



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Chroom-6 en medische implantaten

RIVM-briefrapport 2022-0043
V.C. de Leeuw et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Chroom-6 en medische implantaten

RIVM-briefrapport 2022-0043
V.C. de Leeuw et al.

Colofon

© RIVM 2022

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2022-0043

V.C. de Leeuw (auteur), RIVM
S.P. den Braver-Sewradj (auteur), RIVM
R.E. Geertsma (auteur), RIVM
J. Ezendam (auteur), RIVM
N.R.M. Beijer (auteur), RIVM

Contact:
Nick Beijer
Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)
nick.beijer@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van het project 'Chroom-6 en medische implantaten'

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Chroom-6 en medische implantaten

Chroom zit in verschillende medische implantaten van metaal, zoals voor heupen en knieën. Het RIVM heeft daarom onderzocht of mensen met zulke implantaten worden blootgesteld aan chroom-6 en of dat schadelijk is voor hun gezondheid.

De huidige wetenschappelijke literatuur geeft geen aanwijzingen dat chroom-6 uit een medisch implantaat in het lichaam tot ernstige gezondheidseffecten leidt. Dat blijkt uit onderzoek van het RIVM, in opdracht van het ministerie van VWS.

Chroom kan in de schadelijke vorm chroom-6 vrijkomen als het implantaat in contact komt met lichaamsvloeistoffen rondom het implantaat. Het meeste chroom-6 wordt meteen omgezet in de minder schadelijke vorm chroom-3. Een klein deel chroom-6 kan in het bloed komen en zo in het lichaam worden verspreid. Met de wetenschappelijke kennis van nu is het niet mogelijk om precies te bepalen hoe groot deze blootstelling is. Wel dat de blootstelling geen ernstige effecten heeft.

Enkele onderzoeken vermelden een grotere kans op metaalallergie bij mensen met een implantaat waar chroom in zit. Maar dit komt bijna nooit voor en veroorzaakt geen ernstige klachten. Metaalallergie kan ook door andere metalen in implantaten worden veroorzaakt. Het implantaat zelf kan lokale effecten veroorzaken, zoals irritatie of ontsteking. Deze klachten zijn niet gerelateerd aan chroom-6.

Dit onderzoek is gedaan omdat uit eerder onderzoek bleek dat blootstelling aan chroom-6 tijdens het werk schadelijk kan zijn voor de gezondheid. Dat heeft met verschillende factoren te maken. Bijvoorbeeld of mensen met grote hoeveelheden van de stof in contact komen, hoe vaak en op welke manier (bijvoorbeeld via inademen of inslikken).

Kernwoorden: medische implantaten, chroom-6, gezondheidseffecten, blootstelling

Synopsis

Chromium-6 and medical implants

Various medical implants made out of metal, such as hip and knee implants, contain chromium. RIVM has investigated whether people who have these types of implants are exposed to chromium-6 and whether this causes adverse health effects.

The current scientific literature does not provide evidence for severe adverse health effects in the body caused by chromium-6 from medical implants. This is the conclusion of research performed by RIVM and commissioned by the Ministry of Health, Welfare and Sport.

Chromium can be released as chromium-6, which is a harmful form of this metal, and can diffuse from implants when it comes into contact with bodily fluids surrounding the implant. The majority of chromium-6 is rapidly transformed into chromium-3, which is less harmful. However, a small part of chromium-6 can reach the blood and spread throughout the body. With the current level of scientific knowledge, it is not possible to determine the exact exposure level, but it is possible to conclude that it does not cause severe health effects.

There is a small number of studies that show an increased chance of metal allergy in people who have an implant that contains chromium. This is, however, rarely observed and does not cause severe health effects. Metal allergy can also be caused by other metals that are present in implants. The implant itself can cause local effects, such as irritation or inflammation. These adverse health effects are not related to chromium-6.

This research has been conducted because previous research has shown that exposure to chromium-6 in the workplace is potentially harmful to human health. This depends on various factors, including whether people have been exposed to large amounts of chromium-6, how often this happened, and in what way they have been exposed (such as through inhalation or ingestion).

Keywords: medical implants, chromium-6, health effects, exposure

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Achtergrond — 11

2 Methoden — 13

- 2.1 Samenstellen lijst van implantaten — 13
- 2.2 Literatuuronderzoek — 13
 - 2.2.1 Selectie literatuur over blootstelling aan chroom-6 via implantaten — 14
 - 2.2.2 Selectie literatuur naar nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 via implantaten — 14

3 Uitkomsten — 15

- 3.1 Toepassing van chroom in implantaten — 15
- 3.2 Blootstelling aan chroom-6 via implantaten — 16
 - 3.2.1 Onderscheid tussen chroom-6 en chroom-3 — 16
 - 3.2.2 Lokale blootstelling aan chroom-6 — 17
 - 3.2.3 Systemische blootstelling aan chroom-6 — 17
- 3.3 Nadelige gezondheidseffecten door chroom-6 in implantaten — 18
 - 3.3.1 Beschikbare wetenschappelijke data — 18
 - 3.3.2 Nadelige gezondheidseffecten of ziekten door chroom-6 in implantaten — 18
 - 3.3.2.1 Lokale effecten — 19
 - 3.3.2.2 Systemische effecten — 19
 - 3.3.3 Nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 in orthodontische materialen. — 22
 - 3.3.4 Relevantie van reeds bekende nadelige gezondheidseffecten door chroom-6 — 23
- 3.4 Beschouwing — 24
 - 3.4.1 Onzekerheid over mate van blootstelling — 24
 - 3.4.2 Duiding van studies over nadelige gezondheidseffecten — 24
 - 3.4.3 Blootstelling aan andere metalen — 24
 - 3.4.4 Effecten van het implantaat — 25

4 Conclusies — 27

5 Dankwoord — 29

6 Referenties — 31

Samenvatting

Een implantaat is een medisch hulpmiddel dat door een klinische ingreep deels of volledig in het lichaam wordt geplaatst en daar langer dan 30 dagen blijft. Veel implantaten blijven voor aanzienlijk langere periodes in het lichaam, bijvoorbeeld tand-, heup- of borstimplantaten. Implantaten hebben veelal een medisch doel: ze vervangen of herstellen lichaamsfuncties en kunnen daarmee een significante bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven. Veel van deze implantaten bevatten metaal, waarbij sommige deels bestaan uit chroom-bevattende materialen. Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 via de luchtwegen, ingestie of huid is in verband gebracht met nadelige gezondheidseffecten. Het is onbekend of de klinische toepassing van medische implantaten die chroom bevatten in verband kan worden gebracht met nadelige gezondheidseffecten door chroom-6. Om deze vraag te beantwoorden heeft RIVM in opdracht van VWS een literatuurstudie uitgevoerd.

Chroom zit verwerkt in een breed scala aan medische implantaten die jaarlijks veelvuldig worden geplaatst in Nederland. Chroomionen, waaronder chroom-6, kunnen in meer of mindere mate vrijkomen uit implantaten. De meeste chroom-6 ionen vervallen direct lokaal in het minder schadelijke chroom-3. Een klein deel kan systemisch beschikbaar komen via de bloedbaan. Hoewel het vaststaat dat chroom kan vrijkomen uit implantaten, kan er geen uitspraak worden gedaan over de hoogte van blootstelling aan chroom-6. Dit komt door (1) het type uitgevoerde metingen in de studies, (2) gebrek aan data over de kinetiek van de ionen naar omliggende weefsels en de systemische circulatie, (3) versturende (confounding) factoren waarvoor niet gecorrigeerd is, en (4) sterk uiteenlopende concentraties van chroomionen uit het implantaat die zijn gerapporteerd in de literatuur.

Er zijn relatief weinig studies waarin een verband tussen chroom-bevattende implantaten en nadelige gezondheidseffecten is onderzocht en de uitkomsten zijn niet eenduidig. In sommige studies wordt wel een verband aangetoond en in andere niet. Hier moet aan worden toegevoegd dat in deze studies (1) geen valenties (chroom-6, -3, of -0 specifiek) zijn gemeten, (2) er altijd ook andere metalen vrijkwamen, (3) geen rekening is gehouden met arts- en patiëntfactoren en (4) sommige nadelige effecten ook door andere factoren kunnen ontstaan, bijvoorbeeld slijtagedeeltjes die vrijkomen uit het implantaat. De beschikbare data over een verband tussen chroom-houdende implantaten en lokale effecten zijn niet eenduidig en overlappen met bekende weefselreacties na plaatsing van een implantaat. Een directe link met chroom-6 ontbreekt. De hoeveelheid literatuur over systemische effecten is beperkt. Er zijn enkele aanwijzingen voor een verhoogd risico op metaalallergie. Echter, dit komt zelden voor en leidt meestal niet tot ernstige klachten, en deze metaalallergie hoeft in dergelijke gevallen niet aan chroom te zijn gelinkt, laat staan aan chroom-6. Voor overige systemische effecten zijn geen of onvoldoende aanwijzingen gevonden.

De lokale en systemische blootstellingsroutes zijn wezenlijk anders dan beschreven in de context van nadelige gezondheidseffecten bij beroepsmatige blootstelling (inademen, inslikken, in contact met de huid). Theoretisch zou een dergelijke blootstelling wel plaats kunnen vinden via orthodontische materialen. Er zijn geen goede studies gevonden die dit hebben onderzocht, en verschillende geconsulteerde experts zien geen klinische aanwijzingen dat chroom-houdende orthodontische materialen gezondheidseffecten veroorzaken.

Concluderend stellen we dat de huidige wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen geeft voor ernstige gezondheidseffecten door chroom-6 uit een medisch implantaat.

1 Achtergrond

Een implantaat is een medisch hulpmiddel dat door een klinische ingreep deels of volledig in het lichaam wordt geplaatst en daar voor langer dan 30 dagen blijft [1]. Er zijn veel typen implantaten die voor aanzienlijk langere periodes in het lichaam worden geplaatst, bijvoorbeeld stents, tand-, heup- en borstimplantaten [2-4]. Implantaten hebben veelal een medisch doel: ze vervangen of herstellen lichaamsfuncties en kunnen daarmee een significante bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven [5].

Er is een grote verscheidenheid aan medische implantaten beschikbaar voor klinisch gebruik. Een groot deel van deze implantaten bevat metaal, waarbij sommige deels bestaan uit chroom-bevattende materialen [6]. Chroom is een metaal dat voorkomt in verschillende vormen, waaronder chroom-0, chroom-3 en chroom-6. Chroom-6 is in verband gebracht met nadelige gezondheidseffecten na beroepsmatige blootstelling via de luchtwegen, ingestie of de huid [7, 8].

Het is onbekend of de klinische toepassing van medische implantaten die chroom bevatten in verband kan worden gebracht met nadelige gezondheidseffecten door chroom-6. Om deze vraag te beantwoorden heeft RIVM in opdracht van VWS een literatuurstudie uitgevoerd. RIVM heeft de onderzoeksvraag gesplitst in de volgende deelvragen:

- Welke implantaten bevatten chroom?
- Komt chroom-6 vrij uit chroom-bevattende implantaten?
- Zijn er studies beschikbaar waarin een associatie gevonden wordt tussen chroom(-6) blootstelling via implantaten en nadelige gezondheidseffecten?

In dit briefrapport wordt een overzicht gegeven van de wetenschappelijke literatuur over deze onderzoeksvragen.

2 Methoden

2.1 Samenstellen lijst van implantaten

Een overzicht van chroom-houdende medische implantaten, vanaf nu implantaten genoemd, is gemaakt op basis van de lijst van het Landelijk Implantatenregister (LIR)¹ en een recent rapport van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) over metalen in implantaten [9, 10]. Belangrijkste toevoeging uit het FDA rapport die niet wordt genoemd in het LIR zijn orthodontische producten (bijvoorbeeld slotjes en spalkjes). Let wel: slotjes en spalkjes worden niet beschouwd als implantaten [1, 11]. Slotjes en spalkjes worden wel meegenomen in dit onderzoek, omdat ze veelvuldig geplaatst worden bij jongeren, waarbij mogelijk orale blootstelling kan plaatsvinden.

2.2 Literatuuronderzoek

Er is een zoekstrategie opgesteld op basis van de resultaten verkregen in sectie 2.1 (te vinden in sectie 3.1). Hiervoor zijn de zoekterm 'implant' en 'joint prosthesis' gebruikt waarbij alle onderliggende termen zijn meegenomen. Omdat een aantal implantaten niet onder deze zoektermen viel, is er nog apart gezocht op pacemakers, cochleaire implantaten, implanteerbare clips, spiraaltjes, orthopedisch fixatiematerialen en orthodontische materialen. Deze termen zijn gecombineerd met chroom en chroom-6. Er is zowel op chroom als chroom-6 gezocht, omdat het in de literatuur niet altijd duidelijk is om welke oxidatietoestand van chroom het gaat. Om een breed beeld te krijgen van alle chroom-houdende implantaten is ervoor gekozen om te kijken wat de opbrengst was voor elk type implantaat. Wanneer een implantaat veel artikelen opleverde (bijvoorbeeld heupimplantaten) werden alleen artikelen meegenomen waar chroom-6 in stond. Wanneer er weinig artikelen werden gevonden voor een type implantaat (bijvoorbeeld polsimplantaten), dan werden alle artikelen met chroom erin meegenomen. Alleen wetenschappelijke studies na 2000 zijn meegenomen om een deel van de oudere soorten implantaten die momenteel niet meer worden gebruikt uit te sluiten. Uit deze zoekstrategie kwamen 1030 unieke publicaties.

Studies werden geëxcludeerd wanneer:

- 1) Deze niet over chroom in medische hulpmiddelen gingen;
- 2) Deze alleen *in vitro* werk beschreven;
- 3) Deze alleen ontwikkeling van meetmethodes of modellen betroffen;
- 4) Deze reviewartikelen of conferentie abstracts waren.

De volgende inclusiecriteria werden op basis van de volledige tekst van artikelen gehanteerd:

- 1) Metingen of modellen van chroom of chroom-6 afgifte uit gewrichtsimplantaten;

¹ Het Landelijk Implantaten Register is een centraal register dat wordt beheerd door het CIBG. Het CIBG is een uitvoeringsorganisatie dat onder de verantwoordelijkheid van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport valt.

- 2) Metingen in patiëntcohorten waarbij chroomionen geïdentificeerd zijn in bloed of serum;
- 3) Dierstudies waar implantaten in worden getest;
- 4) *In vitro* studies naar corrosie van implantaten.

Op basis van deze criteria bleef een selectie van 175 studies over. Deze studies zijn gebruikt om de lijst van implantaten verder aan te vullen en als basis voor de zoekstrategieën in sectie 2.2.1 en 2.2.2.

2.2.1 *Selectie literatuur over blootstelling aan chroom-6 via implantaten*

Er is een additionele zoekstrategie gedaan naar wetenschappelijke literatuur over chemische, biologische en fysische data met betrekking tot het mogelijk beschikbaar komen van chroom-6 uit implantaten. Deze bestond uit een handmatige zoekstrategie waarbij relevante referenties uit het rapport van de FDA zijn nagelopen [9]. Daarnaast zijn de resultaten van de zoekstrategie (sectie 2.2) systematisch doorzocht voor studies naar chroom in rode bloedcellen door de chroom en chroom-6 zoektermen te combineren met de zoektermen 'erythrocyte' en 'red blood cell'.

Uit deze zoekstrategie kwamen 41 unieke artikelen waarvan 17 geïnccludeerd werden op basis van de criteria in sectie 2.2. Van deze artikelen waren er 7 geschikt om chroomconcentraties in rode bloedcellen uit te destilleren. De beschikbare concentraties chroomionen die gemeten zijn in lichaamsvloeistoffen zijn overgenomen uit deze artikelen.

2.2.2 *Selectie literatuur naar nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 via implantaten*

Studies naar nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 via implantaten zijn geïdentificeerd door de volgende inclusiecriteria toe te passen op de 175 studies uit sectie 2.2:

- 1) Er zijn metingen gedaan in patiëntcohorten waarbij chroomionen geïdentificeerd zijn in bloed of serum;
- 2) Er zijn correlaties bepaald tussen chroom-bevattende implantaten en verschillende ziektebeelden *en* de methodologie en statistische analyse zijn beschreven;
- 3) Dierstudies naar nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 en implantaten.

Dit resulteerde in 47 studies. Casussen zijn vervolgens geëxcludeerd, omdat bevindingen die in één patiënt zijn gevonden onvoldoende bewijs leveren om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen chroom-6 en het nadelige gezondheidseffect. Na deze selectiestap bleven 28 studies over.

3 Uitkomsten

3.1 Toepassing van chroom in implantaten

In implantaten wordt chroom toegepast als onderdeel van een legering van metalen [12]. Deze chroom-bevattende legeringen worden samengesteld en geproduceerd volgens internationale richtlijnen (bijvoorbeeld de ASTM F75 richtlijn [13]) waarin staat gespecificeerd dat ongeveer 30% van de legering uit chroom moet bestaan. Chroom-bevattende legeringen worden veelvuldig gebruikt vanwege hun eigenschappen die positief bijdragen aan de functionaliteit en compatibiliteit van het implantaat in het lichaam [14]. Zo zijn deze materialen zeer resistent tegen corrosie, sterk en voor lange periodes stabiel [6, 15]. Chroom wordt gebruikt in zeer diverse typen implantaten, uiteenlopend van kleine tot grote hulpmiddelen die vrijwel overal in het lichaam geplaatst worden (Figuur 1) [16]. Chroom-bevattende implantaten kunnen grofweg verdeeld worden in de volgende groepen:

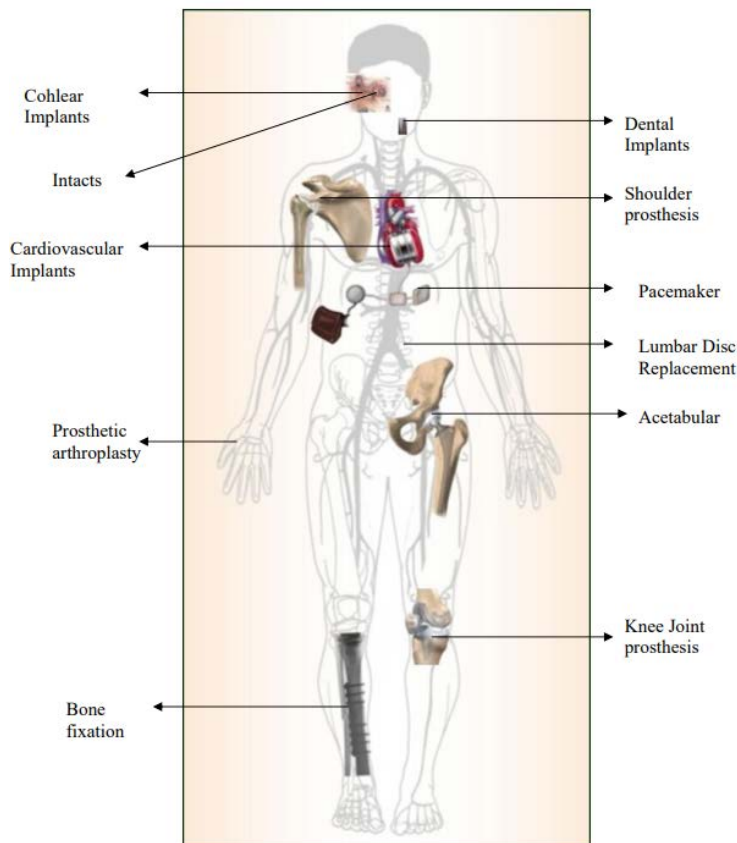
- Orthopedische gewrichtsimplantaten (heup, knie, schouder, vinger, elleboog, enkel, pols)
- Andere orthopedische implantaten zoals bevestigingsmateriaal in bot (platen, schroeven etc.), staven voor borstbeencorrecties en wervelkolomimplantaten
- Tandimplantaten
- Stents en andere cardiovasculaire toepassingen (bijvoorbeeld clips)
- Pacemakers en implanteerbare cardioverter defibrillators
- Sterilisatieveertjes
- Orthodontische materialen

Heupen, knieën, stents en pacemakers worden veel geïmplantéerd in Nederland met meer dan 10.000 operaties per jaar. Tandimplantaten en orthodontische materialen worden ook veel geplaatst: honderdduizenden Nederlanders hebben een beugel of tandimplantaat. Operaties aan andere gewrichten, wervelkolom en borstbeen worden veel minder uitgevoerd met enkele honderden tot duizenden ingrepen per jaar [17].

Belangrijk om te vermelden is dat chroom niet altijd aanwezig is in bovenstaande implantaten, aangezien deze typen implantaten gemaakt kunnen zijn van verschillende materialen [18]. Verder vallen binnen deze groepen implantaten die om uiteenlopende redenen momenteel niet meer geplaatst worden, zoals sterilisatieveertjes en een aantal typen heupimplantaten [19, 20].

De hoeveelheid chroom kan sterk per implantaatype verschillen. Dit komt bijvoorbeeld door het verschil in grootte tussen een relatief kleine orthodontische beugel met weinig chroom-bevattend materiaal en een relatief groot heupimplantaat met veel chroom-bevattend materiaal. Daarnaast zit er een verschil in de verblijfstijd van het implantaat in het lichaam. Waar het bij de meeste onderdelen van beugels om maanden

of enkele jaren gaat, blijft een heupimplantaat meestal meer dan 15 jaar zitten alvorens deze vervangen dient te worden [2].



Figuur 1 Overzicht van een aantal typische locaties waar veel voorkomende implantaten worden geplaatst. Afbeelding afkomstig uit [16].

Samenvattend:

Chroom zit verwerkt in een breed scala aan implantaten die jaarlijks veelvuldig worden geplaatst in Nederland.

3.2 Blootstelling aan chroom-6 via implantaten

3.2.1 Onderscheid tussen chroom-6 en chroom-3

De chroomatomen in het vaste metaalmateriaal van chroom-houdende implantaten zijn neutraal van lading (chroom-0) door het delen van elektronen in het metaalmatrix [21]. Implantaten bevatten zelf dus geen chroom-6. Door verschillende factoren, bijvoorbeeld slijtage van het implantaat, kan chroom vrijkomen uit het implantaat. Daarbij kunnen ionen ontstaan met een lading zoals chroom-3 of chroom-6 [22].

Chroom-6 is een weinig stabiele vorm van chroom in een waterige omgeving en wordt onder de meeste omstandigheden omgezet in het stabielere en minder schadelijke chroom-3. Het grootste deel van chroom-6 dat vrij komt uit een implantaat vervalt direct naar chroom-3 aan het materiaaloppervlak [22-24]. Onder andere de pH en het reducerend vermogen van de lichaamsvloeistof/het weefsel spelen hierbij een belangrijke rol [22]. Het is daarbij belangrijk om te realiseren dat er

in de meeste studies waarbij chroom in lichaamsvloeistoffen wordt gemeten geen onderscheid gemaakt kan worden tussen de verschillende vormen van chroom. Er kan bovendien tijdens de procedure rondom de analyse en tijdens de analyse omzetting plaatsvinden van chroom-6 naar chroom-3 (en andersom) [8]. In de meeste studies wordt de concentratie in lichaamsvloeistoffen daarom uitgedrukt als totaal chroom, oftewel zonder onderscheid te maken tussen chroom-3 en chroom-6.

3.2.2 *Lokale blootstelling aan chroom-6*

Er kan met grote zekerheid worden gesteld dat chroomionen – tezamen met andere metaalionen – vrij kunnen komen uit chroom-bevattende implantaten, gemeten in bijvoorbeeld synoviale (gewrichts)vloeistof direct rondom het implantaat [9, 16]. Het merendeel van de vrijgekomen chroomionen komt niet vrij als chroom-6 maar als chroom-3 en bindt dan aan eiwitten [22].

3.2.3 *Systemische blootstelling aan chroom-6*

Behalve in synoviale vloeistof is chroom ook gemeten in andere lichaamsvloeistoffen, bijvoorbeeld in bloed en urine [25-28]. Een belangrijke kanttekening bij deze studies is dat er geen rekening gehouden is met confounding factoren (versturende variabelen) zoals blootstelling aan chroom(-6) via werk, omgeving, andere chroom-houdende implantaten en roken.

Het algemene beeld is dat de concentratie chroom in het bloed van patiënten van bepaalde typen Metaal-op-Metaal (MoM) heupprothesen is verhoogd na de ingreep [26]. MoM heupprothesen werden initieel bij voorkeur toegepast bij jongere patiënten vanwege de langere levensduur ten opzichte van conventionele heupprothesen maar worden sinds 2012 in Nederland niet meer gebruikt vanwege mogelijke gezondheidsrisico's door het vrijkomen van kobalt in de bloedcirculatie [20].

Voor andere implantaten zijn de data over het vrijkomen van chroom minder eenduidig en overtuigend. Verschillende studies rapporteren daarnaast een verhoging van chroom gemeten in rode bloedcellen na het plaatsen van een implantaat [27-30]. Echter, de beschikbare data vertonen een aanzienlijke spreiding en er wordt niet altijd een statistisch significant verhoogde concentratie gevonden. Deze studies kunnen een indicatie zijn voor systemische blootstelling aan chroom-6, omdat chroom rode bloedcellen alleen kan binnendringen in de vorm van chroom-6. Eenmaal in de cel wordt het gereduceerd tot chroom-3 en kan chroom-3 de cel niet meer verlaten [31-34]. De hoeveelheid chroom in rode bloedcellen is daarmee een maat voor het vrijkomen van chroom-6 in deze cellen en dus voor het bereiken van de systemische circulatie.

In een aantal van de studies is gepoogd een samenhang te vinden tussen concentraties chroom in verschillende biologische vloeistoffen, zoals bloed, urine en synoviale vloeistof [35, 36]. De opzet van de studies leende zich daar echter niet voor. Er is in deze studies hoogstens een correlatie beschreven, maar er is geen inzicht verkregen in de onderliggende kinetiek van chroomionen die essentieel is voor een risicobeoordeling.

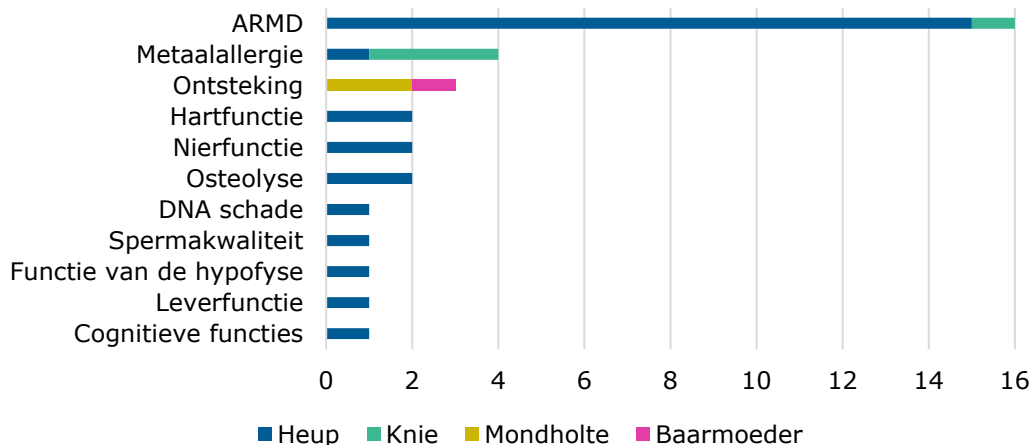
Samenvattend:

Chroomionen, waaronder chroom-6, kunnen vrijkomen uit implantaten. Van de chroom-6 ionen vervalt het grootste deel direct lokaal in het minder schadelijke chroom-3. Op basis van de beschikbare data is systemische blootstelling aan chroom mogelijk voor MoM heupprothesen. Deze worden echter niet meer geplaatst in Nederland sinds 2012. Voor andere implantaten is het beeld minder eenduidig en overtuigend. Er kan op dit moment nog geen uitspraak worden gedaan over de mate van blootstelling aan chroom-6 door implantaten.

3.3 Nadelige gezondheidseffecten door chroom-6 in implantaten

3.3.1 Beschikbare wetenschappelijke data

Figuur 2 toont het aantal keren dat een nadelig (gezondheids)effect onderzocht is in cohort- en case-control studies die zijn geïdentificeerd binnen de literatuurselectie (beschreven in sectie 2.2.2). Wanneer we de studies uitsplitsen naar type implantaat valt op dat het overgrote deel van de studies over heupimplantaten gaat. Deze implantaten worden in de wetenschappelijke literatuur geassocieerd met alle beschreven nadelige gezondheidseffecten (ontstekingen zijn onderdeel van de diagnose ARMD²). Een aanzienlijk deel van de studies naar heupimplantaten gaat over twee typen MoM heupprothesen die sinds 2012 niet meer gebruikt worden in Nederland [20]. De studies over MoM heupprothesen worden wel in dit onderzoek meegenomen omdat ze informatie kunnen geven over een mogelijk verband tussen chroom en de nadelige gezondheidseffecten die worden gerapporteerd.



Figuur 2 Aantal studies dat een nadelig gezondheidseffect of ziekte heeft onderzocht, uitgesplitst per locatie van implantaat. Er zijn in totaal 28 studies geselecteerd in de literatuurstudie. Sommige studies hebben meerdere nadelige gezondheidseffecten en/of implantaten gerapporteerd waardoor er in totaal 34 datapunten zijn opgenomen. Alleen cohort- en case-control studies zijn in deze figuur meegenomen. ARMD: adverse reaction to metal debris.

3.3.2

Nadelige gezondheidseffecten of ziekten door chroom-6 in implantaten

Tabel 1 geeft een overzicht van de studies die een mogelijk verband tussen het onderzochte effect en de gemeten chroomconcentratie en/of een chroom-houdend implantaat hebben onderzocht. Wanneer we de studies groeperen op basis van het effect zien we dat de meest

² adverse reaction to metal debris.

voorkomende studiefocus op lokale effecten (effecten direct om het implantaat heen) ligt, inclusief immunologische effecten rondom het implantaat (ontsteking). Systemische effecten (bijv. allergie) worden maar in enkele studies onderzocht.

Tabel 1 Overzicht van beschikbare studies die een verband tussen chroomconcentraties of een chroom-houdend implantaat en een nadelig (gezondheids)effect hebben onderzocht (34 datapunten uit 28 studies).

	Aantal studies dat een verband rapporteert	Aantal studies dat geen verband rapporteert	Referentie(s)
<i>Lokale effecten</i>			
ARMD ¹	10	6	[25, 35-48]
Ontsteking	2	1	[49-51]
Osteolyse	1	1	[52, 53]
<i>Systemische effecten</i>			
Metaalallergie ²	3	1	[54-56]
DNA schade		1	[57]
Nierfunctie		2	[52, 58]
Hartfunctie	1	1	[52, 58]
Cognitieve functies		1	[52]
Leverfunctie		1	[52]
Functie van de hypofyse		1	[52]
Spermakwaliteit		1	[59]

¹ ARMD: adverse reaction to metal debris. ² Metaalallergie: allergische reactie die kan ontstaan na blootstelling aan specifieke metalen (o.a. chroom-6, nikkel, kobalt). De allergische reactie ontstaat op de plek waar de metalen vrijkomen. Allergische contactdermatitis ontstaat op de plek waar de huid contact maakt met het metaal, bijvoorbeeld de oorlel in geval van een oorbel. Metaal dat uit implantaten vrijkomt kan een chronische ontsteking rondom het implantaat, gewrichtspijn of zwelling veroorzaken.

3.3.2.1 Lokale effecten

Lokale effecten die worden gerapporteerd zijn ARMD, ontsteking en osteolyse. ARMD is een paraplueterm voor overgevoelighedsreacties op metaaldebris zoals ALTR³, metallosis, ALVAL⁴ en pseudotumoren. Deze reacties kunnen gezondheidsschade in het omliggende weefsel veroorzaken. Het precieze mechanisme voor het ontstaan van deze complicaties is nog niet opgehelderd [60, 61].

De literatuur in Tabel 1 is niet eenduidig over lokale effecten; voor alle eindpunten zijn er zowel studies die wel als geen verband rapporteren. De gerapporteerde lokale effecten zijn bekende weefselreacties na plaatsing van een implantaat en kunnen daarnaast niet direct gelinkt worden aan chroom-6.

3.3.2.2 Systemische effecten

Er is een beperkt aantal studies beschikbaar over chroom in medische implantaten en een mogelijk verband met systemische effecten.

³ adverse local tissue reaction

⁴ aseptic lymphocytic vasculitis associated lesions

De zoekstrategie leverde vier studies op waarin metaalallergie door implantaten is onderzocht. Eén studie is uitgesloten, omdat metaalallergie werd vastgesteld door het uitvoeren van interviews met patiënten. Zelf-gerapporteerde allergie is een minder betrouwbare manier om allergie vast te stellen. De gouden standaard is de patch test: een diagnostische methode waarmee kan worden vastgesteld of een specifieke stof een allergische reactie kan veroorzaken in een patiënt. Deze test is in de studie niet uitgevoerd en om die reden is de studie niet meegenomen [62].

In een prospectieve studie door Krecisz et al. is onderzocht of knie- en heupimplantaten metaalallergie veroorzaken en of dit leidt tot klachten in de patiënt [54]. Alle patiënten (n=60) ondergingen voor de operatie een patch test om te controleren of ze allergisch waren voor metalen zoals nikkel, kobalt en chroom. Indien er een allergie werd vastgesteld, werd een implantaat geplaatst waar dit specifieke metaal niet in aanwezig was. Na het plaatsen van het implantaat werden de patiënten (n=48) getest met een patch test. Hieruit bleek dat vijf patiënten (10.4% van de groep) een positieve patch test hadden voor één of meerdere metalen. Drie van deze patiënten hadden last van pijn, zwelling en roodheid rondom de plek waar het implantaat geplaatst was. Deze symptomen zijn kenmerken van een ontsteking. In twee gevallen ging het om patiënten die allergisch waren geworden voor chroom na het plaatsen van respectievelijk een heup- en een knie-implantaat. Deze studie toont aan dat metaalallergie kan ontstaan na het plaatsen van een implantaat en dat dit kan leiden tot allergische reacties op de plek waar het implantaat is geplaatst.

In een prospectieve studie van Niki et al. is gekeken of patiënten (n=92) die een knie-implantaat kregen, gevoeliger waren voor allergische klachten als ze al metaalallergie hadden voor de operatie [56]. Alle patiënten werden voor de operatie getest op het hebben van een metaalallergie. Hieruit bleek dat 26% (n=24) allergisch was voor één of meerdere metalen, waaronder chroom. Het merendeel van deze patiënten ontwikkelde geen klachten na het plaatsen van het implantaat. Bij vijf mensen ontstond eczeem op de plek waar het implantaat werd geplaatst. Eczeem is een gevolg van een allergische reactie. De sterkste associatie werd gevonden in mensen met een bestaande allergie voor chroom. Dit betrof echter een kleine groep van vier patiënten. In deze studie is niet onderzocht of mensen die geen bestaande metaalallergie hadden een metaalallergie ontwikkelden na de operatie.

De associatie tussen implantaten en metaalallergie is onderzocht door Münch et al. in een studie waarin gegevens uit het Deense register van knie-implantaten waren gekoppeld aan de database met positieve patch testen [55]. Er waren 327 patiënten geregistreerd in beide databases, waarvan 50 een positieve patch test hadden voor één van de metalen. De mate waarin allergie voor nikkel, chroom en kobalt voorkwam in patiënten met een knie-implantaten was vergelijkbaar met de algemene bevolking. Patiënten die meer dan twee hersteloperaties moesten ondergaan (n=8) hadden vaker een kobalt- of chroomallergie in vergelijking met de algemene bevolking. Door de studieopzet en het lage aantal patiënten waarin de associatie werd aangetoond is het niet

mogelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen metaalallergie en het ontstaan van klachten door een implantaat.

Er zijn beperkte indicaties dat metaalallergie kan ontstaan na het plaatsen van implantaten. Naast chroom zijn ook nikkel en kobalt metalen waarvan bekend is dat ze allergische reacties in de huid kunnen veroorzaken na blootstelling via bijvoorbeeld het dragen van sieraden (nikkel) of leren schoenen (chroom-6). Als deze metalen vrijkomen uit implantaten kan dit in theorie ook leiden tot het ontstaan van een allergie of het opwekken van allergische reacties in patiënten met een bestaande metaalallergie. De huidige wetenschappelijke literatuur laat echter zien dat metaalallergie door implantaten zelden voorkomt en dat als het ontstaat het niet altijd tot ernstige klachten rondom het implantaat leidt [63]. Verder is het onduidelijk of deze zeldzame klachten vaker voorkomen bij mensen die al allergisch waren voor een bepaald metaal dan bij mensen die dat niet waren [64-66]. De conclusie is dat metalen, waaronder chroom, die vrijkomen uit implantaten tot metaalallergie kunnen leiden, maar dat dit zelden voorkomt en niet altijd tot ernstige klinische klachten leidt.

Naast studies naar metaalallergie, zijn er vier studies gevonden naar systemische effecten [52, 57-59]. Al deze studies zijn uitgevoerd bij patiënten met MoM heupprothesen, waarbij er een vergelijking is gemaakt met patiënten met niet-MoM heupprothesen.

Briggs et al. hebben onderzocht of er sprake was van een toename in DNA schade in patiënten met MoM (n=23) of metaal-op-polyethyleen (MoP) (n=22) heupprothesen [57]. De studie heeft zich specifiek gericht op chromosomale afwijkingen in perifere bloed lymfocyten: deleties, inserties, translocaties en breuken in chromatiden. Patiënten zijn tot vijf jaar na de ingreep gevolgd. In beide patiëntgroepen was er een vergelijkbare verhoogde incidentie van chromosomale afwijkingen na de plaatsing van het implantaat. De concentratie chroom en kobalt in het bloed was alleen toegenomen in de patiëntengroep met MoM heupprothesen. De toename in DNA schade kan daarom niet gelinkt worden aan de verhoogde metaalconcentraties in het bloed [57]. Deze studie geeft onvoldoende aanwijzingen voor een associatie tussen chroom uit implantaten en DNA schade.

Er zijn geen studies gevonden waarin de relatie tussen kanker en chroom-bevattende implantaten is onderzocht.

Chen et al. hebben de spermakwaliteit in mannen met MoM (n=25) en MoP (n=25) heupprothesen onderzocht. Patiënten zijn tot 12 maanden na de ingreep gevolgd. De onderzochte sperma parameters waren het volume, de pH, de concentratie zaadcellen, de beweeglijkheid en de vorm van de spermacellen (morfologie). Deze parameters zijn vergeleken met referentiewaarden die zijn opgesteld door de WHO op basis van data van vruchtbare mannen [67]. Daarnaast is de concentratie chroom en kobalt in het bloed en sperma onderzocht: beiden waren alleen statistisch significant verhoogd in de MoM patiëntengroep en niet in de MoP patiëntengroep. De meeste sperma parameters waren niet verschillend tussen beide groepen. De auteurs rapporteren alleen een verlaagd percentage zaadcellen met normale

morfologie in de MoM groep. Het percentage viel echter nog steeds ruim boven de referentiewaarde die is opgesteld door de WHO voor normaal sperma [59]. Deze studie geeft geen aanwijzingen voor effecten op de verschillende parameters voor spermakwaliteit.

Prentice et al. hebben een dwarsdoorsnede onderzoek verricht bij een patiëntengroep met een MoM resurfacing ingreep (n=35) en een patiëntengroep met een traditionele heupprothese anders dan de MoM (n=35). De auteurs hebben een uitgebreid gezondheidsonderzoek verricht waarbij de volgende parameters zijn gemeten: botdichtheid, biochemische markers van bot turnover (botomzetting), hartfunctie, een reeks van gestandaardiseerde neuropsychologische testen, parameters voor nierfunctie, nierschade, leverfunctie en leverschade, accumulatie van metalen in de lever en effecten op de hypofyse. Er zijn alleen verschillen tussen beide groepen gemeten in hartfunctie, botdichtheid en bot turnover [52]. Bij een dwarsdoorsnede onderzoek wordt op hetzelfde moment de blootstelling (in dit geval de aanwezigheid van een implantaat) en de aan- of afwezigheid van een effect vastgesteld. Daarmee kan de samenhang tussen een effect en blootstelling worden onderzocht. De onderzoeksofzet leent zich echter niet voor het onderzoeken van causaliteit, onder ander doordat geen onderscheid gemaakt kan worden tussen oorzaak en gevolg.

Lodge et al. hebben een onderzoek met vergelijkbare studieopzet uitgevoerd bij patiënten met een MoM heupprothese (n=95) waarbij patiënten met een traditionele niet-MoM heupprothese (n=15) als controle zijn meegenomen [58]. Dit onderzoek was vooral gericht op effecten van kobalt, omdat deze stof cardiomyopathie kan veroorzaken. Er werd geen samenhang gevonden tussen systolische en diastolische hartfunctie en chroomconcentraties in serum. Ook deze studie is, gezien de studieopzet waarbij effect en blootstelling gelijktijdig zijn gemeten, niet geschikt om een causaal verband te onderzoeken.

In alle studies worden de patiënten ook blootgesteld aan kobalt en aan metaaldebris. Er is in geen van de beschikbare studies gecorrigeerd voor confounding factoren zoals de blootstelling aan andere metalen via het implantaat, of mogelijke blootstelling aan chroom(-6) via andere bronnen, of de chirurgische ingreep zelf.

3.3.3 *Nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 in orthodontische materialen.*

Chroom kan mogelijk uit orthodontische materialen lekken en dan via de orale route worden opgenomen. Op dit moment zijn er geen goede studies over de hoeveelheden chroom die kunnen lekken uit orthodontische materialen die in Nederland op de markt zijn. Aangezien orale blootstelling aan chroom-6 gerelateerd is aan nadelige gezondheidseffecten (zie sectie 3.3.4), is er in dit kader met een externe expert in orthodontische materialen besproken of er zorgen zijn over metalen die uit beugels en spalkjes lekken. Deze expert heeft hierover ook overlegd met twee buitenlandse collega's. Alle drie de geraadpleegde experts achten het zeer onwaarschijnlijk dat chroom-6 in orthodontische materialen problematisch is op basis van de volgende argumenten: (1) De blootstelling aan chroom is vrijwel nihil door de kleine hoeveelheid chroom in orthodontische materialen en het kleine

contactoppervlak van orthodontische materialen met speeksel en zachte weefsels. (2) Bij verwijderde spalkjes worden bijna geen veranderingen van het materiaal aangetroffen. Spalkjes worden verwijderd nadat deze gebroken zijn. Anders dan deze breuk worden praktisch nooit afwijkingen in het materiaal aangetroffen in zowel aanzicht als ook mechanische eigenschappen (sterkte en flexibiliteit). Dit wijst erop dat er geen significante veranderingen in het materiaal zijn gekomen, zoals bijvoorbeeld het uitlekken van metalen. Een uitzondering hierop zijn de oudste generatie spalkjes waarbij gevallen bekend zijn van beperkte oxidatie. (3) Bij patiënten met schisis⁵ - die voor langere tijd (typisch 20 jaar) worden gevolgd - zijn er geen klinische aanwijzingen dat ze nadelige gezondheidseffecten ervaren door hun spalkje. Voor zover de experts kunnen overzien zijn er geen studies gedaan naar de lange termijn gevolgen van orthodontische materialen met betrekking tot het lekken van chroom, dan wel andere metalen. Dit is niet de focus van huidig onderzoek, maar hier wordt vanuit de kliniek ook geen aanleiding toe gezien.

3.3.4 *Relevantie van reeds bekende nadelige gezondheidseffecten door chroom-6*

Het RIVM heeft eerder bestudeerd welke nadelige gezondheidseffecten veroorzaakt kunnen worden door chroom-6 verbindingen bij beroepsmatige blootstelling via de huid, ingestie en luchtwegen [7]. In dit huidige onderzoek heeft het RIVM gekeken naar de mogelijkheid voor route-to-route extrapolatie⁶, en geconcludeerd dat dit niet mogelijk was voor chroom-6 [7, 68]. Dat betekent dat nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 gerelateerd zijn aan de blootstellingsroute waarbij deze zijn gevonden. De blootstelling uit implantaten is lokaal bij de locatie van het implantaat en mogelijk systemisch via de bloedbaan. De eerder gerapporteerde nadelige effecten die zijn gerelateerd aan beroepsmatige blootstelling via huid, ingestie en luchtwegen kunnen daarom niet vertaald worden naar blootstelling via implantaten. Het ontstaan van tumoren in bijvoorbeeld longen, neus en neusbijholte is gelinkt aan de blootstelling aan chroom-6 via de inhalatieroute. Deze route is niet relevant voor chroom uit implantaten.

Bovendien is de frequentie, duur en hoogte van beroepsmatige blootstelling anders dan via een implantaat. Waar het bij beroepsmatige blootstelling om een piekblootstelling gaat tijdens de werkweek, gaat het bij een implantaat mogelijk om een continue-blootstelling aan een lage hoeveelheid ionen die daarbij ook afneemt over de tijd.

Het ontwikkelen van een allergie voor chroom-6 is een mogelijke uitzondering, want deze allergie kan ontstaan na blootstelling via de huid (op de werkplek of door gebruik van consumentenproducten) als ook door het plaatsen van een implantaat. Op basis van de beschikbare literatuur lijkt het ontstaan van chroomallergie door implantaten zelden voor te komen in vergelijking met chroomallergie veroorzaakt op de werkplek. Naast chroom-6 kunnen ook andere metalen, zoals nikkel en kobalt, de oorzaak zijn van metaalallergie.

⁵ Schisis is een spleet of groef in bovenlip, kaak en/of gehemelte.

⁶ Route-to-route extrapolatie: bekende uitkomsten van een blootstelling via een specifieke blootstellingsroute omrekenen naar de mogelijke effecten van een vergelijkbare blootstelling via een andere blootstellingsroute.

Samenvattend:

Er zijn relatief weinig studies beschikbaar waarin een verband tussen chroom-bevattende implantaten en nadelige (gezondheids)effecten is onderzocht. Gerapporteerde lokale effecten van implantaten zijn bekende weefselreacties na de ingreep. De literatuur is niet eenduidig met betrekking tot een verband tussen chroom en lokale effecten en er is geen verband te leggen met chroom-6 op basis van deze studies. Er zijn enkele studies gevonden die systemische effecten van chroom of chroom-houdende implantaten hebben onderzocht. Er zijn beperkte indicaties voor een relatie tussen implantaten en een metaalallergie. Echter, dit komt zelden voor en leidt meestal niet tot ernstige klachten. Verder hoeft een metaalallergie in dergelijke gevallen niet aan de chroom-component te zijn gelinkt. Voor andere systemische effecten zijn geen of onvoldoende aanwijzingen gevonden.

3.4 Beschouwing**3.4.1 *Onzekerheid over mate van blootstelling***

Hoewel het vaststaat dat chroom kan vrijkomen uit implantaten, kan er geen uitspraak worden gedaan over de hoogte van blootstelling aan chroom-6. Dit komt door (1) het type uitgevoerde metingen in de studies, (2) gebrek aan data over de kinetiek van de ionen naar omliggende weefsels en de systemische circulatie, (3) confounding factoren waarvoor niet gecorrigeerd is, en (4) sterk uiteenlopende concentraties van chroomionen uit het implantaat die zijn gerapporteerd in de literatuur.

3.4.2 *Duiding van studies over nadelige gezondheidseffecten*

Er zijn relatief weinig wetenschappelijke studies gevonden en deze laten geen eenduidig beeld zien voor een verband tussen lokale effecten en chroom in implantaten. Met betrekking tot systemische effecten zijn er maar één of enkele studies beschikbaar. Deze tonen geen duidelijke relatie tussen chroom uit het implantaat en de systemische effecten. Op basis van dit onderzoek kan worden geconstateerd dat er een gebrek is aan: (1) goed opgezette studies die specifiek de effecten van chroom (ook in combinatie met andere vrijkomende metalen) uit implantaten en onderliggende mechanismen onderzoeken, (2) harmonisatie in meetmethodiek en te meten weefsel, vloeistof of cellen, tijdstippen van de metingen en van gebruikte detectielimiet, (3) kennis over de kinetiek van chroom-ionen vanuit implantaten richting omliggende weefsels, (4) kritische weging van de tegenstrijdige resultaten door het onderzoeksveld, en (5) inachtneming van de grote invloed van de behandelend arts en interindividuele verschillen tussen patiënten op het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten. Het ontbreken van een onderzoeks-focus op de rol van specifiek chroom-6 uit implantaten in het ontwikkelen van nadelige gezondheidseffecten kan erop wijzen dat vanuit de desbetreffende onderzoeksvelden hiervoor geen aanleiding wordt gezien, en er geen gevoel van urgentie voor is.

3.4.3 *Blootstelling aan andere metalen*

Bij de chroom-bevattende implantaten is er altijd sprake van een gecombineerde blootstelling aan verschillende metalen en nooit alleen aan chroom. Voor de implantaten waarvoor onderzoek is gedaan naar nadelige gezondheidseffecten (Tabel 1) gaat het vaak om kobalt voor

gewrichtsimplantaten en nikkel voor beugels. Kobalt en nikkel zijn net als chroom metalen die metaalallergie kunnen veroorzaken [69, 70]. In een recente studie is een risico-baten analyse uitgevoerd voor het gebruik van kobalt-bevattende materialen in medische hulpmiddelen. Hierbij is geconcludeerd dat blootstelling aan kobalt uit implantaten via klinisch relevante blootstellingsroutes geen risico op kanker of reproductietoxiciteit geeft. Daarnaast zijn de risico's op andere nadelige gezondheidseffecten die aan verhoogde kobalt concentraties gerelateerd zijn zeer klein wanneer de blootstelling via een implantaat verloopt [71]. Een dergelijke analyse is niet mogelijk voor chroom gezien het beperkt aantal studies en de grote onzekerheden binnen deze studies.

3.4.4 *Effecten van het implantaat*

Tabel 1 geeft een overzicht van de geïncludeerde studies waarin naar de nadelige gezondheidseffecten van chroom-houdende implantaten is gekeken. Naast een mogelijke rol voor metalen in het ontwikkelen van nadelige effecten, kunnen ook andere factoren een rol spelen. Zo kunnen fysieke materiaaleigenschappen prikkels geven aan het omliggende weefsel [72] waardoor lokale effecten kunnen ontstaan. Daarnaast gaat een deel van deze studies over MoM heupprothesen, waarvan bekend is dat er relatief veel chroom en kobalt, alsook metaaldebris uit vrijkomen. Deze implantaten worden sinds 2012 in Nederland niet meer gebruikt, omdat het vaker tot deze lokale klachten leidt in patiënten. Het is niet duidelijk wat de relevantie is van de bevindingen voor MoM heupprothesen ten opzichte van andere typen implantaten.

4 Conclusies

Vanwege de lacunes in beschikbare data kan geen uitspraak worden gedaan over de mate van lokale blootstelling aan chroom-6 uit implantaten. Systemische blootstelling aan chroom-6 is mogelijk bij MoM heupprotheses. Voor overige implantaten zijn de beschikbare data minder overtuigend, maar kan systemische blootstelling niet worden uitgesloten.

De beschikbare data over een verband tussen chroom-houdende implantaten en lokale effecten zijn niet eenduidig en overlappen met bekende weefselreacties na plaatsing van een implantaat. Een directe link met chroom-6 ontbreekt. De hoeveelheid literatuur over systemische effecten is beperkt. Er zijn enkele aanwijzingen voor een verhoogd risico op metaalallergie. Echter, dit komt zelden voor en leidt meestal niet tot ernstige klachten. Voor overige systemische effecten zijn geen of onvoldoende aanwijzingen gevonden.

Concluderend stellen we dat de huidige wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen geeft voor ernstige gezondheidseffecten door chroom-6 uit een medisch implantaat.

5 Dankwoord

De auteurs willen hier graag hun dank uitspreken naar dr. Edwin Ongkosuwito die wij hebben gesproken over orthodontische producten zoals beschreven in dit briefrapport.

6 Referenties

1. Europese Unie, *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC*. 2017.
2. Evans, J.T., et al., *How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up*. *The Lancet*, 2019. **393**(10172): p. 647-654.
3. Raikar, S., et al., *Factors affecting the survival rate of dental implants: A retrospective study*. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 2017. **7**(6): p. 351-355.
4. Nelson, J.A., et al., *Long-term Patient-reported Outcomes Following Postmastectomy Breast Reconstruction: An 8-year Examination of 3268 Patients*. *Annals of Surgery*, 2019. **270**(3).
5. FDA. *Implants and Prosthetics*. 2019 [geciteerd 2021 Nov 29]; Beschikbaar via: <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/implants-and-prosthetics0>.
6. Gotman, I., *Characteristics of metals used in implants*. *J Endourol*, 1997. **11**(6): p. 383-9.
7. Hessel, E.V.S., et al., *Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdtkanker bij de POMS locaties 2020*, RIVM. **2020-0019**
8. Wijnhoven, S.W.P., et al., *Blootstelling van consumenten aan chroom-6*. 2019. RIVM **2019-0035**
9. FDA, *Biological Responses to Metal Implants*. 2019.
10. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, *Factsheet Landelijk Implantatenregister voor zorgverleners en -aanbieders*. 2018: Den Haag.
11. Europese Commissie, DG Health and Consumer, *Medical Devices: Guidance document - Classification of medical devices in 2. 4/1 Rev. 9*. 2010.
12. Eiselstein, L.E., D.M. Proctor, and T.C. Flowers, *Trivalent and Hexavalent Chromium Issues in Medical Implants*. *Materials Science Forum*, 2007. **539-543**: p. 698-703.
13. ASTM, *Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)*, in *Book of Standards*. 2018, ASTM: West Conshohocken, PA, USA.
14. Manam, N.S., et al., *Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review*. *Journal of Alloys and Compounds*, 2017. **701**: p. 698-715.
15. Asri, R.I.M., et al., *Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review*. *Materials Science and Engineering: C*, 2017. **77**: p. 1261-1274.
16. Manivasagam, G., D. Dhinasekaran, and A. Rajamanickam, *Biomedical Implants: Corrosion and its Prevention - A Review*. *Recent Patents on Corrosion Science*, 2010. **2**: p. 40-54.

17. LROI. *Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten 2021*. [geciteerd 2022 Mar 03]; Beschikbaar via: <https://www.lroi-report.nl/>.
18. Al-Rabab'ah, M., et al., *Use of High Performance Polymers as Dental Implant Abutments and Frameworks: A Case Series Report*. *Journal of Prosthodontics*, 2019. **28**(4): p. 365-372.
19. van Drongelen, A.W., et al., *Analysis of complaints in the Netherlands on Essure®. Health problems following a non-surgical sterilization procedure for women*, 2016. RIVM **2016-0061**.
20. College voor Zorgverzekeringen, *Metal on metal heup resurfacing arthroplastiek (MoM-heupprothese)*. 2007, Zorginstituut Nederland.
21. Mortimer, C.E., *Chemistry: A Conceptual Approach*. 3rd edition ed. 1975, New York: D. Van Nostrand Company.
22. Pechancová, R., et al., *Study of chromium species release from metal implants in blood and joint effusion: Utilization of HPLC-ICP-MS*. *Talanta*, 2018. **185**: p. 370-377.
23. Gibon, E., et al., *The biological response to orthopaedic implants for joint replacement: Part I: Metals*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017. **105**(7): p. 2162-2173.
24. Unceta, N., et al., *Chromium speciation in solid matrices and regulation: a review*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010. **397**(3): p. 1097-1111.
25. Eltit, F., et al., *Adverse reactions to metal on polyethylene implants: Highly destructive lesions related to elevated concentration of cobalt and chromium in synovial fluid*. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 2017. **105**(7): p. 1876-1886.
26. Hallab, N.J., et al., *Asymptomatic prospective and retrospective cohorts with metal-on-metal hip arthroplasty indicate acquired lymphocyte reactivity varies with metal ion levels on a group basis*. *Journal of Orthopaedic Research*, 2013. **31**(2): p. 173-182.
27. Beraudi, A., et al., *Metal ion release: Also a concern for ceramic-on-ceramic couplings?* *HIP International*, 2014. **24**(4): p. 321-326.
28. Engh Jr, C.A., et al., *2008 John Charnley award: Metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty: A randomized trial*. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2009. **467**(1): p. 101-111.
29. MacDonald, S.J., et al., *Metal-on-metal versus polyethylene in hip arthroplasty: A randomized clinical trial*. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003(406): p. 282-296.
30. Mazoochian, F., et al., *Levels of Cr, Co, Ni and Mo in erythrocytes, serum and urine after hip resurfacing arthroplasty*. *Acta Chirurgica Belgica*, 2013. **113**(2): p. 123-128.
31. Kortenkamp, A., D. Beyersmann, and P. O'Brien, *Uptake of chromium (III) complexes by erythrocytes*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 1987. **14**(1-2): p. 23-32.
32. Lewalter, J., et al., *Chromium bond detection in isolated erythrocytes: a new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium*. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1985. **55**(4): p. 305-318.

33. Devoy, J., et al., *Intra-erythrocyte chromium as an indicator of exposure to hexavalent chromium: An in vivo evaluation in intravenous administered rat*. Toxicology Letters, 2019. **314**: p. 133-141.
34. Devoy, J., et al., *Evaluation of chromium in red blood cells as an indicator of exposure to hexavalent chromium: An in vitro study*. Toxicology Letters, 2016. **255**: p. 63-70.
35. Reito, A., et al., *Diagnostic utility of joint fluid metal ion measurement for histopathological findings in metal-on-metal hip replacements*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2015. **16**(1).
36. Wang, Q., et al., *CoCrMo metal release in metal-on-highly crosslinked polyethylene hip implants*. Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials, 2020. **108**(4): p. 1213-1228.
37. Kiran, M., et al., *Blood Metal Ion Levels Have Limited Utility in the Surveillance of Asymptomatic Large-Head Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasties*. Journal of Arthroplasty, 2017. **32**(12): p. 3685-3688.
38. Matharu, G.S., et al., *Blood metal ion thresholds to identify patients with metal-on-metal hip implants at risk of adverse reactions to metal debris: An external multicenter validation study of birmingham hip resurfacing and corail-pinnacle implants*. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume, 2017. **99**(18): p. 1532-1539.
39. Ridon, P.E., et al., *Long-term comparative study of large-diameter metal-on-metal bearings: Resurfacing versus total arthroplasty with large-diameter Durom™ bearing*. Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research, 2019. **105**(5): p. 943-948.
40. Laitinen, M., et al., *High blood metal ion levels in 19 of 22 patients with metal-on-metal hinge knee replacements: A cause for concern*. Acta Orthopaedica, 2017. **88**(3): p. 269-274.
41. Reiner, T., et al., *Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients following small diameter metal-on-metal total hip replacement at long-term follow-up*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(9): p. 1-14.
42. Goderecci, R., et al., *Ultrasound-based decision making following metal-on-metal hip arthroplasty*. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2020. **11**(1): p. 79-84.
43. Fehring, T.K., et al., *Cobalt to Chromium Ratio is Not a Key Marker for Adverse Local Tissue Reaction (ALTR) in Metal on Metal Hips*. Journal of Arthroplasty, 2015. **30**(9): p. 107-109.
44. Langton, D.J., et al., *Is the synovial fluid cobalt-To-chromium ratio related to the serum partitioning of metal debris following metal-on-metal hip arthroplasty?* Bone and Joint Research, 2019. **8**(3): p. 146-155.
45. Langton, D.J., et al., *Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesions are related to changes in metal ion handling in the joint capsules of metal-on-metal hip arthroplasties*. Bone and Joint Research, 2018. **7**(6): p. 388-396.

46. Hjorth, M.H., et al., *The correlation between activity level, serum-ion concentrations and pseudotumours in patients with metal-on-metal hip articulations and metal-on-polyethylene total hip articulations*. Journal of Orthopaedic Translation, 2019. **18**: p. 74-83.
47. Smeekes, C., et al., *Large fixed-size metal-on-metal total hip arthroplasty: higher serum metal ion levels in patients with pain*. International Orthopaedics, 2015. **39**(4): p. 631-638.
48. Smolders, J.M., et al., *Metal ion levels and functional results after either resurfacing hip arthroplasty or conventional metal-on-metal hip arthroplasty*. Acta orthopaedica, 2011. **82**(5): p. 559-566.
49. Amini, F., et al., *Effects of fixed orthodontic treatment on nickel and chromium levels in gingival crevicular fluid as a novel systemic biomarker of trace elements: A longitudinal study*. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 2016. **149**(5): p. 666-672.
50. Bhasin, V., et al., *Assessment of Changes in Nickel and Chromium Levels in the Gingival Crevicular Fluid during Fixed Orthodontic Treatment*. The journal of contemporary dental practice, 2017. **18**(8): p. 675-678.
51. Catinon, M., et al., *Identification of inorganic particles resulting from degradation of ESSURE® implants: Study of 10 cases*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2020. **250**: p. 162-170.
52. Prentice, J.R., et al., *Metal-on-Metal Hip Prostheses and Systemic Health: A Cross-Sectional Association Study 8 Years after Implantation*. PLoS ONE, 2013. **8**(6).
53. Van Der Straeten, C., et al., *Metal ion levels from well-functioning birmingham hip resurfacings decline significantly at ten years*. Bone and Joint Journal, 2013. **95 B**(10): p. 1332-1338.
54. Krecisz, B., M. Kieć-Świerczyńska, and D. Chomiczewska-Skóra, *Allergy to orthopedic metal implants - a prospective study*. International journal of occupational medicine and environmental health, 2012. **25**(4): p. 463-469.
55. Münch, H.J., et al., *The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision*. Acta Orthopaedica, 2015. **86**(3): p. 378-383.
56. Niki, Y., et al., *Screening for symptomatic metal sensitivity: A prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty*. Biomaterials, 2005. **26**(9): p. 1019-1026.
57. Briggs, T.W.R., et al., *Metal-on-polyethylene versus metal-on-metal bearing surfaces in total hip arthroplasty: A prospective randomised study investigating metal ion levels and chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes*. Bone and Joint Journal, 2015. **97-B**(9): p. 1183-1191.
58. Lodge, F., et al., *Prevalence of subclinical cardiac abnormalities in patients with metal-on-metal hip replacements*. International Journal of Cardiology, 2018. **271**: p. 274-280.

59. Chen, S.Y., et al., *Metal ion concentrations and semen quality in patients undergoing hip arthroplasty: A prospective comparison between metal-on-metal and metal-on-polyethylene implants*. Journal of Orthopaedic Research, 2016. **34**(3): p. 544-551.
60. Inspectie voor de Gezondheidszorg, *Metaal-op-metaal-heupimplantaten. De keten voor de kwaliteitsborging van medische hulpmiddelen moet beter functioneren*. 2013.
61. Dijkman, M.A., et al., *Kobaltvergiftiging door metaal-op-metaalheupprothese*. Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde, 2012. **156**: p. A4983.
62. Walker, T., et al., *Unicondylar knee arthroplasty using cobalt-chromium implants in patients with self-reported cutaneous metal hypersensitivity*. Bone and Joint Journal, 2019. **101-B**(2): p. 227-232.
63. Kovochich, M., et al., *Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal-on-metal hip implants: a state-of-the-art review*. Critical Reviews in Toxicology, 2018. **48**(10): p. 839-887.
64. Akil, S., et al., *Metal hypersensitivity in total hip and knee arthroplasty: Current concepts*. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2018. **9**(1): p. 3-6.
65. Pacheco, K.A., *Allergy to Surgical Implants*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2019. **56**(1): p. 72-85.
66. Kimber, I. and D.A. Basketter, *Allergic Sensitization to Nickel and Implanted Metal Devices: A Perspective*. Dermatitis, 9000.
67. WHO, Sexual and Reproductive Health and Research Team, *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 6th edition*. 2021.
68. Heringa, M.B. and P. Jansen, *Achtergrondinformatie over chroom-6: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam*. 2018.
69. Thomas, P. and B. Summer, *Implant allergy*. Allergologie select, 2017. **1**(1): p. 59-64.
70. de Graaf, N.P.J. and T. Rustemeyer, *Allergische reacties op prothesen en implantaten*. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, 2018. **28**(2).
71. Eichenbaum, G., et al., *An integrated benefit-risk assessment of cobalt-containing alloys used in medical devices: Implications for regulatory requirements in the European Union*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2021. **125**: p. 105004.
72. Zhu, G., G. Wang, and J.J. Li, *Advances in implant surface modifications to improve osseointegration*. Materials Advances, 2021. **2**(21): p. 6901-6927.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag