

Hilbers-Modderman ESM, Kusters RGCM, Verheij RA, Geertsma RE. Point-of-care testing in primary care in the Netherlands: Management of patient safety related aspects. RIVM Rapport 360121001, 2012.

Summary

Albersen A, Mohrmann K, Souverijn JHM. Quality control of the Afinion C-reactive protein (CRP) point of care test in a primary care setting. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014; 39: 25-28

Dutch general practitioners (GP) use the CRP point of care test (POCT) to differentiate mild lower respiratory tract infection from pneumonia in moderately sick adults. In the latter antibiotics will be prescribed as mentioned by the Dutch practice

guideline "acute cough". Our laboratory provides eighty GP's with CRP POCT (Afinion). Recently, discrepancies were found between the Afinion and our laboratory CRP assay in our monthly comparison using patient sera. This was not observed in the weekly internal quality controls with control levels from the manufacturer. We set-up a laboratory controlled study whereby the Afinion, with two different lot numbers of cartridges, was compared with the UniceL- and the Cobas CRP assays. The Afinion showed a lot number dependent positive bias compared to the UniceL- and Cobas CRP assays which can be up to 17.9% and could possibly lead to unjust use of antibiotics. Above results demonstrate the necessity for external quality assessment for CRP POCT assays in Dutch primary health care.

Key words: CRP, POCT, Afinion, Primary Care

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2014; 39: 28-30

Een bloeddonor met MoM-heupprothesen

J. JELSMA¹, H. KLEINVELD² en I. HEYLIERS³

Sinds 2004-2005 worden metaal op metaal (MoM) heupprothesen geplaatst in de Nederlandse ziekenhuizen. Deze techniek kan worden toegepast in zogenaamde resurfacing heupprothesen, maar ook in heupprothesen met een conventionele steel en een grote metalen kop (LHMoM - Large Head MoM). Beide type prothesen zijn sinds 2011 in opspraak (1). Onderzoek toont aan dat vrijgekomen metaalpartikels een lokale en in sommige gevallen systemische reactie kunnen veroorzaken. Op den duur kan dit leiden tot osteolyse en loslating van een of beide componenten van de prothese (2). In het bloed kunnen verhoogde, en soms toxische, concentraties kobalt en chroom worden gevonden. Hier wordt een casus gepresenteerd waarin plaatsing van resurfacing heupprothesen gecompliceerd wordt door een collumfractuur waarvoor revisie naar een LHMoM-prothese plaatsvond. De patiënt in kwestie is een bloed- en plasmadonor met verhoogde kobalt- en chroomwaarden in het bloed.

Casus

Patiënt (M, 1945) presenteert zich op de polikliniek orthopaëdie met pijn in de lies, startpijn, ochtendstijfheid en bewegingsbeperking - rechts meer dan links - met een beperkte loopafstand. Een röntgenfoto van bekken en heup toont arthrosekenmerken van het heupgewricht beiderzijds: versmalde gewrichtsspleet, sclerose en osteofytvorming. Er wordt besloten tot het plaatsen van een resurfacing heupprothese rechts, enkele maanden later gevolgd door links. Een maand

na de laatste operatie ontstaat er in toenemende mate een hevige pijn aan de linker heup. Röntgenfoto toont een mediale collumfractuur links met dislocatie waarvoor een revisie naar een LHMoM-Heupprothese plaats vindt. De revalidatie verloopt ongecompliceerd. Vijf probleemloze jaren later wordt laboratoriumonderzoek naar de metaalconcentraties uitgevoerd en toont (referentiewaarden tussen haakjes): kobalt 127 nmol/l (0-20 nmol/l) en chroom 204 nmol/l (0-40 nmol/l). Een Metal Artefact Reduction Sequences (MARS)-MRI toont geen aanwijzingen voor pseudotumoren. Patiënt geeft bij dit bezoek aan bloeddonor te zijn.

Beschouwing

Midden jaren '90 werd de tweede generatie MoM-resurfacing prothese geïntroduceerd als de prothese die kon worden geplaatst terwijl het collum femoris grotendeels intact blijft. Zo zou bij een revisie slechts een 'primaire' osteotomie nodig zijn. Bovendien zou een vloeistoflaagje tussen de metaal oppervlakken ervoor zorgen dat de wrijving vrijwel nihil is. Door de grote diameter van de kop is het risico op luxaties van de prothese lager: 0-1,8%. Er bleek echter een hoog percentage complicaties te bestaan. Een hiervan, een collumfractuur, heeft een incidentie van 0,4-6,0% (3). Een andere belangrijke complicatie is het vrijkomen van metaalpartikels. Op de metaalpartikels bleek een heftige lokale weefselreactie ('aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion' (ALVAL) te kunnen ontstaan (2-4). Er lijkt een relatie te bestaan met de positie en grootte van de kom.1 Revisiepercentages na 5 jaar variëren van 3,5% tot 10,9% (3). Indien een resurfacing prothese wordt gereviseerd kan ervoor gekozen worden de cup te laten zitten en een heup te

Semi-arts Orthopaëdie¹, Klinisch Chemicus², Orthopaëdisch Chirurg³ allen te Atrium Medisch Centrum, Heerlen

E-mail: jetsejelsma@gmail.com

plaatsen met een grote metalen kop (LHMoM). Ook bij dit type heupprothesen komen door wrijving van de grote metalen vlakken metaalpartikels vrij die een lokale reactie kunnen veroorzaken. Bij een erg hoog percentage van de prothesen, 40%, wordt binnen 5 jaar een lokale weefselreacties waargenomen. Deze reactie kan catastrofaal destructief zijn en leiden tot loslating van cup en/of steel. Dit leidt onder andere tot onaanvaardbaar hoge revisiecijfers (1).

Advies

De Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) heeft geadviseerd om geen MoM prothesen meer te plaatsen als standaard behandeling. Patiënten met een MoM prothese worden op advies jaarlijks gecontroleerd. Kobalt- en chroomwaarden in het bloed moeten worden bepaald en röntgencontrole dient plaats te vinden. Met aanvullend onderzoek (Metal Artefact Reduction Sequences (MARS)-MRI) wordt onderzocht of er sprake is van ALVAL. In het geval dat revisie van de prothese geïndiceerd is, wordt geadviseerd om zowel het femorale als het acetabulaire component te vervangen. Histologisch onderzoek van de wekedelen zwelling wordt aangeraden (1).

Kobalt, chroom en donoren

De MoM prothesen bestaan voor het grootste deel uit kobalt en chroom (5). Chroom komt voornamelijk voor in de stabiele trivalente vorm (III) die essentieel is voor een normale glucose tolerantie en metabolisme, en in de sterk oxiderende, hexavalente vorm (VI). De toxiciteit van de trivalente vorm is laag. Dit in tegenstelling tot de hexavalente vorm. Deze is irriterend voor de huid en slijmvlies, soms zelfs sterk bijtend. Personen die werken met de hexavalente vorm van chroom hebben een verhoogd risico op longkanker, terwijl dit niet zo is bij personen die werkzaam zijn met de trivalente vorm. Het in de standaard voeding aanwezige hexavalent chroom wordt in de maag gereduceerd tot de trivalente vorm. In het bloed bindt de trivalente vorm aan transferrine en verspreidt het door het hele lichaam, slechts kleine hoeveelheden trivalent chroom penetreert de erythrocyten. De hexavalente vorm daarentegen bindt snel aan de β -keten van hemoglobine en wordt aldaar tot de trivalente vorm omgezet. Eliminatie van chroom verloopt voor het grootste deel via de nieren. Binnen 8 uren is 60% van het chroom geëlimineerd. De chroom concentraties in plasma reflecteert de recente blootstelling aan zowel de trivalente als hexavalente vorm. Intracellulaire chroom concentraties weerspiegelen de concentraties hexavalent chroom, omdat deze vorm de erythrocyt penetreert (5, 6). De chroom partikels die vrijkomen bij MoM prothesen blijkt uit recent onderzoek van de trivalente vorm te zijn, hexavalent chroom werd niet gevonden (7). In de normale situatie stimuleert kobalt (Co^{2+}) de productie van erythropoëtine en verhoogd het de erythropoëse. Het is een essentiële micronutriënt in de formatie van vitamine B12 (hydroxocobalamine) (8). De concentraties kobalt stijgen postoperatief gemiddeld met een factor 5-10. Het duurt gemiddeld een jaar voordat er een stabiele kobaltconcentratie in het bloed wordt bereikt (9). De klaring uit de circulatie is goed:

80-90% is binnen enkele dagen geabsorbeerd, de rest kan tot enkele jaren later uitgescheiden worden (10). Van de metalen die vrijkomen is kobalt klinisch gezien het belangrijkste. De toxische grens van kobalt is gesteld op 100 nmol/l. Bijna 5% van de patiënten met een MoM-prothese heeft een kobalt concentratie van >400 nmol/l (11). Overschrijden van de toxische grens van kobalt kan resulteren in systemische klachten passend bij hypothyreoïdie, cardiomyopathie en neuropathie (8, 9). Ernstige toxiciteit is gemeld bij een kobaltconcentratie >1200 nmol/l, mogelijk gepaard gaande met gestoorde nierfuncties (11). In de kliniek zijn in incidentele gevallen waarden gemeten tot wel 2000 nmol/l. Het mechanisme van toxiciteit is niet exact bekend: inhibitie van enkele cruciale enzymen, bijvoorbeeld in de celademhaling, door de hoge affiniteit voor sulfhydryl-groepen zou een rol spelen. Ook het feit dat kobalt een Ca^{2+} -kanaal antagonist is, de binnenkomst van Ca^{2+} en Ca^{2+} -signalering remt en de competitie aangaat voor de binding van intracellulaire Ca^{2+} -bindende eiwitten lijkt mee te spelen. Door Fenton-achtige reacties met oxidatieve stress tot gevolg ontstaat oxidatieve schade aan DNA, eiwitten en lipiden. Kobalt ionen zijn cytotoxisch en induceren apoptose, in hoge concentraties leidt dit zelfs tot necrose met een inflammatoire respons (8).

De beschreven patiënt is een bloed- en plasmadonor. De verdeling van kobalt tussen bloed en plasma is 1:1 (12). Kobalt bindt in het serum aan albumine, de vrije fractie wordt geschat op 5-12%. De opname van kobalt is praktisch irreversibel omdat de Ca-pomp geen kobalt uitscheidt. Kobalt bindt aan het globine deel van hemoglobine, dit is aanvankelijk onomkeerbaar maar naar verloop van tijd wordt de binding sterker. Wellicht door oxidatie van Co^{2+} tot Co^{3+} (8, 13). Het gebonden kobalt wordt uitgescheiden aan het einde van de levensduur van de erythrocyt, dus na circa 120 dagen. Slechts 1% van de kobaltconcentratie is vrij in het cytosol (8). Voor donoren met sterk verhoogde kobaltconcentraties - als gevolg van MoM prothesen - is het echter gewoon mogelijk om bloed en/of plasma te blijven doneren. Eventuele hoge concentraties kobalt in gedoneerd bloed en/of plasma zijn voor de ontvanger ongevaarlijk. Kobalt kent een groot verdelingsvolume van >30 l, door onder andere stapeling in de lever en nieren (8). Gedoneerd bloed en/of plasma met verhoogde kobaltconcentraties wordt gezien de voorgaande gegevens door de ontvanger snel met een factor 50-100 verdund. Daarbij speelt mee dat kobalt snel wordt uitgescheiden door de nieren: meer dan de helft van het kobalt is binnen 48 uur uitgescheiden (12). Op basis van bovenstaande overwegingen is door Sanquin besloten dat het hebben van een MoM-prothese geen reden is om de donor uit te sluiten voor donatie, dan wel die donatie niet geschikt te achten voor directe transfusie (dr. W. de Kort, directeur Donorzaken Sanquin, persoonlijke communicatie).

Conclusie

MoM-heupprothesen zijn de laatste jaren veelbesproken. Zowel de resurfacing prothesen, als de totale heup prothesen kunnen metaalpartikels tot gevolg hebben

die een lokale en systemische reactie kunnen veroorzaken. De vorming van pseudotumoren en loslating van de prothese kan het gevolg zijn. Tevens kunnen verhoogde kobalt- en chroomconcentraties gevonden worden in het bloed. Kobalt is klinisch gezien het belangrijkste. Er is echter geen contra-indicatie voor het doneren van bloed en/of plasma.

Referenties

1. Nederlandse Orthopaedie Vereniging. Het gebruik van metaal-op-metaal heupprothese: Aangescherpt advies aan de NOV leden, 17 januari 2012, <http://www.orthopeden.org/vereniging/nieuws/nieuws/het-gebruik-van-metaal-op-metaal-heupprothese-aangescherpt-advies-aan-de-nov-leden?>
2. Verhaar JAN. De harde les van metaal-op-metaalheupprothesen, *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012; 156: A5564.
3. Schmitz WJL, Veth PH, Schreurs B. De resurfacing heupprothese bij patiënten jonger dan 55 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011; 155: A3186.
4. Watters TS, Cardona DM, Menon KS, Vinson EN, Bolognesi MP, Dodd LG. Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion - A clinicopathologic review of an underrecognized cause of prosthetic failure, *Am J Clin Path*. 2010; 134: 886-893.
5. Afolaranmi GA, Tetley J, Meek RMD, Grant MH. Release of chromium from orthopaedic arthroplasties. *Open Orthopaedics J*. 2008; 2: 10-18.
6. Barceloux DG. Chromium. *Clin Toxicol*. 1999; 37(2): 173-194.
7. Hart AJ, Quinn PD, Sampson B, Sandison A, Atkinson KD, Skinner JA, Powell JJ, Mosselmans JFW. The chemical form of metallic debris in tissues surrounding metal-on-metal hips with unexplained failure. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6: 4439-4446.
8. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology - A brief update. *Sc Total Environ*. 2012; 432: 210-215.
9. Dijkman MA, de Vries I, Mulder-Spijkerbroer H, Meulenbelt J. Kobaltvergiftiging door metaal-op-metaalheupprothese. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012; 156: A4983.
10. Keegan GM, Learmonth ID, Case CP. A systematic comparison of the actual, potential, and theoretical health effects of cobalt and chromium exposures from industry and surgical implants. *Crit Rev Toxicol*. 2008; 38: 645-674.
11. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: neurological and cardiac manifestations in two patients with metal-on-metal arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 2847-2851.
12. Newton AW, Ranganath L, Armstrong C, Peter V, Roberts NB. Differential distribution of cobalt, chromium, and nickel between whole blood, plasma and urine in patients after metal-on-metal (MoM) hip arthroplasty. *J Orthop Res*. 2012; 30: 1640-1646.
13. Simonsen LO, Brown AM, Harbak H, Kristensen BI, Bennekou P. Cobalt uptake and binding in human red blood cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011; 46: 266-276.

Summary

Jelsma J, Kleinveld H, Heyligers I. A blood donor with MoM-hip prosthesis. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2014; 39: 28-30.

We present a case of a 68 year old man with a medical history of a resurfacing metal on metal (MoM) hip prosthesis on the left side and a revision large head MoM total hip prosthesis on the right side. The patient is known with high concentrations of cobalt and chromium in the blood. No signs of pseudotumor formation due to the MoM-prosthesis were found on MRI. The patient is a blood donor. We provide a short overview of the MoM-prosthesis and the metal ions which enter the circulation, the advice given by the Dutch Orthopaedics Association according to MoM-prosthesis and the official statement given by Sanquin bloodbank why blood donation with high concentrations of cobalt and chromium in the blood due to MoM-prosthesis is harmless.