

***Inoffizielle Übersetzung der Zusammenfassung des englischsprachigen Originalberichts publiziert durch die EU-Kommission:***

SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), the safety of Metal-on-Metal joint replacements with a particular focus on hip implants, 25 September 2014

**1. EXECUTIVE SUMMARY**

SCENIHR wurde gebeten, Empfehlungen zu folgenden Aspekten abzugeben: 1) Bestimmung der kurz-, mittel- und langfristigen lokalen und systemischen gesundheitlichen Auswirkungen von Metallpartikeln, Metallionen und metallorganischen Verbindungen, die vom implantierten Medizinprodukt ausgehen, und wenn möglich Angaben zu Grenzwerten für die verschiedenen Formen von Metallen zu machen. 2) Empfehlungen abzugeben über die prognostische Aussagekraft von Metallionen in Körperflüssigkeiten, über klinische Strategien und über andere Aspekte, die die Sicherheit von Patienten mit Hüftimplantaten gewährleisten. Wenn möglich Angabe von Kriterien, die für die medizinischen Entscheidungen bei Implantatpatienten herangezogen werden können. 3) Bestimmung von Kriterien zur Sicherheit und zur sicheren Verwendung von MoM-Implantaten, die in der Arthroplastik verwendet werden, mit einem besonderen Augenmerk auf Design und Patientengruppen. 4) Bestimmung des Bedarfs an weiteren Forschungsarbeiten.

Als Antwort auf die kurz-, mittel- und langfristigen lokalen und systemischen gesundheitlichen Auswirkungen durch Metallpartikel, Metallionen und metallorganische Verbindungen, die vom implantierten Medizinprodukt ausgehen, ist festzuhalten, dass Metall-Metall-Hüftimplantate (MoM) Metallprodukte freisetzen (z.B. Partikel und Ionen), die ausserdem im Körper metallorganische Verbindungen bilden können. Diese Produkte können sich in drainierenden Lymphknoten und inneren Organen ablagern und unerwünschte lokale und systemische gesundheitliche Wirkungen hervorrufen. Bisher ist jedoch nicht klar, ob diese Wirkungen auf Metallpartikel, Ionen oder metallorganische Verbindungen zurückzuführen sind, die von den Implantaten freigesetzt werden.

Die lokalen Reaktionen umfassen ein breites klinisches Spektrum. Diese reichen von kleinen, asymptomatischen Gewebeschädigungen bis zur schweren Zerstörung von Knochen und Weichgewebe. Die Bezeichnungen für diese Schädigungen lauten: Metallose, ALVAL (aseptic lymphocytic vasculitis associated lesion), Pseudotumoren und ARMD (adverse reactions to metal debris). Sie können kurz-, mittel- und langfristig nach einer Operation auftreten. Gemäss Follow-up-Studien dürfte der Schwellenwert für die klinische Unbedenklichkeit im Bereich von 2 bis 7 µg/l liegen (innerhalb dieses Spektrums sind die genauen Werte noch festzulegen).

Tier- und Arbeitstoxikologiestudien zur Bestimmung der unerwünschten Wirkungen von Metallen bei Patienten mit MoM-Hüftimplantaten liegen erst beschränkt vor, da die Abbauprodukte nicht genügend genau beschrieben sind. Deshalb lassen sich die in zahlreichen Tierversuchen gewonnenen Beobachtungen nicht auf die innere Exposition durch die Freisetzung von Metallen

MoM 20150123\_DE

---

aus MoM-Implantaten übertragen. Zu den Bedenken im Zusammenhang mit einer möglichen systemischen Exposition gegenüber Cobalt und/oder Chrom nach MoM-Hüftgelenksimplantationen gehören eine systemische Organtoxizität, Karzinogenität und Teratogenizität. Diese sind jedoch noch nicht ausreichend belegt und müssen daher noch bestätigt werden. Ausserdem wurde gezeigt, dass Metallionen die Plazentaschranke passieren können, eine teratogene Wirkung wurde aber nicht nachgewiesen. Es existiert keine Unterscheidung zwischen kurz-, mittel und langfristigen systemischen Wirkungen.

Die erwähnten gesundheitsschädigenden Auswirkungen betreffen alle Arten von MoM-Hüftimplantaten, unter anderem Totalendoprothesen (engl. total hip arthroplasty, THA) sowohl mit kleinen Köpfen (Kopf-Durchmesser <36 mm) als auch mit grossen Köpfen (Kopfdurchmesser  $\geq 36$  mm) und Oberflächenersatzprothesen (engl. hip resurfacing arthroplasty, HRA, immer mit grossem Kopf). Am häufigsten sind lokale Reaktionen jedoch bei MoM-Implantaten mit grossem Kopf (Oberflächenersatz und insbesondere MoM-Totalendoprothesen mit Grosskopf). Bemerkenswert ist, dass systemische gesundheitliche Auswirkungen nicht mit einer bestimmten Art von Implantat oder dem Kopfdurchmesser assoziiert wurden. Lokale und systemische unerwünschte Wirkungen können auch bei anderen Arten von Metallimplantaten auftreten (z.B. Platten, Schrauben).

Wir schlussfolgern, dass noch keine kritischen Werte für systemische Wirkungen nach MoM-Hüftimplantationen bestimmt wurden, weil die erforderlichen Daten fehlen. Entsprechend sind auch keine Angaben über Grenzwerte für Metalle in ihren verschiedenen Formen möglich.

Was Empfehlungen über den prognostischen Wert von Metallionen in Körperflüssigkeiten, klinische Strategien und andere Aspekte zur Gewährleistung der Sicherheit von Implantatpatienten sowie Kriterien für medizinische Entscheidungen angeht, sind wir zum Schluss gekommen, dass es anhand der bisher verfügbaren Daten nicht möglich ist, genaue Grenzwerte für Metallionen zu definieren, die als Grundlage für die klinische Nachsorge dienen können. SCENIHR hat beschlossen, die im European Consensus Statement beschriebene Strategie anzuwenden. Diese beinhaltet Empfehlungen zu technischen Aspekten (z.B. Bestimmung von Metallionen zu Screening-Zwecken sind mit Vollblut durchzuführen), die Definition von kritischen Grenzwertbandbreiten (z.B. für Co eine Bandbreite von 2 bis 7  $\mu\text{g/l}$  Co im Vollblut) und eine systematische Nachsorge für alle Patienten und alle Implantate aufgrund der Risiken von MoM.

Für MoM-THA mit kleinem Kopf genügt eine systematische Nachsorge wie bei konventionellen THA. Für MoM-Implantate mit grossem Kopf ist eine jährliche Nachuntersuchung während der gesamten Lebenszeit der Gelenke zu empfehlen. Für HRA ist in den ersten fünf Jahren eine Nachuntersuchung pro Jahr zu empfehlen. Falls die Metallionen-Konzentrationen nicht signifikant erhöht sind, kann dieser Rhythmus geändert und der lokalen Praxis bei Patienten mit konventionellen THA angepasst werden. Bei HRA-Patienten mit speziellen Risikofaktoren wie kleine Komponentengrösse, weibliches Geschlecht oder geringem Abdeckungswinkel (engl. coverage arc) sollte während der gesamten Lebenszeit des Gelenks jährlich eine Nachuntersuchung erfolgen.

Alle Patienten sollten bei der Nachuntersuchung klinisch und radiologisch untersucht werden. Die Bestimmung der Metallionen ist für MoM-THA mit grossem Kopf routinemässig zu empfehlen und

MoM 20150123\_DE

---

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

für HRA-Patienten in den ersten Jahren nach der Operation und danach aufgrund der klinischen Ergebnisse. Falls klinische und/oder radiologische Auffälligkeiten und Metallionenwerte von über 2 bis 7 µg/l für Cobalt festgestellt werden, sind Ultraschall, CT-Scan und/oder MARS-MRI zu empfehlen. Das Metallionen-Screening sollte mit Vollblut erfolgen, und Cobalt kann als Referenzsubstanz dienen. Wichtig ist der Hinweis, dass diese Empfehlungen auf möglichen lokalen unerwünschten Wirkungen von MoM-Implantaten basieren, da keine kritischen Werte für systemische Wirkungen bekannt sind.

Was die Festlegung von Kriterien zur Sicherheit und zur sicheren Verwendung von MoM-Implantaten mit einem besonderen Augenmerk auf Design und Patientengruppen betrifft, kommen wir zu dem Schluss, dass eine sorgfältige Abklärung der Eignung von MoM-Hüftimplantaten für jeden einzelnen Fall unabdingbar ist aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen durch freigesetztes Metall insbesondere bei gewissen Patientengruppen. Kontraindiziert sind beispielsweise sämtliche MoM-Implantate bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Patienten, die auf die entsprechenden Metalle allergisch reagieren. Ebenfalls nicht zu empfehlen sind MoM-HRA bei Frauen mit einem kleinen Femurkopf. Als Alternative zu konventionellen THA kommen HRA hingegen in Frage bei sorgfältig ausgewählten jungen, aktiven männlichen Patienten mit grossem Oberschenkelkopf und günstiger Kopf-Hals-Ratio. Die Wahl des Implantats sollte aufgrund einer detaillierten Einzelfallanalyse mit einer Abwägung aller Risiken und Vorteile erfolgen. Schliesslich sollte die Operation von sehr erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden, um die Gefahr von Fehlpositionierungen möglichst gering zu halten.

Die bisherigen Erfahrungen mit MoM haben gezeigt, dass neue Implantatarten schrittweise eingeführt und von vorklinischen und klinischen Studien begleitet werden sollten. Dies gilt auch für Implantatarten, die ähnlich sind wie bereits zugelassene. Die Zulassung durch die Konformitätsbewertungsstellen (Notified Bodies) in Europa sollte nicht allein mit dem Argument geringer Designänderungen erfolgen.

Weitere Forschungsarbeiten sind in folgenden Bereichen notwendig: 1) Für eine eingehendere Evaluation der Sicherheit braucht es Daten von Toxizitätsstudien zur inneren Exposition bei Tieren für den Vergleich mit der Exposition bei Patienten mit MoM-Implantaten. 2) Es muss in Erfahrung gebracht werden, welche Komponenten des metallischen Abriebs für die lokalen und/oder systemischen unerwünschten Wirkungen verantwortlich sind. 3) Untersuchungen zum Beitrag des Lagers und der Konusschnittstelle bei der Entstehung von Metallabrieb mit einem Fokus auf der Konusschnittstelle und weiteren Gelenklagern. 4) Prospektive Studien zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen den Metallkonzentrationen bei Patienten und den klinischen Auswirkungen einschliesslich standardisierter, zuverlässiger Methodik zur Bestimmung des Metalls. 5) Untersuchungen der lokalen und systemischen Reaktionen anhand von Obduktionen mit Bestimmung der Metalle und deren verschiedene Kombinationen. 6) Bestimmung der möglichen Rolle von Metallen ausser Co und Cr, beispielsweise von Ti und V aufgrund der inkonsistenten Beziehung zwischen klinischen Auswirkungen und Co/Cr-Metallionenkonzentrationen. Zusätzliche Studien sind auch notwendig, um Metalle durch andere "harte", stabile und risikoarme Materialien zu ersetzen. 7) Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von lokalen und systemischen gesundheitlichen Auswirkungen bei Patienten mit MoM-

MoM 20150123\_DE

---

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Hüftimplantaten durch die Erstellung von obligatorischen nationalen Registern mit Meldepflicht für alle permanenten Implantate.

*Diese Übersetzung stellt keine offiziell genehmigte Übersetzung in rechtlicher Hinsicht dar.*

MoM 20150123\_DE

---

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic · Hallerstrasse 7 · Postfach · CH-3000 Bern 9 · [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) · Tel. +41 58 462 02 11 · Fax +41 58 462 02 12