



Aktuelle Konsensus-Empfehlungen **zur Handhabung von Metall-Metall-Gleitpaarungen**

16. April 2012

Die folgenden Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen eines internationalen multidisziplinären Gremiums, welches durch die „European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology“ (EFORT), die „Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik“ (AE) und die „Deutsche Arthrosehilfe“ (DAH) unterstützt wurde.

1. Was ist die gegenwärtige Evidenz zum Nutzen (Effektivität), den Risiken und Unsicherheiten von Metall-Metall-Gleitpaarungen (MoM-Gleitpaarungen)

a. Was ist der Nutzen (Effektivität)?

- MoM ist derzeit die einzige Technik für Oberflächenersatz.
- Reine MoM-Gleitpaarungen enthalten keine Polyethylenpartikel, die Osteolysen verursachen könnten.
- MoM-Gleitpaarungen produzieren weniger volumetrischen Abrieb als herkömmliches Polyethylen.
- Es besteht ein geringeres Risiko von Materialbrüchen für MoM-Gleitpaarungen im Vergleich zu Keramik.
- Totalendoprothesen mit MoM-Großköpfen (Kopfgröße 36mm und größer) und auch Oberflächenersatz-Prothesen haben ein geringeres Risiko für Luxationen als Totalendoprothesen mit kleinen Köpfen (Kopfgröße 28-32mm). Bei Totalendoprothesen mit Großköpfen nimmt der Bewegungsumfang mit der Kopfgröße zu (nur bis 40mm).
- Beim Oberflächenersatz kann mehr Knochensubstanz auf der femoralen Seite erhalten werden als bei der konventionellen Totalendoprothese.

b. Was sind die bekannten Risiken?

Lokale Risiken:

- Aufgrund der kleinen Größe von Abriebpartikeln ist bei MoM-Gleitpaarungen die Gelenkkapsel einer höheren Partikelzahl ausgesetzt als bei Gleitpaarungen mit Polyethylen-Pfannen
- Kleine Köpfe: Geringes zusätzliches Risiko für unerwünschte Wirkungen aufgrund metallischem Abrieb (adverse reaction to metal debris / ARMD) im Vergleich zu konventionellen Gleitpaarungen.

- Großköpfe: Höheres Risiko für ARMD im Vergleich zu konventionellen Gleitpaarungen. Erhöhtes Risiko für Konusabrieb und Randbelastung.
- Oberflächenersatz: Risiko für ARMD insbesondere bei kleinen Implantatgrößen, weiblichen Patienten und niedrigem Überdachungswinkel. Risiko des Auftretens von Schenkelhalsfrakturen. Eventuell mehr Knochenverbrauch auf der Pfannenseite bei der primären Versorgung und bei Wechseleingriffen.

Systemische Risiken:

- Verbreitung der metallischen Produkte über den Blutkreislauf in Nervensystem und anderen Organen.
- Ansammlung von Metallionen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit unbekannten Folgen.

c. Was sind ungeklärte Fragestellungen?

- Langfristige Auswirkungen von metallischen Produkten (d.h. Partikel, Ionen, metallorganische Verbindungen) einschließlich systemischer Effekte (d.h. Karzinogenität, Teratogenität und Toxizität).
- Prädiktiver Wert von Metallionen im Blut für unerwünschte lokale und systemische Reaktionen.

2. Bewertung der Sicherheit von Patienten nach Implantation von MoM-Gleitpaarungen:

a. Werden systematische Nachuntersuchungen empfohlen? Wenn ja - für welche Implantate und Patienten?

- JA, für alle Patienten und alle Implantate. Für Totalendoprothesen mit kleinen MoM-Köpfen sind systematische Nachuntersuchungen wie bei konventionellen Totalendoprothesen ausreichend. Für Totalendoprothesen mit großen MoM-Köpfen und den Oberflächenersatz werden engmaschigere Nachuntersuchungen empfohlen.

b. Wie lange und wie häufig sollten asymptomatische Patienten überwacht werden?

Für die gesamte Lebensdauer des Kunstgelenkes:

- Kleine MoM-Köpfe: So häufig wie konventionelle Totalendoprothesen.
- MoM-Großköpfe: Jährlich.
- Oberflächenersatz: Jährlich für die ersten fünf Jahre, dann entsprechend den lokalen Empfehlungen für Patienten mit konventionellen Totalendoprothesen.

Wenn die Metallionen-Werte in den ersten 2 Jahren postoperativ im Normalbereich sind, kann die Häufigkeit weiterer Nachuntersuchungen den lokalen Empfehlungen für konventionelle Totalendoprothesen angepasst werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie kleiner Implantatgröße (<50mm femorale Komponente), weiblichem Geschlecht und niedrigem Überdachungswinkel jährlich für die Lebensdauer des Gelenkes.

c. Welche bildgebenden Verfahren sollten während der Nachuntersuchungen zur Anwendung kommen?

- Röntgenaufnahmen bei allen Patienten.
- Im Fall von klinischen / radiologischen Auffälligkeiten zusätzliche Bildgebung (Ultraschall, CT und / oder MARS-MRT [MRT ohne MARS-Technik ist ineffektiv]).
- Im Fall von Co-Werten über einem bestimmten Schwellenwert (im Bereich von 2 bis 7 µg/L; genauer Schwellenwert muss noch ermittelt werden): Ultraschall, CT und / oder MARS-MRT.

d. Wie soll die Kontrolle der Metallionen durchgeführt werden: Häufigkeit, Medium (Blut / Serum), Technik, Referenzwerte?

- Häufigkeit: Zum Zeitpunkt der regulären Nachuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten, bei allen symptomatischen Patienten zusätzlich zwischen den regulären Nachuntersuchungen.
- Medium: Die Metallionenbestimmung von Körperflüssigkeiten kann in Blut, Serum und Urin vorgenommen werden. Derzeit ist die Messung in Vollblut am zweckmäßigsten. Co sollte als Referenzsubstanz überwacht werden.
- Technik: Die Metallionenmessung muss nach den Regeln der internen / externen Qualitätskontrolle durchgeführt werden. GF-AAS und ICP-MS werden als valide betrachtet. Die ermittelten Werte sollten in Mikrogramm/Liter (µg/L = ppb) angegeben werden.
- Referenzwerte: Co-Werte <2 µg/L sind derzeit ohne klinische Relevanz. Der Schwellenwert für klinische Bedenken wird voraussichtlich im Bereich von 2 bis 7 µg/L sein (der genaue Schwellenwert muss noch ermittelt werden).
- Bei einer Erhöhung über diesen Schwellenwert hinaus wird eine zusätzliche Bildgebung auch dann empfohlen, wenn Patienten asymptomatisch sind.

Hinweis: Diese Empfehlungen basieren auf lokalen Effekten; kritische Werte für systemische Wirkungen sind für Patienten nach Implantation von MoM-Gleitpaarungen noch nicht etabliert.

3. Was sind die Indikationen für die Revision von Endoprothesen mit MoM-Gleitpaarung aus Sicherheitsgründen?

a. Was ist die angemessene Vorgehensweise bei lokaler ARMD?

- Bei asymptomatischen Patienten müssen kleine Flüssigkeitsansammlungen, die ein Hinweis auf ARMD sein können, genau überwacht werden (eine wiederholte Bildgebung wird empfohlen).
- Bei symptomatischen Patienten und / oder Patienten mit fortschreitender Osteolyse, großen oder expandierenden Pseudotumoren, und/oder zunehmender Schenkelhalsverdünnung und / oder Co-Ionen oberhalb des Schwellenwertes kann eine Revision in Betracht gezogen werden.

b. Was ist beim Nachweis erhöhter Metallionen-Werte die angemessene Vorgehensweise für asymptomatische Patienten? (was ist ein kritischer Wert/Grenzwert für klinisch relevante Komplikationen?)

- Bei asymptomatischen Patienten sollte der erstmalige Nachweis erhöhter Werte durch eine Wiederholungsmessung bestätigt werden.
- Oberhalb eines Schwellenwertes von 2 bis 7 µg/L (der genaue Schwellenwert ist noch zu ermitteln) werden zusätzliche Bildgebung und engmaschigere Nachuntersuchungen empfohlen. Im Falle von pathologischen Befunden der zusätzlichen Bildgebung und / oder einer weiteren signifikanten Steigerung des Co-Wertes, sollte eine Wechseloperation mit dem Patienten besprochen werden, da eine signifikante Akkumulation von Metall mit lokaler ARMD zu erwarten ist (vor allem bei Co-Werten > 20 µg/L).
- Im Falle einer übermäßigen Erhöhung der Metallionen-Werte (Co etwa 20 µg/L oder höher) sollte wegen möglicher Osteolysen, Gewebsnekrosen und möglicher langfristiger Auswirkungen auf die Gesundheit eine Revisionsoperation mit dem Patienten besprochen werden.
- Das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis sollte vor dem Eingriff gewürdigt werden.

c. Ist eine regelmäßige Überwachung der Metallionen-Werte nach der Entfernung notwendig?

- Eine routinemäßige Überwachung der Metallionen nach dem Entfernen der MoM-Gleitpaarung wird nicht empfohlen, da zurzeit keine wirksamen Interventionen bei erhöhten Metallionen-Werten empfohlen werden können.

4. Angemessene Kommunikation / Verteilung der Empfehlungen an Patienten, Ärzte und Interessenvertreter?

a. Wie sollten Patienten informiert werden?

- Vor der geplanten Implantation von MoM-Gleitpaarungen muss jeder Patient umfassend mündlich und schriftlich über Nutzen, Risiken, Unsicherheiten und empfohlene Untersuchungen im Zusammenhang mit MoM-Gleitpaarungen informiert werden. Die Aufklärung sollte im Rahmen eines Dialoges zwischen Patient und Operateur erfolgen.
- Patienten mit bereits implantierter Großkopf-MoM-Gleitpaarung und Oberflächenersatz sollten darüber informiert werden, dass häufigere Nachuntersuchungen als bei MoM-Gleitpaarungen mit kleinen Köpfen empfohlen werden.
- Risiken und Nutzen sollten in den für Patienten relevanten Ergebnisdimensionen (wie z.B. Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Risiko unerwünschter Ergebnisse) ausgedrückt werden. Die Angabe absoluter Risiken ist der Angabe relativer Risiken vorzuziehen. Es sollte hervorgehoben werden, dass eine vollständige (100%) Vorhersage positive oder unerwünschter Ergebnisse nicht möglich ist. Unsicherheiten sowohl bezüglich der Risiken als auch des Nutzens sollten klargemacht werden.
- Idealerweise sollte die Patienteninformation auf einer systematischen und umfassenden Literaturübersicht basieren.
- Die Information sollte Patienten eine informierte Entscheidungsfindung sowohl hinsichtlich der Implantation von MoM-Gleitpaarungen als auch der Indikation zu Revisionseingriffen bei Problemfällen mit bereits implantierter MoM-Gleitpaarung ermöglichen.
- Unterschiedliche Interessenvertreter – einschließlich, aber nicht notwendigerweise begrenzt auf Patientenorganisationen, Orthopäden und Unfallchirurgen, Toxikologen und Epidemiologen – sollten in die Entwicklung einer Patienteninformation einbezogen sein. Jeder mögliche Interessenskonflikt von Personen, die an der Erstellung einer Patienteninformation beteiligt sind, sollte erklärt werden.
- Der Zugang zu entsprechenden Informationen sollte kostenfrei und ohne jegliche Behinderung möglich sein. Die Verbreitung der Information kann in unterschiedlichen Formaten, Medien und / oder durch unterschiedliche Organisationen erfolgen, sollte aber inhaltlich identisch sein.

b. Wie sollten Operateure informiert werden?

Die Information von Operateuren sollte

- umfassend und verständlich Nutzen, Risiken, Unsicherheiten sowie empfohlene Untersuchungen im Zusammenhang mit MoM-Gleitpaarungen abdecken (einschließlich produktbezogener als auch implantationsbezogener Aspekte)

- den Hinweis einschließen, dass vor der Operation eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung vorzunehmen und zu berücksichtigen ist
- die o.a. Empfehlungen zur Sicherheitsbewertung von Patienten nach Implantation von MoM-Gleitpaarungen sowie vor der Indikationsstellung zu Revisionseingriffen einschließen.
- auf einer systematischen und umfassenden Literaturübersicht basieren. Die Information sollte den Evidenzlevel jeder Empfehlung angeben (z.B. Expertenmeinung, RCT bzw. nicht-randomisierte Studie, Meta-Analyse von randomisierten bzw. nicht-randomisierten Studien).
- eine Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten von Personen, die an der Erstellung der Information beteiligt sind, enthalten.
- in unterschiedlichen Formaten, Medien und / oder durch unterschiedliche Organisationen erfolgen, aber inhaltlich identisch sein.
- anderen medizinischen Disziplinen (z.B. Neurologen, Kardiologen, Onkologen) zugänglich gemacht werden, da Patienten mit MoM-Gleitpaarung dort möglicherweise in Behandlung sind.

5. Bedarf für zukünftige Forschungsaktivitäten

a. Präklinische Forschung:

Es ist notwendig,

- den Einfluss relevanter Parameter auf Abrieb und Korrosion von Konusverbindungen (unter Berücksichtigung von Konusgröße, -durchmesser und -länge) in Abhängigkeit von Material, Oberflächenstruktur, Kopfdurchmesser, Gelenkreibung sowie Fügekraft und -richtung zu untersuchen. Abriebprodukte von Konusoberfläche und Gleitpaarung sollten hierbei nach Möglichkeit differenziert werden.
- die Mechanismen der Freisetzung von Partikeln / Ionen / metallorganischen Verbindungen in großen ($\geq 36\text{mm}$) und kleinen ($<36\text{mm}$) Metall-Metall-Gleitpaarungen sowohl unter idealen als auch suboptimalen Funktionsbedingungen zu bestimmen. Die Größenverteilung von Nanopartikeln sollte hierbei bestimmt werden.
- die mögliche Bedeutung zusätzlicher Metallionen für biologische Reaktionen (z.B. Titan) zu bestimmen.
- die Interaktion zwischen Abrieb und Korrosion von MoM-Gleitpaarungen zu untersuchen und präklinische Testverfahren zu entwickeln, welche in der Lage sind, die klinische Situation zu reproduzieren. Möglichkeiten zur Vermeidung synergistischer Korrosionseffekte (verursacht durch das Design oder die Metallurgie) sollten identifiziert werden.
- in-vitro-Modelle zur Untersuchung lokaler und systemischer Auswirkungen von Metallabrieb (z.B. 3-d trägerbasierte Zellmodelle) zu etablieren.

b. Klinische Forschung

Es ist notwendig,

- vergleichende Untersuchungen durchzuführen, um die Reproduzierbarkeit von Metallionen-Bestimmungen in unterschiedlichen Labors zu prüfen.
- Urin als Medium für Screening-Untersuchungen zu überprüfen.
- Metallionen-Spiegel nach Einbau künstlicher Implantate jeglicher Art (z.B. Knie-Totalendoprothese, Wirbelsäulenimplantate, Osteosynthese-Materialien) zu bestimmen und einen Zusammenhang mit klinischen Symptomen zu untersuchen.
- Endoprothesenregister mit verbesserter Dokumentation von Revisionsursachen zu etablieren.
- Zusammenhänge zwischen dem Nachweis von Abrieb / Korrosion an Konusverbindungen und dem Vorliegen / Ausmaß unerwünschter lokaler Gewebereaktionen (z.B. Nekrose, Pseudotumor) zu untersuchen.
- die tatsächliche Inzidenz und klinische Relevanz von ARMD bei allen Implantaten mit MoM-Gleitpaarung zu bestimmen. Unerwünschte Auswirkungen von MoM-Gleitpaarungen bei Endoprothesen mit kleinen und großen Köpfen sollten mit denjenigen beim Oberflächenersatz verglichen werden.
- die lokale und systemische Verteilung sowie die pathologischen Wirkungen von Partikeln / Ionen / metallorganischen Verbindungen, die in MoM-Gleitpaarungen entstehen, zu prüfen.
- die Auswirkungen einer Langzeit-Exposition gegenüber Metallionen-Konzentrationen zwischen 2 und 7 µg/L mittels einer Überprüfung der Veränderung zirkulierender T- und B-Zellen bei Patienten mit wechselnden Metallionenspiegeln zu untersuchen.
- die Inzidenz und klinische Relevanz möglicher systemischer Effekte von Metallprodukten einschließlich deren Organtoxizität, Karzinogenität und Teratogenität zu untersuchen.

Appendix: Derzeit führen Mitglieder der Expertenkommission einen systematischen Review zu Konzentration und Höhe einer Metallionen-Exposition nach Implantation von MoM-Gleitpaarungen durch. Ein zweiter systematischer Review zum Risiko lokaler und systemischer unerwünschter Wirkungen nach Implantation von MoM-Gleitpaarungen einschließlich angemessener chirurgischer Behandlungsstrategien für Revisionseingriffe erscheint jedoch notwendig, um die gegenwärtigen Empfehlungen weiterzuentwickeln.

Expertenkommission

Die folgenden 21 Experten (10 Orthopäden bzw. Orthopäden und Unfallchirurgen, 1 Allergologe, 2 Biomechanik-Wissenschaftler, 2 Biomonitoring-Experten, 2 Epidemiologen, 2 Grundlagenforscher / Pathologie-Experten, 1 Patientenvertreter, 1 Vertreter regulatorischer Behörden) aus insgesamt 8 unterschiedlichen Ländern nahmen an der Konferenz teil bzw. haben zur Erstellung der Konsens-Empfehlung beigetragen:

Günther Klaus-Peter, Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Dresden (D) (*Koordinator*)
Schmitt Jochen, Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Dresden (D) (*Co-Koordinator*)
Campbell Patricia, Implant Retrieval Laboratory, Orthopaedic Hospital Los Angeles (USA)
Delaunay Christian P., Orthopaedic Surgery, Clinique de l'Yvette Longjumeau (F)
Drexler Hans, Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg (D)
Ettema Harmen B., Orthop. Surgery and Traumatology, Weezenlanden Hospital Zwolle (NL)
García-Cimbrelo Eduardo, Orthopaedic Surgery, Hospital la Paz Madrid (ES)
Hannemann Franziska, Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Dresden (D)
Hartmann Albrecht, Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Dresden (D)
Huberti Helmut, Deutsche Arthrose-Hilfe e.V. Frankfurt/Main (D)
Knahr Karl, Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Hospital Vienna-Speising (A)
Kunze Joachim, Zentrallabor Chemische Analytik, TU Hamburg-Harburg (D)
Langton David J., Joint Replacement Unit, University Hospital of North Tees (GB)
Lauer Wolfgang, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bonn (D)
Learmonth Ian, Orthopaedic Surgery, University of Bristol (GB)
Lohmann Christoph H., Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Magdeburg (D)
Lützner Jörg, Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Dresden (D)
Morlock Michael, Biomechanik-Institut, TU Hamburg-Harburg (D)
Seidler Andreas, Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Dresden (D)
Wimmer Markus A., Section of Tribology, Rush University Medical Center Chicago (USA)
Zagra Luigi, Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Institute Galeazzi Milan (I)

Interessenskonflikte: Einige Mitglieder des Expertenkomitees (DC, GKP, HA, LCH, LDJ, MM, WMA) haben angegeben, dass sie von Industrieunternehmen bzw. Implantatherstellern finanzielle Unterstützung zur Durchführung von Forschungsarbeiten im Zusammenhang mit MoM-Gleitpaarungen erhalten haben (ATI Allvac, Aesculap, Ceramtec, DePuy, Finsbury, Mathys, Plus Orthopaedics, Smith&Nephew, Stryker, Wright Medical, Zimmer)