TEP höhere Kobalt-Werte

aufwiesen (für alle Messwerte: 10.87µg/L vs. 7.62µg/L; für Messwerte vor Revision: 15.11µg/L vs. 10.66µg/L).

	H-TEP (n=36)	Oberflächen- ersatzprothese (n=19)	T-Test für unabhängige Stichproben
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz
Mittelwert von Kobalt	10,87	7,62	0,448
Mittelwert von Chrom	8,08	7,01	0,707
Mittelwert von Kobalt vor Revision	15,11	10,66	0,652
Mittelwert von Chrom nach Revision	9,41	9,41	1,000

Tabelle 10: Vergleich der Metallionenspiegel zwischen H-TEPs und Oberflächenersatzprothesen

3.5 Zusammenhang zwischen Pfannengröße und Metallionenspiegel

Aufgrund der erhöhten Revisionsrate (46,2%) wurden die Pfannengrößen geschlechterspezifisch mittels T-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Größen, bei dem die Hüftpfannen der weiblichen Patientinnen mit durchschnittlich 49,00mm, um 7,26mm kleiner waren (95%-KI[5,674;8,844]), $t(51) = 9,193$, $p < 0,001$) als die der Männer.

Test bei unabhängigen Stichproben							
	t-Test für die Mittelwertgleichheit (n=55)						
	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz	Standard für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Pfannengröße	9,193	51	0,000	7,259	0,790	5,674	8,844

Tabelle 11: T-Test für Unterschiede zwischen den Hüftpfannengrößen und dem Geschlecht

Mittels Rangkorrelationstest nach Spearman wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Kobalt- beziehungsweise Chromionenspiegel und der Pfannengröße untersucht. Ein negativer Zusammenhang konnte in diesem Test sowohl für Kobalt

($r_s = -0,371$; $p = 0,006$) als auch für Chrom ($r_s = -0,402$; $p = 0,003$) nachgewiesen werden, wobei nur jene Metallionenwerte in die Berechnung miteinbezogen wurden, die vor einer möglichen Revision abgenommen worden waren.

Korrelationen				
			Pfannengröße	Mittelwert Kobalt
Spearman-Rho.	Pfannengröße	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,371**
		Signifikanz (2-seitig)	.	0,006
		n	53	53
	Mittelwert Kobalt	Korrelationskoeffizient	-0,371**	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,006	.
		n	53	55

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 12: Rangkorrelation nach Spearman für Kobalt

Korrelationen				
			Pfannengröße	Mittelwert Chrom
Spearman-Rho.	Pfannengröße	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,402**
		Signifikanz (2-seitig)	.	0,003
		n	53	53
	Mittelwert Chrom	Korrelationskoeffizient	-0,402**	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,003	.
		n	53	55

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 13: Rangkorrelation nach Spearman für Chrom

3.6 Fälle - Patientinnen und Patienten mit Malignom

3.6.1 Fall 1

Bei Fall 1 handelt es sich um einen männlichen Patienten, der im Alter von 60 Jahren eine Hüfttotalendoprothese erhielt. 9,9 Jahre später wurde ein Karzinom im gastro-ösophagealen Übergang diagnostiziert. Der Patient hatte eine ASR™-XL H-TEP erhalten (ASR™ 54 Pfanne, XL-HEAD 47+8 Kopf, Future® 7 Schaft). Auf Wunsch des Patienten wurde nach dem Recall des Prothesendesigns durch die Firma DePuy keine Revision durchgeführt. Abbildung 14 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte dieses Patienten über einen Zeitraum von 10,7 Jahren nach H-TEP-Operation.

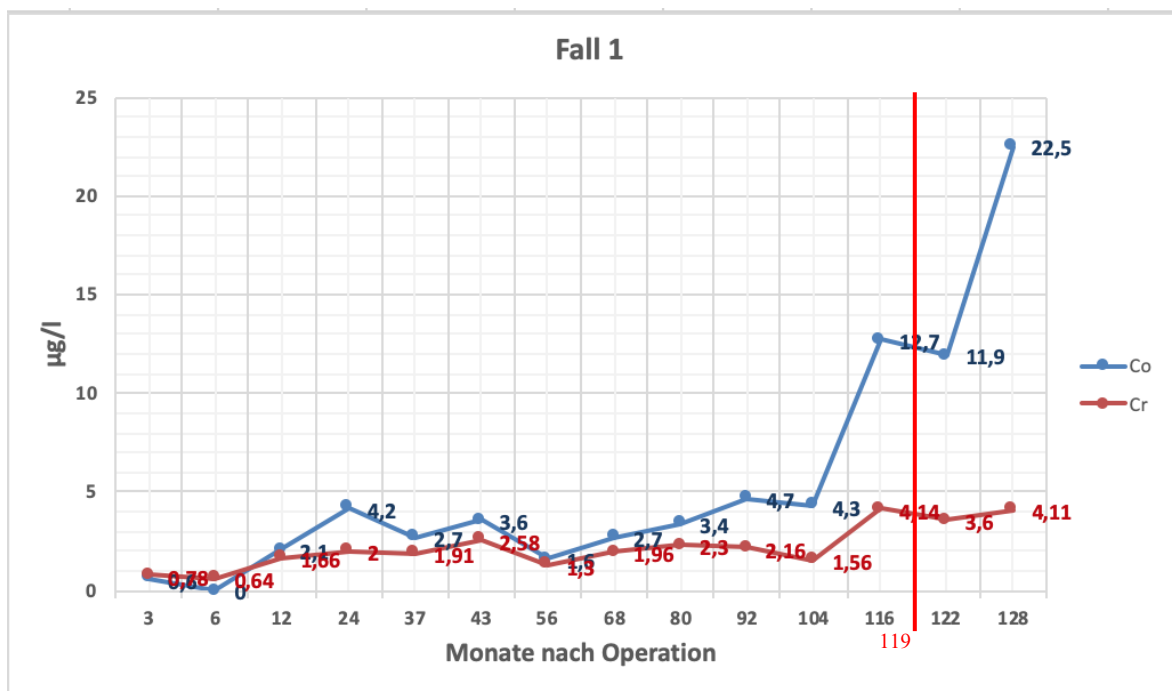


Abbildung 14: Fall 1- die rote Linie markiert den Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms im gastro-ösophagealen Übergang

Die Metallionenspiegel befanden sich sowohl für Kobalt als auch für Chrom im unteren Bereich, wobei der Grenzwert von 7µg/L in den ersten 8,7 Jahren von keinem der beiden Metalle überschritten wurde. Nach 9,7 Jahren wurde in der Messung eine Erhöhung (12,7µg/L) des Kobalt-Spiegels festgestellt, welcher 6 Monate später einen leichten Rückgang (11,9µg/L) verzeichnete, um in weiterer Folge aber noch einmal deutlich anzusteigen (22,5µg/L). Mit der Erhöhung des Kobalts nach 9,7 Jahren kam es auch zu einer leichten Erhöhung des

Chromspiegels. Drei Monate nach Messung der erstmals erhöhten Metallionenwerte wurde die Diagnose eines Karzinoms im gastro-ösophagealen Übergang gestellt. Bei letzter Nachverfolgung, zwei Jahre nach Diagnose des Karzinoms, war der Patient am Leben.

3.6.2 Fall 2

Fall 2 zeigt eine weibliche Patientin, die im Alter von 56 Jahren eine Hüfttotalendoprothese erhielt. Primär wurden eine ASR™-XL H-TEP implantiert (ASR™ 50 Pfanne, Corail® 10 Schaft). Eine Revision hatte, als Folge des weltweiten Recalls des Prothesensystems, 4,5 Jahre nach Erstimplantation stattgefunden. Fünfeinhalb Jahre nach der Primäroperation wurde ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) diagnostiziert, an welchem die Patientin noch im Monat der Diagnose verstarb.

Abbildung 15 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte über den Zeitraum von 5,5 Jahren von der primären Operation bis zum Tod der Patientin.

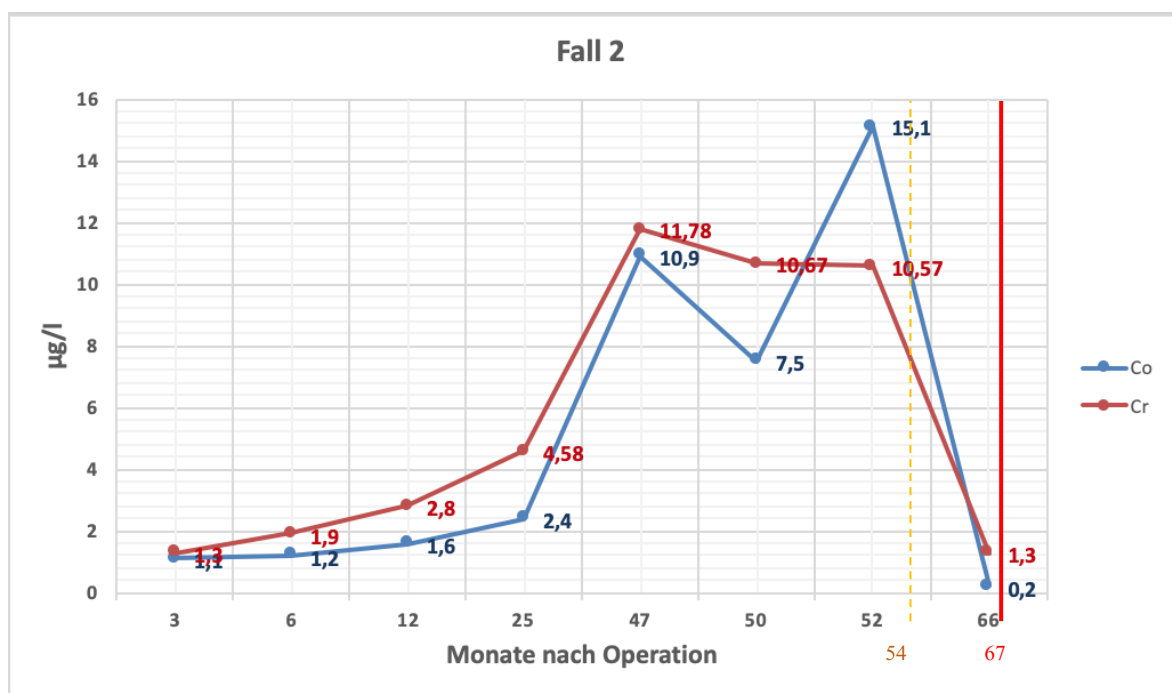


Abbildung 15: Fall 2- die rote Linie markiert den Zeitpunkt der Diagnose des Hepatozellulären Karzinoms

Sowohl beim Kobalt- als auch beim Chromspiegel kam es nach der Primäroperation zu einer langsamen, aber kontinuierlichen Erhöhung. Knapp 4 Jahre (47 Monate) nach der Hüftoperation wurden das erste Mal Metallionenwerte über dem Grenzwert von 7µg/L festgestellt. Ein weiterer Anstieg wurde bei der nächsten halbjährlichen Messung verzeichnet (15,1µg/L, 10,57µg/L). Die Revision fand 54 Monate nach

Erstoperation statt. 14 Monate nach der Revisionsoperation waren die Metallionenwerte bereits deutlich abgefallen (0,2µg/L bzw. 1,3µg/L). Interessanterweise hatten die Metallionenwerte 15 Monate vor dem Tod der Patientin den Höchstpunkt erreicht (Kobalt: 15,1µg/L; Chrom:10,57µg/L). Bei der damaligen histopathologischen Untersuchung des HCC-Präparates wurden allerdings keine Methoden, um Metallablagerungen in den Hepatozyten nachzuweisen, angewendet (z.B. Berliner-Blau Färbung).

3.6.3 Fall 3

Fall 3 zeigt einen männlichen Patienten, der im Alter von 54 Jahren eine Oberflächenersatzprothese erhalten hatte (ASR™ 62mm Pfanne, ASR™ 55 Kopf). Ein Carcinoma in Situ (Morbus Bowen) wurde 7.0 Jahre nach der Primäroperation am linken Handrücken diagnostiziert. Da der Patient an der Hüfte beschwerdefrei war, wurde im Verlauf keine Revision durchgeführt.

In Abbildung 16 ist der Verlauf der Metallionenwerte über einem Zeitraum von 5.0 bis 12.4 Jahre nach Operation dargestellt, da bei diesem Patienten anfänglich keine Metallionenwerte erhoben worden waren.

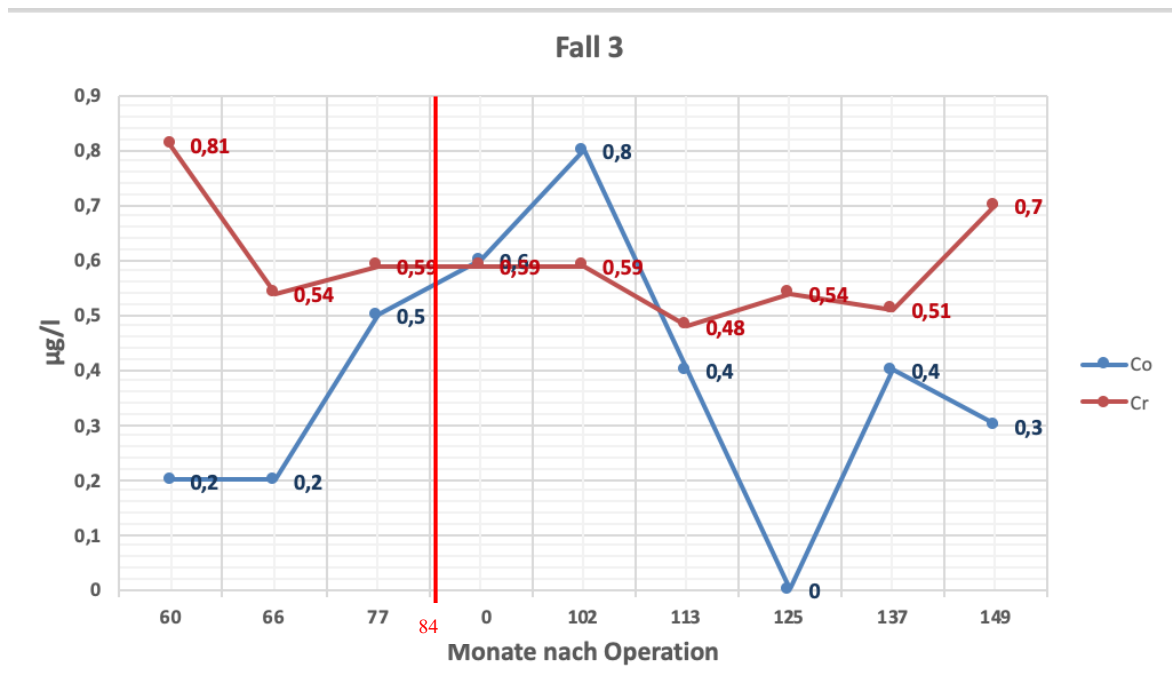


Abbildung 16: Fall 3- die rote Linie markiert den Zeitpunkt der Diagnose des Morbus Bowen

Sowohl die Kobalt- als auch Chromspiegel undulierten über die Zeit, überschritten aber nie – auch nicht als das Carcinoma in Situ diagnostiziert wurde – den

Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$. Darüber hinaus ist aufgrund des ätiologischen Zusammenhanges des Morbus Bowen mit massiver Sonnenexposition, (96, 97) ein Einfluss der Metallionenwerte auf das Auftreten des Karzinoms eher unwahrscheinlich.

3.6.4 Fall 4

Fall 4 beschreibt einen männlichen Patienten, der im Alter von 59 Jahren eine H-TEP auf der rechten Seite erhielt (ASR™ 54 Pfanne, ASR™ XL 47 Kopf, Corail® 13 Schaft). Neun Monate nach der Implantation der H-TEP wurde bei ihm ein cholangiozelluläres Karzinom diagnostiziert. Der Patient verstarb 19 Monate nach der Primäroperation an der Grunderkrankung. Eine Revision der H-TEP wurde nicht durchgeführt.

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte über einen Zeitraum von 13 Monaten nach der Operation, wobei nur zwei Werte im Verlauf abgenommen wurden.

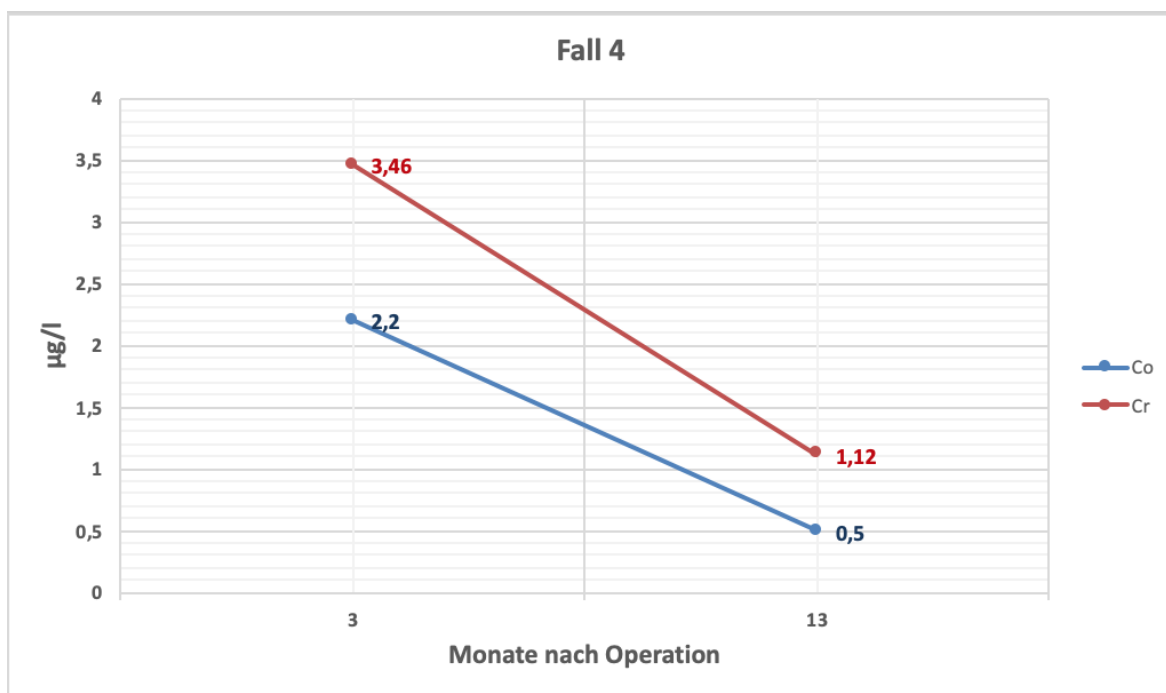


Abbildung 17: Fall 4

Aufgrund des frühen Ablebens (19 Monate postoperativ) dieses Patienten fehlen längerfristige longitudinale Metallionenwerte.

3.6.5 Fall 5

Fall 5 beschreibt einen männlichen Patienten, der im Alter von 61 eine Oberflächenersatzprothese der linken Hüfte bekam (ASR™ 60 Pfanne, ASR™ 53 Kopf). Es fand keine Revision der Oberflächenersatzprothese im Verlauf statt. 8.9 Jahre nach der Implantation der Oberflächenersatzprothese an der Hüfte wurde eine aktinische Keratose mit fokalem Übergang in ein oberflächliches Plattenepithelkarzinom auf der linken Stirn diagnostiziert. Abbildung 18 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte des Patienten über den Zeitraum von 4.2 bis 11.6 Jahre nach Primärimplantation der Oberflächenersatzprothese.

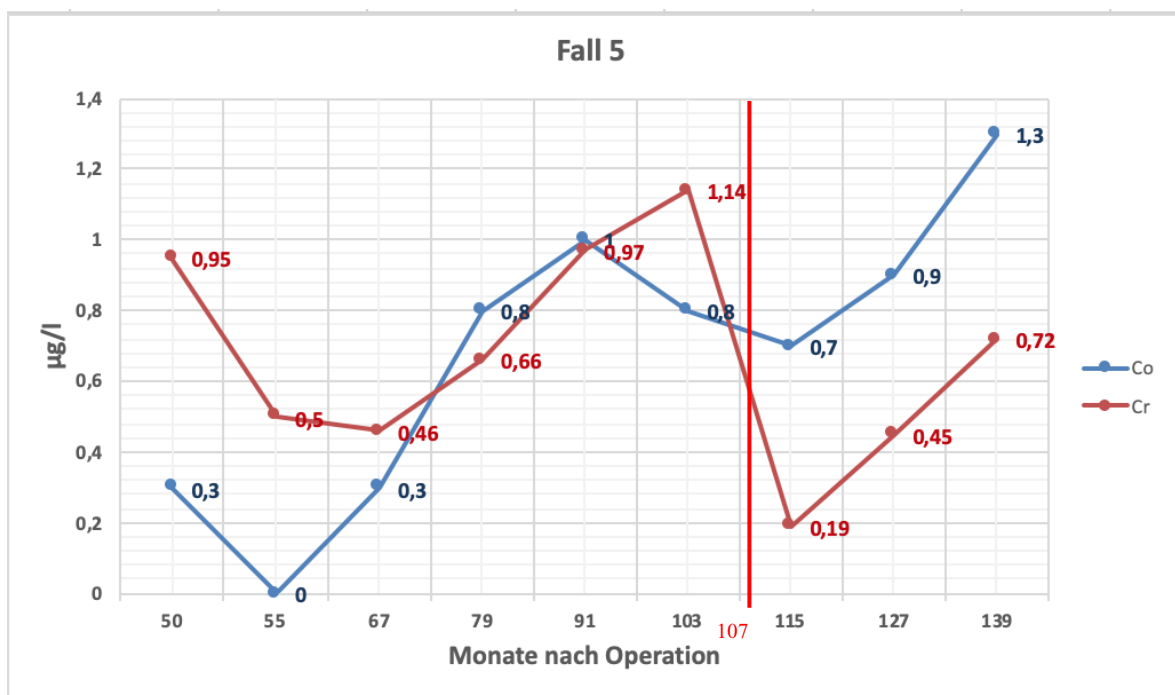


Abbildung 18: Fall 5- die rote Linie markiert den Zeitpunkt der Diagnose der aktinischen Keratose

Die Metallionenwerte bewegten sich dauerhaft unter Grenzniveau. Der Kobaltspiegel stieg im Verlauf leicht an, während die Chrom-Werte nach 8.6 Jahren einen plötzlichen, einmaligen Abfall zeigten. Die gemessenen Metallionenspiegel standen in keinem sichtbaren Zusammenhang mit dem Auftreten des Tumors. Ähnlich wie bei Fall 3 wird eine aktinische Keratose durch starke Sonneneinstrahlung induziert, weshalb es als wenig wahrscheinlich gilt, dass die zirkulierenden Chrom- und Kobalt-Werte einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der aktinischen Keratose hatten. Hinzu kommt, dass es sich bei der aktinischen Keratose um eine Vorstufe eines invasiven Karzinoms handelt.

3.7 Fälle - Patientinnen und Patienten mit benignem Tumor

3.7.1 Fall 6

Fall 6 beschreibt einen männlichen Patienten, der im Alter von 45 Jahren eine Oberflächenersatzprothese der rechten Hüfte erhielt (ASR™ 56 Pfanne, ASR™ 49 Kopf). Es wurde keine Revision des Hüftersatzes im Verlauf durchgeführt. 40 Monate nach der Primäroperation wurde ein ulzeriertes superfizielles Basaliom inguinal rechts diagnostiziert, sowie 69 Monate nach der Primäroperation ein atypischer junctionaler melanozytärer Nävus (Clark Nävus) am linken Unterschenkel. Ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhten Metallionenspiegeln und dem Auftreten von Basaliomen wurde bereits in der Studie von Mäkela et al (98) beschrieben. Abbildung 19 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte über einen Zeitraum von 4 Monaten bis 11.1 Jahren nach Primäroperation.

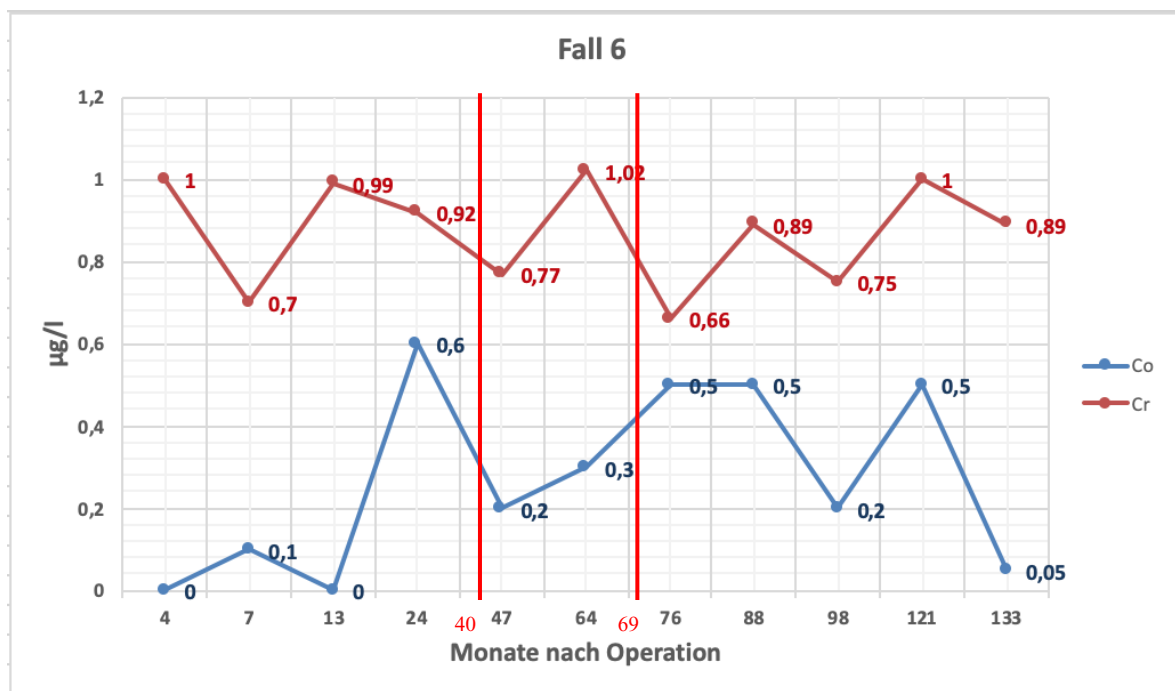


Abbildung 19: Fall 6; rote Linien zeigen die beiden Zeitpunkte, an denen die benignen Hauttumoren diagnostiziert wurden.

Während der gesamten Nachbeobachtung trat keine wesentliche Erhöhung der Metallionenwerte über den Grenzwert von $7\mu\text{g/l}$ auf, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Metallionenwerten und dem Basaliom unwahrscheinlich ist.

3.7.2 Fall 7

Fall 7 beschreibt eine weibliche Patientin, die im Alter von 60 Jahren eine H-TEP erhielt (ASR™ 46 Pfanne, ASR™ XL Kopf, Corail® 9 Schaft). Eine Revision der H-TEP wurde 39 Monate nach Primärimplantation durchgeführt. 43 Monate nach der Primäroperation wurde ein Nebennierenrinden-Adenom diagnostiziert.

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte über einen Zeitraum von 24 Monaten nach Primär-Operation.

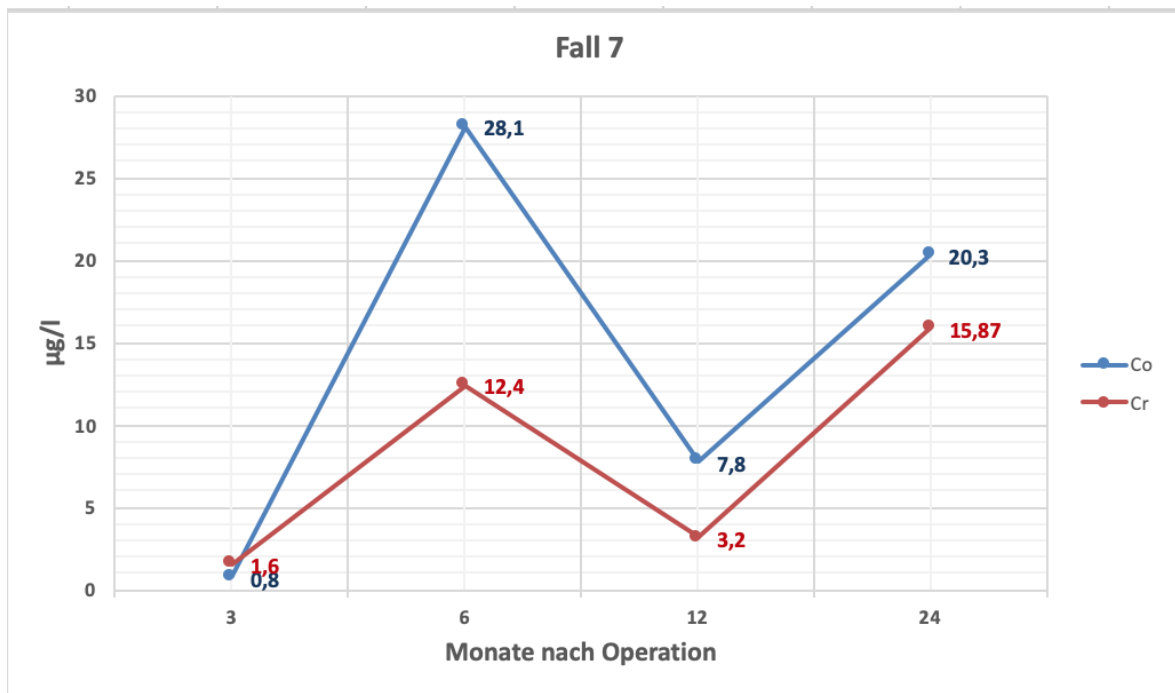


Abbildung 20: Fall 7

Vier Monate nach der Operation war eine deutliche Erhöhung der Kobalt- und Chrom-Werte über dem Grenzniveau von $7\mu\text{g/L}$ sichtbar. Zwölf Monate nach der Primäroperation waren die Werte zwar wieder abgesunken, der Kobalt-Spiegel lag aber weiterhin über dem Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$. Zwei Jahre nach Operation kam es bei beiden Metallen zu einem erneuten Anstieg im Blut.

3.7.3 Fall 8

Fall 8 beschreibt eine weibliche Patientin, die im Alter von 59 Jahren eine Hüfttotalendoprothese links erhielt (ASR™ 52 Pfanne, ASR™ XL Kopf, Future® 7 Schaft). Es fand keine Revision der H-TEP bis zum letzten Follow-up statt.

5.4 Jahre nach der Primäroperation wurde ein zelluläres Myxom gluteal links diagnostiziert, auf welcher Seite sich auch die H-TEP befand. In der Studie von Mäkelä et al. wurde das Auftreten von Weichteiltumoren mit MoM Hüftendoprothesen in Verbindung gebracht. (98)

Abbildung 21 zeigt den Verlauf der Metallionenwerte über einen Zeitraum von 11.2 Jahren nach der Operation.

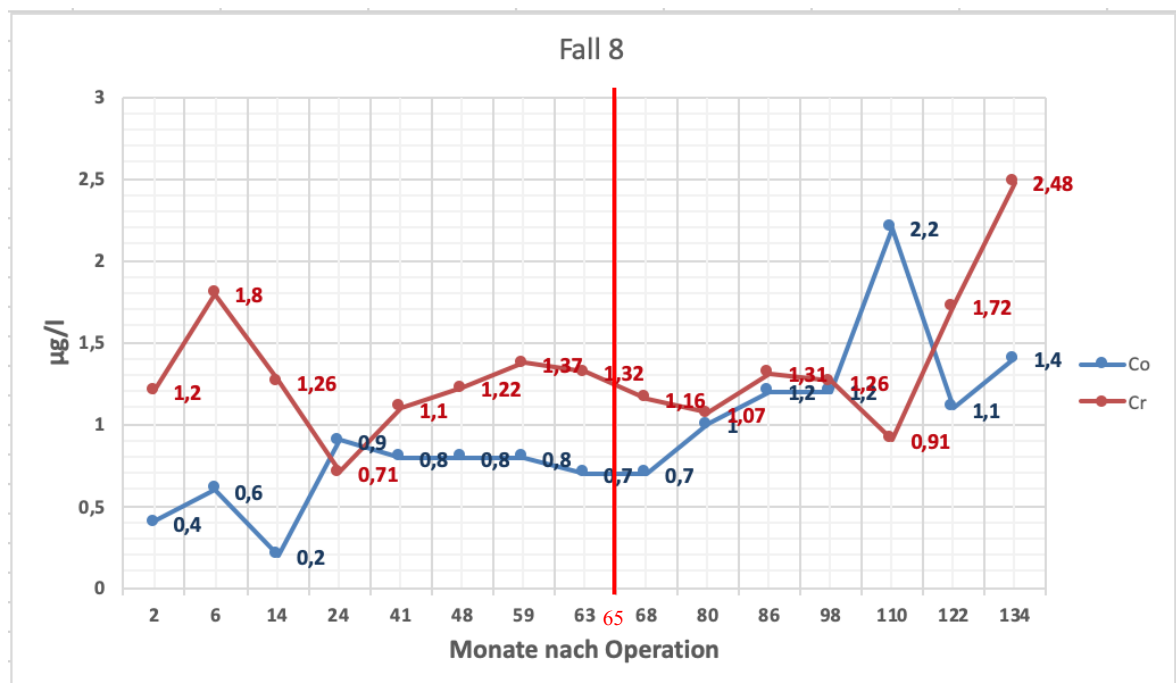


Abbildung 21: Fall 8- die rote Linie markiert den Zeitpunkt der Diagnose des Myxoms

Die Metallionenwerte undulierten lange unterhalb des Grenzwertes. Zum Zeitpunkt des Auftretens des Myxoms waren die Metallionenspiegel ebenfalls unter dem Grenzwert von $7\mu\text{g/L}$, was gegen die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen spricht. Nach 8.2 Jahren kam es zwar zu einem Anstieg von Kobalt ($2,2\mu\text{g/l}$) und nach 9.2 Jahren zu einem Anstieg von Chrom ($2,48\mu\text{g/l}$), die Höchstwerte beider Metalle überschritten jedoch zu keiner Zeit die kritischen $7\mu\text{g/l}$.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, durch eine retrospektive Analyse von longitudinal erhobenen Metallionenwerte im Blut einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Malignomen und Kobalt- bzw. Chromwerten im Blut von Patientinnen und Patienten mit MoM H-TEPs oder Oberflächenersatzprothesen zu untersuchen.

Die Hypothese war, dass Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Kobalt- bzw. Chromwerten im Blut potentiell häufiger maligne Tumoren entwickeln würden als jene mit niedrigen Metallionenwerten im Blut. Darüber hinaus wurden mögliche Korrelationen der Metallionenspiegel auf folgende Parameter ausgewertet: männliche Patienten versus weibliche Patientinnen; ein- versus beidseitige Hüftprothesenversorgung; sowie Art der Hüftprothesen (H-TEP vs. Oberflächenersatzprothese) und Größe der Pfanne.

Insgesamt entwickelten 5 der 55 Patientinnen und Patienten in der untersuchten Kohorte innerhalb des Auswertungszeitraumes einen malignen Tumor (9.1%). Während drei Tumoren im Gastrointestinaltrakt auftraten (Fall 1,2,4), wurden bei zwei Patienten (Fall 3,5) Tumoren der Haut festgestellt. Die beiden Hauttumorentitäten, das heißt ein Morbus Bowen sowie eine aktinische Keratose, wurden als „Malignome“ eingestuft, da es sich bei diesen Tumoren um Vorstufen maligner Tumoren handelt, die – wenn auch erst nach geraumer Zeit – in ein invasives und metastasierungsfähiges Karzinom übergehen können.

Die Mittelwerte der Metallionenspiegel befanden sich sowohl für die Auswertung aller Messwerte (Co: 9,75µg/L; Cr: 7,71µg/L) als auch ohne jene Werte, die nach einer Revision abgenommen worden waren (Co: 13,63µg/L; Cr: 9,41µg/L), über der definierten Grenze von 7µg/L. Interessanterweise lagen die Werte der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Malignom festgestellt worden war, mit Kobaltkonzentrationen von 1,97µg/L (männliche Patienten) bzw. 5,00µg/L (weibliche Patientin) und Chromkonzentrationen von 1,44µg/L (männliche Patienten) bzw. 5,61µg/L (weibliche Patientin) unter diesem Grenzwert.

Bei zwei Fällen (Fall1,2) war kurz vor der Diagnose eines Malignoms eine Erhöhung der Metallionenwerte zu beobachten, die den Grenzwerts von 7µg/L überschritten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Malignome und den gemessenen Metallionenwerten lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten nicht

nachweisen. In einer 2010 veröffentlichten Meta-Analyse konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen Chrom und der Entwicklung von gastrointestinalen Karzinomen nachgewiesen werden.(99) Allerdings konnte in zwei rezenten Meta-Analysen gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Chrom und diversen malignen Tumoren (unter anderem Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom) zu bestehen scheint.(100, 101)

Bei den zwei männlichen Patienten mit den kutanen semimaligen Tumoren lagen die Metallionenwerte im unteren Bereich ($<1,3\mu\text{g/L}$). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Metallionenspiegeln und dem Auftreten der Tumoren war bei beiden Fällen aufgrund der geringen Metallionenwerte nicht erkennbar. Obwohl in anderen Studien mit großen Fallzahlen MoM-Endoprothesen in Verbindung mit Tumoren der Haut gebracht werden konnten (98, 102), erscheint es bei den Fällen in der vorliegenden Studie weitaus wahrscheinlicher, dass die Tumoren durch hohe Sonnenexposition verursacht wurden und nicht durch zirkulierenden Metallionenwerte.

Die Generalisierung bzw. Interpretation der Ergebnisse in der vorliegenden Diplomarbeit sind durch folgende Umstände limitiert: Einerseits war die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten mit 55 relativ gering. Andererseits fand kein Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit anderen Gleitpaarungen (z.B. Metall-Polyethylen) statt. Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass die histopathologischen Proben der Malignome nicht routinemäßig mit speziellen Färbungen zur Identifikation von Metallionen untersucht wurden. Geeignete Methoden zum Nachweis wären z.B. die Berliner-Blau-Färbung oder eine Färbung mit Solochrom-Cyanin.(103) Daher kann kein sicherer Rückschluss gezogen werden, ob die Karzinome oder Tumoren der Patientinnen und Patienten mit MoM-Hüftprothesen als Folge von Metallionen-Akkumulation im betroffenen Gewebe entstanden. Darüber hinaus wurde bei wenigen seriell abgenommenen Blutproben die Interpretation hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Metallionenwerten und Auftreten eines Malignoms erschwert.

Die in dieser Diplomarbeit beobachteten Ergebnisse korrelieren jedoch gut mit anderen Studien wie zum Beispiel jener von Mäkela et al., welche schon 2014 mittels einer Kohortenstudie einen möglichen Zusammenhang zwischen Malignomen und MoM-Gleitpaarungen untersucht hatten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass zwar das allgemeine Risiko für maligne Tumoren nicht erhöht

ist, jedoch das spezifische Risiko für Basaliome und Weichteilsarkome im Vergleich zur Gesamtpopulation.(98)

In der vorliegenden Diplomarbeit fand sich unter den 55 untersuchten Patientinnen und Patienten zwar kein Fall mit einem Weichteilsarkom, allerdings eine Patientin mit einem zellulären Myxom, welches in der nahen Umgebung der Hüftprothese aufgetreten war.

Aufbauend auf der Studie von Mäkela et al., beschrieben Ekman et al. ein paar Jahre später in ihrer Kohortenstudie mit 10728 Patienten versus 18235 Patienten, die eine bzw. keine MoM-basierte H-TEP erhalten hatten, keinen sicheren Zusammenhang zwischen dem mittelfristigen Risiko für Malignome und MoM-basierten H-TEPs in der finnischen Bevölkerung, wenngleich auch in deren Studie das Risiko für Basaliome erhöht war.(102) Ein Patient in der vorliegenden Diplomarbeit entwickelte ebenfalls nach Implantation einer MoM-Hüftprothese ein Basaliom (Fall 6). Sowohl jene Patientin mit dem Myxom als auch jener Patient mit dem Basaliom wiesen allerdings relativ niedrige Werte für Kobalt und Chrom auf ($<3\mu\text{g/L}$), die einen Zusammenhang unwahrscheinlich machen.

Hunt et al. beschrieben in ihrer Studie mit einem 12 Jahres Follow-up, dass das Malignomrisiko nach Hüftprothesen-Implantation unabhängig von der Gleitpaarung war, jedoch das Revisionsrisiko für MoM-Implantaten höher war. (104)

Darüber hinaus wurde bei 46,2% der weiblichen Patientinnen eine Revision durchgeführt, verglichen mit 17.2% der männlichen Patienten (Chi-Quadrat= 4,176, $p=0,041$). Sowohl Van der Weegen et al.(105), welche im Zuge ihrer Arbeit über die Notwendigkeit des Screenings von MoM Oberflächenersätze einen 10 Jahres Follow-up untersuchten, als auch andere Autoren(106, 107) beschrieben eine höhere Rate an Revisionen bei Frauen, welche in der Literatur zum Teil auch durch eine verstärkte Sensitivität der Frauen gegenüber Metallen begründet wurde.(108-110) Bei weiblichen Patientinnen wurden im Schnitt um 7.26mm kleinere Pfannen implantiert als bei männlichen Patienten. Kleinere Pfannen gehen zwar mit einem erhöhten Abrieb einher, die erhöhte Revisionsrate bei weiblichen Patientinnen kann dadurch aber nicht sicher erklärt werden. Generell gehen kleinere Pfannengrößen, mit einem kleineren CAAA einher (76-78), welcher Einfluss auf den „Coverage Angle“ und somit auf die Kantenbelastung von Prothesenkopf zu Prothesenpfanne hat. Durch die erhöhte Kantenbelastung und dem dadurch entstehenden Abrieb kommt es somit zu einem schnelleren Verschleiß der Implantate.(111)

Generell scheinen weibliche Patientinnen eine höhere Sensitivität (nachgewiesen mit Patch-Tests) gegenüber Kobalt bzw. Nickel-haltigen Schmuckstücke aufzuweisen als männliche Patienten. (109, 110) Auch andere Autoren wie etwa Van Der Straeten et al. beschrieben in ihrer Publikation, dass weibliche Patienten öfter eine allergische Reaktion auf Metalle entwickeln.(79, 112, 113) Ebenfalls entdeckten die Autoren, dass weibliche Patientinnen anfälliger für „Adverse Local Tissue Reactions (ALTR)“ sind (114), wobei dies sowohl auf kleinere anatomische Hüftkopfgrößen, höhere Inzidenzen von Hüftdysplasien und einer höheren Anteversion des Femurhalses zurückzuführen ist.(75, 111, 115) Levasic et al. fanden kein erhöhtes allgemeines Risiko für Malignome bei MoM-basierten Gleitpaarungen, jedoch ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome, sowohl bei Metall-Polyethylen- als auch MoM-Gleitpaarungen.(116) Auch Mäkelä et al. fand in ihrer Studie ein leicht erhöhtes Prostatakarzinom-Risiko, jedoch nur für MoM-Gleitpaarungen.(98) Bei den untersuchten Patientinnen und Patienten der vorliegenden Diplomarbeit trat keine Prostatahyperplasie bzw. ein Prostatakarzinom auf.

Allerdings beschrieben weder Mäkelä et al., Ekman et al., Hunt et al., noch Levasic et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Metallionenspiegel und dem Auftreten von Malignomen. All diese Studien bezogen sich nur auf einen allgemeinen Zusammenhang zwischen MoM-Gleitpaarungen und der Inzidenz von Tumoren.(98, 102, 104, 116) In der vorliegenden Diplomarbeit wurde hingegen der spezielle Fokus auf die Metallionenwerte im Blut, welche aus den Gleitpaarungen durch Abrieb über die Zeit freigesetzt wurden, gelegt. So konnte in der vorliegenden Diplomarbeit gezeigt werden, dass es zwischen den beiden Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede bei den Metallionenwerten zu geben scheint ([Co: $U=283,500$, $Z=-1,576$, $p>0,05$]; [Cr: $U=274,000$, $Z=-1,736$, $p>0,05$]).

Andere Studien, welche sich mit geschlechterspezifischen Erhöhungen der Metallionenspiegel beschäftigten, brachten jedoch das weibliche Geschlecht mit einer Erhöhung der Metallionenspiegel in Verbindung.(49, 117, 118)

Donahue et al.(117) etwa untersuchten den geschlechterspezifischen Unterschied für die Kobalt- und Chrom-Werte bei Patientinnen und Patienten mit ASR™ Oberflächenersatzprothesen der Hüfte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Metalle bei weiblichen Patientinnen in höherer Konzentration nachzuweisen waren als bei männlichen Patienten, welche darüber hinaus auch bessere Harris Hip

Scores (HHS), University of California Los Angeles Activity Scores (UCLA) und EuroQol five Dimension Scores (EQ-5D) hatten.(117) Aufgrund der Tatsache, dass insgesamt nur fünf Patientinnen und Patienten (davon vier männliche) in der vorliegenden Diplomarbeit einen (semi-)malignen Tumor entwickelten, wurde von einer weiterführenden statistischen Untersuchung der Metallionenspiegel abhängig von Malignom und Geschlecht abgesehen.

Da laut bestehenden Studien kleine Pfannen mit einem erhöhten Abrieb einhergehen (114, 119-122), wurde ein Spearman Test zur statistischen Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Pfannengröße und Metallionenspiegel durchgeführt. Es konnte ein negativer Zusammenhang nachgewiesen werden (Co: $r_s=-0,371$ $p=0,006$; Cr: $r_s=-0,402$ $p=0,003$), welches somit auch in der vorliegenden Studie eine kleine Pfanne mit erhöhtem Abrieb in Verbindung bringt. Wie Reuber et al.(123) jedoch zeigen, können nicht nur mechanische Komponenten, sondern auch biologische Funktionen zu erhöhten Metallionenwerten führen. In einem Rattenmodell untersuchten sie die Interaktionen von Kobalt und Eisen in Bezug auf die Absorption und Exkretion. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass größere Eisenmengen die Absorption von Kobalt reduzierten. Auch die Ausscheidungsmenge von Kobalt reduzierte sich unter erhöhter Eisengabe. Daher schlussfolgerten die Autoren, dass sich Eisen und Kobalt einen gemeinsamen Transporter im GI-Trakt teilen müssten und somit bei geringem Eisenspiegel sich der Kobaltspiegel erhöhen müsste..(89, 123)

Aufbauend auf der Studie von Maurer-Ertl et al.(71) wurden in der vorliegenden Diplomarbeit Vergleiche der Metallionenspiegel zwischen den verschiedenen Prothesentypen durchgeführt. Maurer-Ertl et al. konnten zwei Jahre nach Primärimplantation der Hüftprothesen eine 3- bis 4-fache Erhöhung der Metallionenkonzentration von ASR™ Oberflächenersatzprothesen in Vergleich zu ASR™ XL H-TEPs nachweisen. (71) In der vorliegenden Diplomarbeit konnten nun die Daten aus einem Zeitraum von knapp 10 Jahren analysiert werden. Gemäß der vorliegenden Ergebnisse scheint es, als würden sich die Metallionenwerte mit den Jahren bei beiden Implantat-Systemen angleichen, da über den Zeitraum von 10 Jahren kein signifikanter Unterschied der Metallionen-Mittelwerte mehr erkennbar war (Tabelle 10).

5 Konklusion

In der vorliegenden Diplomarbeit wurden Kobalt- und Chrom-Serum Metallionenwerte bei 55 Patientinnen und Patienten, nach Implantation einer Hüftendoprothese mit einer Metall-Metall Großkopfgleitpaarung, über einen Follow-up Zeitraum von 10 Jahren im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Malignomen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass es für Kobalt und Chrom Unterschiede in der Serumkonzentration, abhängig von der Pfannengröße, gibt. Ein geschlechterspezifischer Unterschied der Metallionenspiegel konnte statistisch nicht bewiesen werden. Innerhalb unseres untersuchten Studienkollektivs können wir – nach 10 Jahren Follow-up – keinen sicheren Zusammenhang zwischen erhöhten Kobalt- und Chrom-Metallionenwerten im Blut und dem Auftreten von Malignomen feststellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, et al. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech.* 2001;34(7):859-71.
2. Aumüller G. *Duale Reihe Anatomie* 2014.
3. Breusch S, Clarius M, Mau H, Sabo D. *Klinikleitfaden Orthopädie Unfallchirurgie: Elsevier Health Sciences; 2019.*
4. Brand RA, Mont MA, Manring MM. Biographical sketch: Themistocles Gluck (1853-1942). *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(6):1525-7.
5. BVMed e.V. B. *Geschichte des Gelenkersatzes* [Available from: <https://www.bvmed.de/de/technologien/geschichte/geschichte-gelenkersatz>].
6. Robert S, Philippe KJ. *Materials For Total Joint Arthroplasty: Biotribology Of Potential Bearings: World Scientific Publishing Company; 2015.*
7. McKee G, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 1966;48(2):245-59.
8. Deutman R, Mulder TJ, Brian R, Nater JP. Metal sensitivity before and after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(7):862-5.
9. Sandhu HS, Middleton RG. Controversial topics in orthopaedics: ceramic-on-ceramic. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(6):415-6.
10. Amstutz HC, Grigoris P. Metal on metal bearings in hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(329 Suppl):S11-34.
11. Knight SR, Aujla R, Biswas SP. Total Hip Arthroplasty - over 100 years of operative history. *Orthop Rev (Pavia).* 2011;3(2):e16.
12. Benjamin-Laing H, Haddad FS. Metal-on-metal hip arthroplasty: going, going, gone... - opposes. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(11 Suppl A):78-81.
13. Anissian HL, Stark A, Gustafson A, Good V, Clarke IC. Metal-on-metal bearing in hip prosthesis generates 100-fold less wear debris than metal-on-polyethylene. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 1999;70(6):578-82.
14. Fisher J, Jin Z, Tipper J, Stone M, Ingham E. PRESIDENTIAL GUEST LECTURE: Tribology of Alternative Bearings. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007).* 2006;453:25-34.
15. Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP, et al. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(2):164-71.
16. Imanishi T, Hasegawa M, Sudo A. Serum metal ion levels after second-generation metal-on-metal total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(12):1447-50.
17. Back DL, Young DA, Shimmin AJ. How do serum cobalt and chromium levels change after metal-on-metal hip resurfacing? *Clin Orthop Relat Res.* 2005;438:177-81.
18. Depuy. *DePuy ASR™ Hip Recall Contact Information* [Available from: <https://www.jnjmedicaldevices.com/en-US/depuy-asr-hip-recall-contact-information>].
19. Waldeyer AJ. *Waldeyer–anatomie des menschen: walter de Gruyter; 2011.*

20. Isaac GH, Siebel T, Schmalzried TP, Cobb AG, O'Sullivan T, Oakeshott RD, et al. Development rationale for an articular surface replacement: a science-based evolution. *Proc Inst Mech Eng H*. 2006;220(2):253-68.
21. Fouilleron N, Wavreille G, Endjah N, Girard J. Running activity after hip resurfacing arthroplasty: a prospective study. *Am J Sports Med*. 2012;40(4):889-94.
22. Girard J, Lavigne M, Vendittoli PA, Roy AG. Biomechanical reconstruction of the hip: a randomised study comparing total hip resurfacing and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(6):721-6.
23. Kishida Y, Sugano N, Nishii T, Miki H, Yamaguchi K, Yoshikawa H. Preservation of the bone mineral density of the femur after surface replacement of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(2):185-9.
24. Shetty V, Shitole B, Shetty G, Thakur H, Bhandari M. Optimal bearing surfaces for total hip replacement in the young patient: a meta-analysis. *Int Orthop*. 2011;35(9):1281-7.
25. Corten K, Ganz R, Simon JP, Leunig M. Hip resurfacing arthroplasty: current status and future perspectives. *Eur Cell Mater*. 2011;21:243-58.
26. Krantz N, Miletic B, Migaud H, Girard J. Hip resurfacing in patients under thirty years old: an attractive option for young and active patients. *Int Orthop*. 2012;36(9):1789-94.
27. Glyn-Jones S, Pandit H, Kwon YM, Doll H, Gill HS, Murray DW. Risk factors for inflammatory pseudotumour formation following hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(12):1566-74.
28. Wyness L, Vale L, McCormack K, Grant A, Brazzelli M. The effectiveness of metal on metal hip resurfacing: a systematic review of the available evidence published before 2002. *BMC health services research*. 2004;4(1):39.
29. Beaulé PE, Dorey FJ, Le Duff MJ, 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.
30. Wagner M, Wagner H. Preliminary results of uncemented metal on metal stemmed and resurfacing hip replacement arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1996(329 Suppl):S78-88.
31. McMinn D, Treacy R, Lin K, Pynsent P. Metal on metal surface replacement of the hip. Experience of the McMinn prosthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(329 Suppl):S89-98.
32. Rechl H, Pilge H, Rudert M. [Development of hip resurfacing]. *Orthopade*. 2008;37(7):626-33.
33. Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, Skipor AK, Fischer A, Wimmer MA. Metal-on-metal bearing surfaces. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(2):69-76.
34. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Hallab NJ, Nattu S, Nargol AV. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(1):38-46.
35. Aroukatos P, Repanti M, Repantis T, Bravou V, Korovessis P. Immunologic adverse reaction associated with low-carbide metal-on-metal bearings in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(8):2135-42.
36. Friesenbichler J, Maurer E, Pirker-Frühauf U, Wolf, Leithner A, Weger C, et al. Adverse effects after metal-on-metal bearings in total hip arthroplasty. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2012;63:379-85.

37. Fabi D, Levine B, Paprosky W, Della Valle C, Sporer S, Klein G, et al. Metal-on-metal total hip arthroplasty: causes and high incidence of early failure. *Orthopedics*. 2012;35(7):e1009-16.
38. De Haan R, Campbell PA, Su EP, De Smet KA. Revision of metal-on-metal resurfacing arthroplasty of the hip: the influence of malpositioning of the components. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(9):1158-63.
39. Langton DJ, Sprowson AP, Joyce TJ, Reed M, Carluke I, Partington P, et al. Blood metal ion concentrations after hip resurfacing arthroplasty: a comparative study of articular surface replacement and Birmingham Hip Resurfacing arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(10):1287-95.
40. Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop*. 2009;80(6):653-9.
41. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, et al. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(7):847-51.
42. Boardman DR, Middleton FR, Kavanagh TG. A benign psoas mass following metal-on-metal resurfacing of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(3):402-4.
43. Toms AP, Marshall TJ, Cahir J, Darrah C, Nolan J, Donell ST, et al. MRI of early symptomatic metal-on-metal total hip arthroplasty: a retrospective review of radiological findings in 20 hips. *Clin Radiol*. 2008;63(1):49-58.
44. Maurer-Ertl W, Friesenbichler J, Liegl-Atzwanger B, Kuerzl G, Windhager R, Leithner A. Noninflammatory pseudotumor simulating venous thrombosis after metal-on-metal hip resurfacing. *Orthopedics*. 2011;34(10):e678-81.
45. Clayton RA, Beggs I, Salter DM, Grant MH, Patton JT, Porter DE. Inflammatory pseudotumor associated with femoral nerve palsy following metal-on-metal resurfacing of the hip. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1988-93.
46. 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*. 2011;26(4):511-8.
47. Shahrddar C. Pseudotumor in large-diameter metal-on-metal total hip articulation. *J Arthroplasty*. 2011;26(4):665.e21-3.
48. Toms AP, Nolan J, Barker T, Darrah C, Malcolm P. Early failure of a Birmingham resurfacing hip replacement with lymphoreticular spread of metal debris: pre-operative diagnosis with MR. *Br J Radiol*. 2009;82(977):e87-91.
49. De Haan R, Pattyn C, Gill HS, Murray DW, Campbell PA, De Smet K. Correlation between inclination of the acetabular component and metal ion levels in metal-on-metal hip resurfacing replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(10):1291-7.
50. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):28-36.
51. van Raay JJ. Metal-on-metal total hip arthroplasty: known and unknown side effects. *Orthopedics*. 2012;35(6):447-9.
52. Fary C, Thomas GE, Taylor A, Beard D, Carr A, Glyn-Jones S. Diagnosing and investigating adverse reactions in metal on metal hip implants. *Bmj*. 2011;343:d7441.

53. Natu S, Sidaginamale RP, Gandhi J, Langton DJ, Nargol AV. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties. *J Clin Pathol.* 2012;65(5):409-18.
54. Daniel J, Ziaee H, Pradhan C, Pynsent PB, McMinn DJ. Blood and urine metal ion levels in young and active patients after Birmingham hip resurfacing arthroplasty: four-year results of a prospective longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(2):169-73.
55. deSouza RM, Parsons NR, Oni T, Dalton P, Costa M, Krikler S. Metal ion levels following resurfacing arthroplasty of the hip: serial results over a ten-year period. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(12):1642-7.
56. Engh CA, Jr., MacDonald SJ, Sritulanondha S, Thompson A, Naudie D, Engh CA. 2008 John Charnley award: metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(1):101-11.
57. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP. The John Charnley Award: Metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(2):318-25.
58. Hart AJ, Hester T, Sinclair K, Powell JJ, Goodship AE, Pele L, et al. The association between metal ions from hip resurfacing and reduced T-cell counts. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(4):449-54.
59. Matthies A, Underwood R, Cann P, Ilo K, Nawaz Z, Skinner J, et al. Retrieval analysis of 240 metal-on-metal hip components, comparing modular total hip replacement with hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(3):307-14.
60. Pazzaglia UE, Apostoli P, Congiu T, Catalani S, Marchese M, Zarattini G. Cobalt, chromium and molybdenum ions kinetics in the human body: data gained from a total hip replacement with massive third body wear of the head and neuropathy by cobalt intoxication. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(9):1299-308.
61. Sauve P, Mountney J, Khan T, De Beer J, Higgins B, Grover M. Metal ion levels after metal-on-metal Ring total hip replacement: a 30-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(5):586-90.
62. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, Cenni E, Greco M, Rotini R, et al. Ion release in stable hip arthroplasties using metal-on-metal articulating surfaces: a comparison between short- and medium-term results. *J Biomed Mater Res A.* 2003;66(3):450-6.
63. Oldenburg M, Wegner R, Baur X. Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2009;24(5):825.e15-20.
64. Steens W, Loehr JF, von Foerster G, Katzer A. [Chronic cobalt poisoning in endoprosthetic replacement]. *Orthopade.* 2006;35(8):860-4.
65. Smith TO, Nichols R, Donell ST, Hing CB. The clinical and radiological outcomes of hip resurfacing versus total hip arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. *Acta Orthop.* 2010;81(6):684-95.
66. Vendittoli PA, Ganapathi M, Roy AG, Lusignan D, Lavigne M. A comparison of clinical results of hip resurfacing arthroplasty and 28 mm metal on metal total hip arthroplasty: a randomised trial with 3-6 years follow-up. *Hip Int.* 2010;20(1):1-13.

67. Ball ST, Le Duff MJ, Amstutz HC. Early results of conversion of a failed femoral component in hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):735-41.
68. Browne JA, Bechtold CD, Berry DJ, Hanssen AD, Lewallen DG. Failed metal-on-metal hip arthroplasties: a spectrum of clinical presentations and operative findings. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(9):2313-20.
69. Long WT, Dastane M, Harris MJ, Wan Z, Dorr LD. Failure of the Durom Metasul acetabular component. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(2):400-5.
70. De Smet KA, Van Der Straeten C, Van Orsouw M, Doubi R, Backers K, Grammatopoulos G. Revisions of metal-on-metal hip resurfacing: lessons learned and improved outcome. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(2):259-69, ix.
71. Maurer-Ertl W, Friesenbichler J, Sadoghi P, Pechmann M, Trennheuser M, Leithner A. Metal ion levels in large-diameter total hip and resurfacing hip arthroplasty--preliminary results of a prospective five year study after two years of follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:56.
72. Hallab NJ, Anderson S, Caicedo M, Skipor A, Campbell P, Jacobs JJ. Immune responses correlate with serum-metal in metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2004;19(8 Suppl 3):88-93.
73. Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, Campbell P, Schmalzried TP, Black J, et al. Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(329 Suppl):S256-63.
74. Van Der Straeten C, Grammatopoulos G, Gill HS, Calistri A, Campbell P, De Smet KA. The 2012 Otto Aufranc Award: The interpretation of metal ion levels in unilateral and bilateral hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(2):377-85.
75. Langton D, Jameson S, Joyce T, Gandhi J, Sidaginamale R, Mereddy PK, et al. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 2011;93:1011-6.
76. Underwood R, Matthies A, Cann P, Skinner J, Hart A. A comparison of explanted Articular Surface Replacement and Birmingham Hip Resurfacing components. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 2011;93:1169-77.
77. Jeffers JR, Roques A, Taylor A, Tuke MA. The problem with large diameter metal-on-metal acetabular cup inclination. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67(2):189-92.
78. Shimmin AJ, Walter WL, Esposito C. The influence of the size of the component on the outcome of resurfacing arthroplasty of the hip: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(4):469-76.
79. De Smet K. Introduction. In: De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C, editors. *The Hip Resurfacing Handbook: Woodhead Publishing; 2013.* p. xxvii-xxxi.
80. Kristl N. 2020.
81. Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. *Bmj.* 2011;342:d2905.
82. Huang DC, Tatman P, Mehle S, Gioe TJ. Cumulative revision rate is higher in metal-on-metal THA than metal-on-polyethylene THA: analysis of survival in a community registry. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(6):1920-5.
83. Kwon YM, Lombardi AV, Jacobs JJ, Fehring TK, Lewis CG, Cabanela ME. Risk stratification algorithm for management of patients with metal-on-metal hip arthroplasty: consensus statement of the American Association of Hip and Knee Surgeons, the American Academy of Orthopaedic Surgeons, and the Hip Society. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(1):e4.

84. Whitwell GS, Shine A, Young SK. The articular surface replacement implant recall: a United Kingdom district hospital experience. *Hip Int.* 2012;22(4):362-70.
85. De Smet K. 3 - The DePuy Articular Surface Replacement (ASR™) hip resurfacing prosthesis. In: De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C, editors. *The Hip Resurfacing Handbook*: Woodhead Publishing; 2013. p. 20-4.
86. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Webb J, Nargol AV. The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(9):1143-51.
87. Hart AJ, Buddhdev P, Winship P, Faria N, Powell JJ, Skinner JA. Cup inclination angle of greater than 50 degrees increases whole blood concentrations of cobalt and chromium ions after metal-on-metal hip resurfacing. *Hip Int.* 2008;18(3):212-9.
88. Chan FW, Bobyn JD, Medley JB, Krygier JJ, Tanzer M. The Otto Aufranc Award. Wear and lubrication of metal-on-metal hip implants. *Clin Orthop Relat Res.* 1999(369):10-24.
89. ATSDR, Substances Aft, Registry) D. Toxicological Profile for Zinc and Cobalt. US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1994.
90. Ayala-Fierro F, Firriolo JM, Carter DE. Disposition, toxicity, and intestinal absorption of cobaltous chloride in male Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health A.* 1999;56(8):571-91.
91. A scientific review: the role of chromium in insulin resistance. *Diabetes Educ.* 2004;Suppl:2-14.
92. Wilbur S, Abadin H, Fay M, Yu D, Tencza B, Ingerman L, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles. Toxicological Profile for Chromium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
93. Verlag D. Lebensmittel-Chrom <http://www.vitalstoff-lexikon.de/Spurenelemente/Chrom/Lebensmittel.html>: DocMedius Verlag; 1995-2015 [Available from: <http://www.vitalstoff-lexikon.de/Spurenelemente/Chrom/Lebensmittel.html>].
94. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 127 2020 [updated 26.06.2020. Available from: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site_127.pdf].
95. . Available from: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/all-metal-on-metal-mom-hip-replacements-updated-advice-for-follow-up-of-patients>.
96. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie*: Elsevier Health Sciences; 2019.
97. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(3):236-9.
98. Mäkelä KT, Visuri T, Pulkkinen P, Eskelinen A, Remes V, Virolainen P, et al. Cancer incidence and cause-specific mortality in patients with metal-on-metal hip replacements in Finland. *Acta orthopaedica.* 2014;85(1):32-8.
99. Gatto NM, Kelsh MA, Mai DH, Suh M, Proctor DM. Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(4):388-99.
100. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2015;72(2):151-9.

101. Deng Y, Wang M, Tian T, Lin S, Xu P, Zhou L, et al. The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies. *Front Oncol.* 2019;9:24.
102. Ekman E, Laaksonen I, Eskelinen A, Pulkkinen P, Pukkala E, Makela K. Midterm risk of cancer with metal-on-metal hip replacements not increased in a Finnish population. *Acta Orthop.* 2018;89(5):575-9.
103. Papadimitriou-Olivgeri I, Brown J, Kilpatrick A, Gill H, Athanasou N. Solochrome cyanine: A histological stain for cobalt-chromium wear particles in metal-on-metal periprosthetic tissues. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* 2019;30.
104. Hunt LP, Blom AW, Matharu GS, Porter ML, Whitehouse MR. The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with non metal-on-metal hip bearings: Findings from a prospective national registry "The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man". *PLoS One.* 2018;13(9):e0204356-e.
105. van der Weegen W, Hoekstra H, Brakel K, Sijbesma T. Limited need for screening of metal-on-metal hip resurfacing patients beyond 10 years of follow-up. *Hip Int.* 2020:1120700020917939.
106. Hunter TJA, Moores TS, Morley D, Manoharan G, Collier SG, Shaylor PJ. 10-year results of the Birmingham Hip Resurfacing: a non-designer case series. *Hip Int.* 2018;28(1):50-2.
107. Matharu GS, McBryde CW, Pynsent WB, Pynsent PB, Treacy RB. The outcome of the Birmingham Hip Resurfacing in patients aged < 50 years up to 14 years post-operatively. *Bone Joint J.* 2013;95-b(9):1172-7.
108. Caicedo MS, Solver E, Coleman L, Jacobs JJ, Hallab NJ. Females with Unexplained Joint Pain Following Total Joint Arthroplasty Exhibit a Higher Rate and Severity of Hypersensitivity to Implant Metals Compared with Males: Implications of Sex-Based Bioreactivity Differences. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(8):621-8.
109. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(2):119-23.
110. Krecisz B, Chomiczewska D, Palczynski C, Kiec-Swierczynska M. Contact allergy to metals in adolescents: nickel release from metal accessories 7 years after the implementation of the EU Nickel Directive in Poland. *Contact Dermatitis.* 2012;67(5):270-6.
111. Brockett CL, Harper P, Williams S, Isaac GH, Dwyer-Joyce RS, Jin Z, et al. The influence of clearance on friction, lubrication and squeaking in large diameter metal-on-metal hip replacements. *J Mater Sci Mater Med.* 2008;19(4):1575-9.
112. Van Der Straeten C, De Smet KA. Current expert views on metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. Consensus of the 6th advanced Hip resurfacing course, Ghent, Belgium, May 2014. *Hip Int.* 2016;26(1):1-7.
113. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):428-36.
114. Straeten C. Current Insights Regarding Metal-on-Metal Bearings for Hip Arthroplasty. *Lubricants.* 2017;5:37.
115. Clarke I, Donaldson, Burgett, Smith, Bowsher, Savisaar, et al. Normal and Adverse Wear Patterns Created In-Vivo on Metal-on-Metal Surfaces—A Retrieval Study Representing Four Vendors 2013.

116. Levašič V, Milošev I, Zadnik V. Risk of cancer after primary total hip replacement: The influence of bearings, cementation and the material of the stem. *Acta orthopaedica*. 2018;89(2):234-9.
117. Donahue GS, Lindgren V, Galea VP, Madanat R, Muratoglu O, Malchau H. Are Females at Greater Risk for Revision Surgery After Hip Resurfacing Arthroplasty With the Articular Surface Replacement Prosthesis? *Clinical orthopaedics and related research*. 2016;474(10):2257-65.
118. Moroni A, Savarino L, Hoque M, Cadossi M, Baldini N. Do ion levels in hip resurfacing differ from metal-on-metal THA at midterm? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(1):180-7.
119. 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.
120. Smith AJ, Dieppe P, Howard PW, Blom AW. Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings: analysis of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet*. 2012;380(9855):1759-66.
121. Bayley N, Khan H, Grosso P, Hupel T, Stevens D, Snider M, et al. What are the predictors and prevalence of pseudotumor and elevated metal ions after large-diameter metal-on-metal THA? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(2):477-84.
122. Hjorth MH, Stilling M, Soballe K, Bolvig LH, Thyssen JP, Mechlenburg I, et al. No association between pseudotumors, high serum metal-ion levels and metal hypersensitivity in large-head metal-on-metal total hip arthroplasty at 5-7-year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2016;45(1):115-25.
123. Reuber S, Kreuzer M, Kirchgessner M. Interactions of cobalt and iron in absorption and retention. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1994;8(3-4):151-8.