

VDDI – Statement

Cobalt in Dentallegierungen

Inhalt

Gesetzliche, regulatorische und normative Betrachtung von Cobalt in Dentallegierungen.....	2
Verwendung von Cobalt als Legierungsbestandteil.....	3
Verwendung von Cobalt-Chrom-Legierungen in der Zahnheilkunde.....	4
Substitutionsmöglichkeiten für Cobalt in Dentallegierungen.....	5
Substitution von Cobalt in der Legierung selber.....	5
Substitution bei klinischen Indikationen für dentale Cobalt Chrom-Legierungen durch andere Werkstoffe.....	6
Cobaltaufnahme.....	9
Cobaltaufnahme durch Nahrung.....	10
Cobaltaufnahme durch Korrosion.....	10
Cobaltaufnahme durch Abrieb.....	14
Cobaltaufnahme durch Stäube.....	15
Worst case Betrachtung der Cobaltaufnahme eines Patienten mit prothetischer Versorgung.....	16
Expositionsabschätzung dentale Cobalt Chrom Legierungen vs. abgeleiteter TDI.....	18
Zusammenfassende Betrachtung der Cobaltaufnahme.....	19
Bewertung von Cobalt in Dentallegierungen.....	20
Schlussfolgerung.....	21
Literatur.....	23
Anhang 1 Berechnungen.....	26

Gesetzliche, regulatorische und normative Betrachtung von Cobalt in Dentallegierungen

Cobalt ist nach der europäischen Chemikalienverordnung REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals) in der EU registriert. Gemäß der CLP (Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures) Verordnung (ATP 14) gilt für Cobalt die harmonisierte Einstufung als mutagen cat. 2, carcinogen cat. 1B, reproduktionstoxisch cat. 1B.

Gemäß Anhang I (Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen), Kapitel II (Anforderung an Auslegung und Herstellung), 10.4 folgende (MDR und „Guidance Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks SCHEER GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties) dürfen sog. CMR Stoffe cat. 1A/B in Medizinprodukten nur unter folgenden Voraussetzungen eingesetzt werden:

„10.4. Substances

10.4.1. Design and manufacture of devices

Devices shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as possible the risks posed by substances or particles, including wear debris, degradation products and processing residues, that may be released from the device.

Devices, or those parts thereof or those materials used therein that:

- are invasive and come into direct contact with the human body,

(...)

shall only contain the following substances in a concentration that is above 0,1 % weight by weight (w/w) where justified pursuant to Section 10.4.2:

substances which are carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction ('CMR'), of category 1A or 1B, in accordance with Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council,

(...)

10.4.2. Justification regarding the presence of CMR and/or endocrine-disrupting substances

The justification for the presence of such substances shall be based upon:

- (a) an analysis and estimation of potential patient or user exposure to the substance;

(b) an analysis of possible alternative substances, materials or designs, including, where available, information about independent research, peer-reviewed studies, scientific opinions from relevant scientific committees and an analysis of the availability of such alternatives;

(c) argumentation as to why possible substance and/ or material substitutes, if available, or design changes, if feasible, are inappropriate in relation to maintaining the functionality, performance and the benefit-risk ratios of the product; including taking into account if the intended use of such devices includes treatment of children or treatment of pregnant or breastfeeding women or treatment of other patient groups considered particularly vulnerable to such substances and/or materials; and

(d) where applicable and available, the latest relevant scientific committee guidelines in accordance with Sections 10.4.3. and 10.4.4.

10.4.3. Guidelines of phthalates

For the purposes of Section 10.4., the Commission shall, as soon as possible and by 26 May 2018, provide the relevant scientific committee with a mandate to prepare guidelines that shall be ready before 26 May 2020. The mandate for the committee shall encompass at least a benefit-risk assessment of the presence of phthalates which belong to either of the groups of substances referred to in points (a) and (b) of Section 10.4.1. The benefit-risk assessment shall take into account the intended purpose and context of the use of the device, as well as any available alternative substances and alternative materials, designs or medical treatments. When deemed appropriate on the basis of the latest scientific evidence, but at least every five years, the guidelines shall be updated.

Als Metall enthalten Cobalt-Chrom-Legierungen keine organischen Stoffe, deshalb kommt der Absatz 10.4.3. nicht zur Anwendung.

Zitat MDR fortgesetzt: "10.4.4. Guidelines on other CMR and endocrine-disrupting substances

Subsequently, the Commission shall mandate the relevant scientific committee to prepare guidelines as referred to in Section 10.4.3. also for other substances referred to in points (a) and (b) of Section 10.4.1., where appropriate.

Im Folgenden wird gemäß SCHEER Guidance begründet, warum der Einsatz von Cobalt als Legierungselement in Legierungen für dentale Zweckbestimmungen / Indikationen gerechtfertigt ist und das Nutzen-Risiko-Profil als positiv angesehen wird.

Verwendung von Cobalt als Legierungsbestandteil

Cobalt wird in dentalen Medizinprodukten als Legierungsbestandteil eingesetzt. Dabei werden Konzentrationen von 30 % bis 70 % verwendet. Typischerweise liegen die Cobaltkonzentrationen in Dentallegierungen im Bereich zwischen 55 % und 65 %. In sehr seltenen Fällen kann Cobalt ein Neben-Bestandteil von Edelmetall-Loten sein.

Cobalt wird in geringen Konzentrationen (< 0,1 wt%) auch als inertes Pigment (z. B. als Cobaltsilikat/-zirkonat) in Dentalkeramiken verwendet.

Folgende Produkt-Normen kommen daher zum Einsatz:

- Dentallegierungen: ISO 22674 [1]

- Dentallote: ISO 9333 [2]
- Laserschweißdrähte: ISO 28319 [3]
- Dentalkeramiken ISO 6872 [4]

Die Biokompatibilität von dentalen Cobalt-Basis-Legierungen wird grundsätzlich im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens als Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung gemäß ISO 10993-Serie und ISO 7405 [5] bewertet.

Verwendung von Cobalt-Chrom-Legierungen in der Zahnheilkunde

Cobalthaltige Legierungen sind in der Zahnheilkunde seit langem bekannt [6, 7] und gelten als bewährte Werkstoffgruppe [8]. Sie werden in zahntechnischen Laboratorien durch Gießen, Sintern, durch additive (SLM) oder durch subtraktive Verfahren (Fräsen) durch Zahntechniker zu Sonderanfertigungen als individueller Zahnersatz auf Verschreibung eines Zahnarztes verarbeitet. Eine Verblendung der Kronen- oder Brücken-Gerüste mit Keramiken oder Kunststoffen wird oftmals vorgenommen. Des Weiteren gibt es Lote und Laserschweißdrähte (Zulegematerial, Werkstoff für das Laserschweißen) auf Cobalt-Basis. Das Hartlöten oder Laserschweißen wird in der Zahntechnik verwendet, um Passungsschwierigkeiten zu überwinden oder um Reparaturen oder Erweiterungen bestehender prothetischer Zahnersatzarbeiten durchzuführen.

Die entsprechenden Cobalt-haltigen Legierungen können aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften für die Zweckbestimmung Zahnersatz mit folgenden Indikationen im Dentalbereich eingesetzt werden:

- Kronen (unverblendet oder mit Keramik oder Kunststoff verblendet)
- Brücken (unverblendet oder mit Keramik oder Kunststoff verblendet)
- Prothesengerüste (sog. Modellguss-Legierungen)
- Implantatprothetik (z. B. Abutments, Stege)
- Kieferorthopädie: Retainer, kieferorthopädische Apparaturen, Drähte
- Lote
- Laserschweißdrähte (Zulegewerkstoffe)

Der Cobaltgehalt in dentalen Cobalt-Basis-Legierungen kann zwischen 30 % und 70 % liegen. Meist liegt er zwischen 55 % und 65 % [6, 7, 9]. Cobalt gibt als Hauptbestandteil der Cobalt-Basis-Legierungen die wesentlichen mechanischen [10, 11] und chemischen [11]. Cobalt ist für die Festigkeit und Duktilität verantwortlich. Die Festigkeit und Duktilität wird besonders von großen Restaurationen, wie mehrgliedrige Brücken und Prothesengerüste, benötigt, um den auftretende Kaukräften widerstehen zu können.

Cobalt gibt als Hauptbestandteil den Elastizitätsmodul vor. Neben Nickel-Basis-Legierungen sind es nur Cobalt-Basis-Legierungen, die einen Elastizitätsmodul unter Beibehaltung hoher Duktilität von über 150 GPa erreichen [9] und somit die

Anforderung des Typ 5 gemäß ISO 22674 [1] erreichen und sogar deutlich übertreffen [9]. Der Elastizitätsmodul ist eine ausschlaggebende Größe zur Beurteilung von Brücken-, Prothesengerüsten, Stegen und Abutments. Je höher dieser Wert ist, desto vorteilhafter ist es [6, 7, 12, 13].

Die hohe Korrosionsresistenz von Dental-Legierungen auf Cobalt-Basis wird durch das Legieren mit Chrom und Molybdän erreicht, wobei Molybdän ganz oder teilweise durch Wolfram substituiert werden kann [12, 13].

Substitutionsmöglichkeiten für Cobalt in Dentallegierungen

Es können verschiedene Substitutionsmöglichkeiten für Cobalt in Dentallegierungen diskutiert werden. Folgende sind grundsätzlich denkbar:

1. Substitution von Cobalt in der Legierung selber
2. Substitution bei klinischen Indikationen für dentale Cobalt Chrom-Legierungen durch andere Werkstoffe

Substitution von Cobalt in der Legierung selber

Cobalt ist in den dentalen Cobalt Chrom-Legierungen als Hauptbestandteil für die hohe Korrosionsbeständigkeit (in Verbindung mit Chrom und Molybdän/Wolfram) und Festigkeit verantwortlich [6, 7]. Eine Alternative zu Cobalt-Chrom-Legierungen waren in der Vergangenheit Nickel-Chrom-Legierungen. Hier gibt es auch berylliumhaltige Legierungen mit reduziertem Chromgehalt. Beide Metalle werden wegen ihres erheblichen allergischen Potentials sehr kritisch betrachtet [1]. Nickel-Basis-Legierungen zeigen – besonders bei reduzierten Chromgehalten – höhere Korrosionsraten als Cobalt-Chrom-Legierungen [14]. Aufgrund des beobachteten allergenen Potentials ist Nickel nicht als Ersatz für Cobalt geeignet. In Dentalnormen wird Nickel zu den „gefährlichen Elementen“ gezählt [1].

Edelmetalllegierungen (EM-Legierungen) können Ionenabgabe in vergleichbarer aber auch in höherer Größenordnung aufweisen (Vergleich Tab. 1 mit [15, 16]). Auch sind die mechanischen Eigenschaften der EM-Legierungen niedriger, als die der Cobalt-Chrom-Legierungen [9].

Dazu kommen die hohen Edelmetallpreise, die eine generelle Akzeptanz stark reduzieren. So kostet z.B. bei Verwendung von 3 g für eine Krone nur die reine Edelmetalllegierung je nach Legierungszusammensetzung 120 € bis 210 € (Stand 2021, Grammpreise zwischen 40 € und 70 €) im Vergleich zu einer äquivalenten Krone aus Nichtedelmetall (Cobalt-Chrom-Legierung) mit reinem Materialpreis von ca. 1 € (bei Verwendung von 5 g zur Erlangung des gleichen Volumens der Krone

und einem Nichtedelmetallpreis von 200 €/kg, Stand 2021). Während die Erstattung von Cobalt-Chrom-Legierungen als Zahnersatz in Deutschland eine Kassenleistung ist, muss die hochgoldhaltige Legierung vom Patienten privat getragen werden.

Die Verwendung von elementarem Titan und Titan-Legierungen zur Herstellung von Dentalrestorationen ist bekannt. Allerdings sind diese Metalle hinsichtlich des Elastizitätsmoduls den Cobalt-Chrom-Legierungen deutlich unterlegen.

Daher kommen die aufgeführten Alternativen für Cobalt nicht in Frage. Andere Metalle wie Rhodium (Rh) oder Iridium (Ir) (mit Cobalt in derselben Gruppe) erreichen nicht die gewünschten Eigenschaften der Cobalt Chrom-Legierungen. Eisen und Kupfer (in der gleichen Periode wie Cobalt) als Hauptbestandteile in Dentallegierungen würden die Korrosion erhöhen.

Somit ist die Kombination von Cobalt mit Chrom eine der korrosionsbeständigen Kombinationsmöglichkeit im Vergleich zu anderen Metallkombinationen und eine Substitution von Cobalt durch ein anderes Metall würde in der Regel die Korrosion erhöhen. Eine erhöhte Korrosion würde eine höhere Belastung des Patienten mit Metallionen bedeuten, die durch den Einsatz von Cobalt-Chrom-Legierungen verringert werden kann. Dabei darf natürlich der Nutzen der geringeren Gesamtbelastung mit Metallionen nicht durch eine unverhältnismäßig toxischere Metallkomponente erfolgen. Auch sind Cobalt-Chrom-Legierungen die Legierungen, die die höchsten Anforderungen an die mechanischen Eigenschaften erfüllen.

Substitution bei klinischen Indikationen für dentale Cobalt Chrom-Legierungen durch andere Werkstoffe

In der folgenden Tabelle sind die möglichen klinischen Indikationen von dentalen Cobalt-Chrom-Legierungen in der ersten Spalte aufgezählt [13]. In den Spalten daneben sind die möglichen Alternativwerkstoffe mit jeweiligem Pro und Kontra aufgeführt.

Indikation	Alternative	Pro	Kontra
Kronen	Andere Metalle/Legierungen (Edelmetallhaltige Legierungen, Titan)	<ul style="list-style-type: none"> • Stand der Technik/lange Erfahrung im klinischen Bereich • Haltbarkeit • Ästhetik (Edelmetall, verblendbar) • Gusstechnisch zu verarbeiten (d. h. für jedes Labor), Ausnahme Titan und Titan-Legierungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten (Edelmetall)
	Keramik (Glaskeramik,	<ul style="list-style-type: none"> • Ästhetik • Biokompatibilität 	<ul style="list-style-type: none"> • Chipping • Kontraindiziert bei

	Zirkonoxid)	<ul style="list-style-type: none"> • Chairside Prozess (Zahnarzt) möglich (Kosten, Behandlungsdauer) • Minimalinvasiv (Zirkonoxid unverblendet) 	<p>Bruxismus (Glaskeramik)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht minimalinvasiv (Glaskeramik) • Kosten
	Kunststoff	<ul style="list-style-type: none"> • Ästhetik • Preis • Chairside Prozess möglich (Behandlungsdauer und Behandlungskosten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Haltbarkeit • Hohe Abrasion • Niedrige Festigkeit • Biokompatibilität (bei unzureichender Polymerisation) • Allergien bei Zahntechnikern
Brücken	Andere Metalle/Legierungen (Edelmetallhaltige Legierungen, Titan)	<ul style="list-style-type: none"> • Stand der Technik/lange Erfahrung • Haltbarkeit • Ästhetik (verblendbar) • Gusstechnisch zu verarbeiten (d. h. für jedes Labor), Ausnahme Titan und Titan-Legierungen • Kaum Indikations-einschränkungen bezüglich Spannweite und Zwischengliedern • Geschiebe etc. möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere mechanische Festigkeiten, • Kosten (EM-Legierungen) • Keramische Verblendung (Titan & Titan-Legierungen)
	Keramik (Zirkonoxid)	<ul style="list-style-type: none"> • Ästhetik 	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Indikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezüglich Material ○ Front-/Seitenzahnbereich ○ Zahl der Zwischenglieder ○ Geschiebe etc. nicht sinnvoll ○
	Kunststoff	<ul style="list-style-type: none"> • / 	<ul style="list-style-type: none"> • Bislang kein permanentes Material verfügbar/zugelassen
Modellguss-Prothesen (Gerüste)	Andere Metalle/Legierungen	<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere mechanische Festigkeiten (EM-Legierungen, Titan und Titan-Legierungen) <ul style="list-style-type: none"> • Höhere Kosten (EM-Legierungen)
	Keramik	<ul style="list-style-type: none"> • / 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Klammern möglich • Ungenügende Biegefestigkeit • Chipping, Brüche
	Kunststoff	<ul style="list-style-type: none"> • Preiswert • Ästhetik 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungenügende Festigkeiten, gemäß

			europäischer Lehrmeinung <ul style="list-style-type: none"> • Verfärbungen • Löslichkeit • Geschmackliche Irritationen
Kieferorthopädische Geräte/Apparaturen			
Clasps (Klammern), retainer und friction-pins.	Andere Metalle/Legierungen	<ul style="list-style-type: none"> • Festigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • /
	Keramik	<ul style="list-style-type: none"> • / 	<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Biegefestigkeit
	Kunststoff	<ul style="list-style-type: none"> • Ästhetik 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungenügende mechanische Eigenschaften
Drähte	Andere Metalle/Legierungen	<ul style="list-style-type: none"> • Duktilität • Festigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • /
	Keramik	<ul style="list-style-type: none"> • / 	<ul style="list-style-type: none"> • Technisch unmöglich
	Kunststoff	<ul style="list-style-type: none"> • / 	<ul style="list-style-type: none"> • Ungenügende mechanische Eigenschaften

Tab. 1 Mögliche Indikation und Substitutionsmöglichkeiten von Cobalt-Chromlegierungen.

Anhand der Tabelle 1 wird klar, dass für Cobalt-Chrom-Legierungen im Bereich Modellgussprothesen und Klammern aufgrund ihrer außergewöhnlichen mechanischen Eigenschaften (federhart, biegsam, Korrosionsbeständigkeit, Biegefestigkeit) keine Alternativmaterialien vorhanden sind.

Bei Brücken kommen als Alternative hochgoldhaltige Legierungen, Titan bzw. Titanlegierungen oder zirkondioxidbasierte Keramiken prinzipiell in Frage.

Hochgoldhaltige Legierungen zeigen neben den Kosten nicht die Festigkeiten wie die entsprechenden Cobalt-Chrom-Legierungen, dadurch müssen die Wandstärken und die Ausdehnungen der Verbinder stärker gestaltet werden. Dasselbe gilt für Titan und Titanlegierungen [13]. Bei den titanbasierten Werkstoffen kommt erschwerend hinzu, dass sich die keramische Verblendbarkeit für den Zahntechniker problematischer gestaltet [17, 18].

Aufgrund des erhöhten Platzbedarfs von Keramiken im Vergleich zu Metallgerüsten muss in der Regel mehr Zahnschmelze abgetragen werden, welches dem minimalinvasiven Ansatz entgegenwirkt und eine zusätzliche Belastung des Patienten darstellt. Eine tangentielle Präparation ist kontraindiziert. Zirkondioxide zeigen eine relativ hohe Festigkeit aber haben aufgrund ihrer Sprödigkeit eine geringere Versagenstoleranz (geringeren Weibull-Modul) als entsprechende Cobalt-Chrom-Legierungen. Deshalb sind bei Zirkondioxiden Spannweiten mit mehr als zwei Zwischenglieder kontraindiziert [19]. Des Weiteren sind Zirkondioxide auch teilweise bei Vorliegen von Bruxismus kontraindiziert, insbesondere, wenn sie mit glasartigen Verblendkeramiken beschichtet werden. Hier muss der behandelnde Zahnarzt entscheiden, welche Restauration aufgrund der klinischen Randbedingungen eingesetzt werden soll bzw. für den Patienten optimal ist.

Bei der Indikation Einzelkrone gibt es schon seit einem Jahrzehnt Alternativmaterialien für Cobalt-Chrom-Kronen sind und sogar monolithisch eine

hohe Ästhetik zeigen (Glaskeramiken, transluzente Zirkondioxide basierend auf 5Y-TZP oder 4Y-TZP Zirkondioxiden). Bei der Einzelkrone spielt die Festigkeit eine untergeordnete Rolle. Weitere Alternativen sind hier auch verblendete edelmetallhaltige Legierungen.

Im Allgemeinen müssen dentale Legierungen, wenn sie auch ästhetischen Aspekten gerecht werden sollen, mit transluzenten Glaskeramiken beschichtet werden, insbesondere die dunkelfarbigen Cobalt-Chrom-Legierungen. Dieser Schichtaufbau erfolgt mit Hilfe mehrere Ofenbrände, damit eine natürliche Zahnoptik bzw. Ästhetik erreicht werden kann. Diese Glaskeramiken sind verschieden eingefärbt und werden schichtweise aufgetragen. Zuerst wird eine dünne Schicht (50 µm bis 100 µm) eines opaken Glases (sogenannter Opaker) aufgebrannt, um die dunkle Farbe der gebildeten Oxide effizient abzudecken. Danach folgen transluzentere Schichten (0,3 mm bis 2,5 mm, sogenannte Dentin- und Schmelzmassen), um der Krone ein zahnähnliches Aussehen zu geben. Aufgrund der hohen Festigkeit von Cobalt-Chrom-Legierungen, können dünnere Wandstärken bei gleicher Festigkeit im Vergleich zu Edelmetalllegierungen oder Titan-Werkstoffen gewählt werden. Dies ist besonders bei eingeschränkten Platzverhältnissen vorteilhaft.

Die Verblendung mit schwerlöslichen Keramiken schützt das Cobalt-Chrom-Gerüst, den Kern der Restauration, vor Korrosion. Die maximale chemische Löslichkeit von Verblendkeramiken werden in der ISO 5873 und in der ISO 9693 mit 100 µg/cm² nach Essigsäureangriff bei 80 °C vorgegeben. Somit ist das entsprechende Cobalt Chrom-Gerüst vor Korrosion auf der oralen Seite geschützt. Durch die Abdeckung der Oberfläche des Gerüsts zur Mundhöhle durch eine inerte Verblendkeramik ist die Expositionsfläche des Gerüsts an der eine Korrosion stattfinden kann und somit eine Exposition des Patienten gegenüber Cobalt gegeben sein kann, deutlich verringert.

Cobaltaufnahme

Cobalt ist in der Natur ein relativ selten vorkommendes Metall [20]. Im technischen Bereich wird Cobalt als Legierungselement in Stählen und in Form von Cobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen („Stellite“) sowie in der Hartmetallproduktion in einem großen Maßstab verwendet. Auch in Form von Pigmenten tritt es häufig in der technischen Verwendung auf.

Im medizinischen Bereich werden Stellite-ähnliche Legierung in der Endoprothetik (z. B. für Hüftgelenke) verwendet. In der Dentaltechnik kommen Stellite-ähnliche Legierungen für die Modellgusstechnik zum Einsatz. Etwas modifizierte Stellite, meist mit Wolfram legiert, werden für die Herstellung von keramisch verblendbaren Kronen- und Brückengerüste verwendet.

Für den Menschen kommen verschiedene Quellen für Cobalt in Betracht, die im Folgenden aufgeführt und diskutiert werden sollen.

Cobaltaufnahme durch Nahrung

Cobalt wird vom Menschen im gewissen Umfang durch die Nahrung aufgenommen. Die aufgenommene Menge kann je nach Essgewohnheit und Wohnort starken Schwankungen unterliegen. Es sind in verschiedenen Nahrungsmitteln höchst unterschiedliche Cobaltkonzentrationen bestimmt worden [21]. Daher variieren die Angaben zur täglichen Cobaltaufnahme von verschiedenen Autoren z. T. deutlich voneinander (Tab. 2). HOKIN et al. empfehlen eine Aufnahme von 7 µg/d bis 82 µg/d Cobalt [22].

Tägliche Cobaltaufnahme in µg/d	Quelle
5 - 45	[23]
5 - 45	[24]
7 - 82	[22]
10	[25]
11	[26]
26	[27]
29	[28]
300	[29]

Tab. 2 Tägliche, durch Nahrung aufgenommene Menge an Cobalt

Cobaltaufnahme durch Korrosion

Korrosion ist die elektrochemische Reaktion eines Metalls mit seiner Umgebung, die zur Bildung von Ionen führt, die dann in Lösung gehen. Demnach korrodieren alle Dentallegierungen, Lote und Laserschweißwerkstoffe in der Mundhöhle. Dies ist unvermeidbar und trifft für jedes elementare Metall oder Legierung zu. Die Frage ist nur, wie stark die Ionenbildung ist. In der ISO 22674 [1] wird ein statischer Immersionstest zum Nachweis der Korrosionsresistenz gefordert. Es sollen in Summe nicht mehr als 200 µg/cm² in 7 Tagen an Ionen abgegeben werden. Diese Anforderung wird von den Cobalt-Chrom-Legierungen erfüllt. Die in Tab. 1 aufgeführten Werte stimmen auch mit anderen Untersuchungen überein [30].

Bei den edelmetallfreien (EMF-) Legierungen entspricht die Ionenabgabe in etwa der Zusammensetzung, d. h. der Hauptbestandteil geht mengenmäßig am stärksten in Lösung. Voraussetzung dafür ist, dass kein stark heterogenes Gefüge vorliegt. Ein solches liegt für Cobalt-Basis-Legierungen in der Regel nicht vor.

In Abb. 1 sind die Gesamtionenabgaben im Immersionstest gemäß ISO 22674 verschiedener Dentallegierungen auf Cobalt-Basis dargestellt. Die Gesamtionenabgabe bewegt sich zwischen 0,5 und 20 µg/cm² in 7 Tagen. Damit wird eine maximale tägliche Ionenabgabe von unter 3 µg/cm² beobachtet. Der

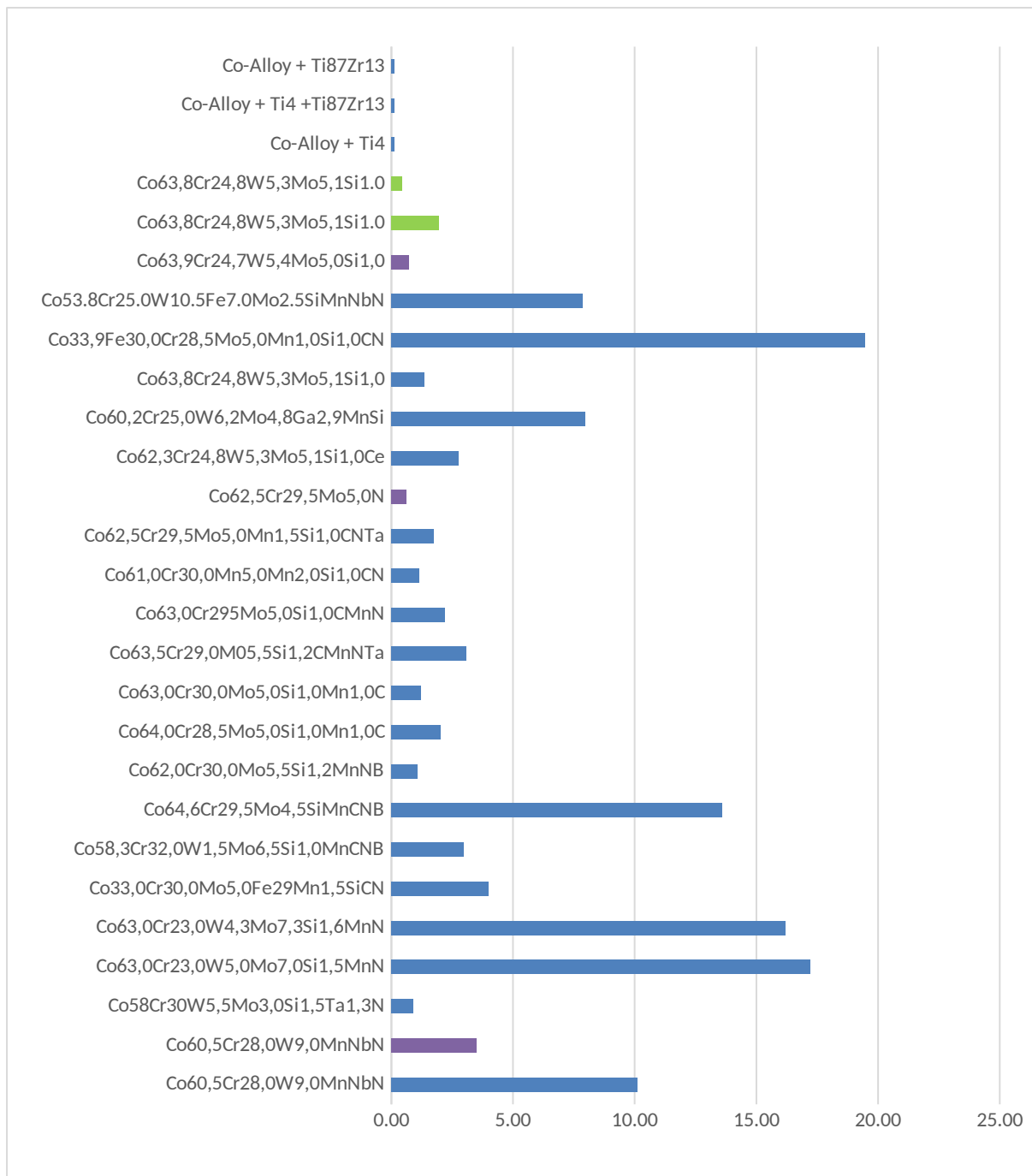
Grenzwert von 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in 7 Tagen wird damit von allen analysierten Legierungen deutlich unterschritten.

Die obersten drei Balken in Abb. 1 stellen eine typische Materialkombination aus einer Cobalt-Chrom-Legierung mit Titanwerkstoffen dar. In dem durchgeführten Immersionsversuchen wurden Prüfkörper aus einer Cobalt-Chrom-Legierung mit Hilfe von Schrauben aus Titan Grade 5 mit Prüfkörpern aus Titan Grade 4, einer Kombination aus Titan Grade 4 und einer Ti87Zr13-Legierung sowie nur mit einer Ti87Zr13-Legierung geprüft. Dadurch werden galvanische Elemente gebildet. Es zeigt sich, dass es durch zu keiner erhöhten Cobaltabgabe kommt. Im Gegenteil wird eine sehr niedrige Cobaltabgabe beobachtet. Dies zeigt, dass Cobalt-Chrom-Legierungen auch unter verschärften Bedingungen, gegeben durch einen niedrigen pH-Wert, dem Vorliegen eines Komplexbildungsmittels (Milchsäure) und dem Vorhandensein galvanischer Elemente, ein sehr stabiles Korrosionsverhalten aufweisen.

Betrachtet man die Ionenabgaben einzelner Zusammensetzungen (Abb. 1), so fällt auf, dass einige identische Zusammensetzungen zu unterschiedlichen Ionenabgaben führen. Dies ist nicht nur durch Messungenauigkeiten zu erklären, sondern auch durch unterschiedliche Gefüge und Oxidgehalte, die durch die Verarbeitung und Herstellung der Halbwerkzeuge (Gussingots, Pulver, Frässscheiben) entstehen können [31].

Hierbei ist zu beachten, dass die Korrosionslösung gemäß ISO 22674 [1] eine sehr aggressive Umgebung darstellt. Zum einen ist der pH-Wert von 2,3 sehr niedrig und wird im Extremfall im Mund für einen längeren Zeitraum nur bei Spaltkorrosion erreicht. Dentale Cobalt-Chrom-Legierungen weisen aber auch unter diesen Bedingungen eine hohe Korrosionsresistenz auf [32-34]. Eine Absenkung des pH-Wertes durch Nahrung, wie z. B. durch saure Getränke [35] oder Obst, wird durch den Speichel schnell wieder erhöht [36].

Daher ist in dem Testverfahren gemäß ISO 22674 von einem starken Zeitraffereffekt auszugehen, d. h. die tatsächliche tägliche Ionenabgabe im Mund dürfte bedeutend niedriger sein.



Blau: Guss-Legierungen

Orange: SLM-Legierungen

Grün: Fräs-Legierungen

Abb. 1 Gesamt-Ionenabgabe (angegeben in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in 7 Tagen) von verschiedenen Dental-Legierungen auf Cobalt-Basis im Immersionstest gemäß ISO 22674. Der dort angegebene allgemeine Grenzwert für Gesamtkorrosion beträgt $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ in 7 Tagen.

Der statische Immersionstest gemäß ISO 22674, wo eine einmalige Messung nach 7 Tagen stattfindet, kann durch einen Langzeit-Korrosionstest ergänzt werden, bei dem an mehreren Zeitpunkten Messungen durchgeführt werden, z. B. nach 1, 4, 7, 14, 21, 28 und 35 Tagen. Dadurch erhält man einen zeitlichen Verlauf der Ionenabgabe. Dies ist beispielhaft für eine Dentallegierung auf Cobalt-Basis dargestellt (Abb. 2).

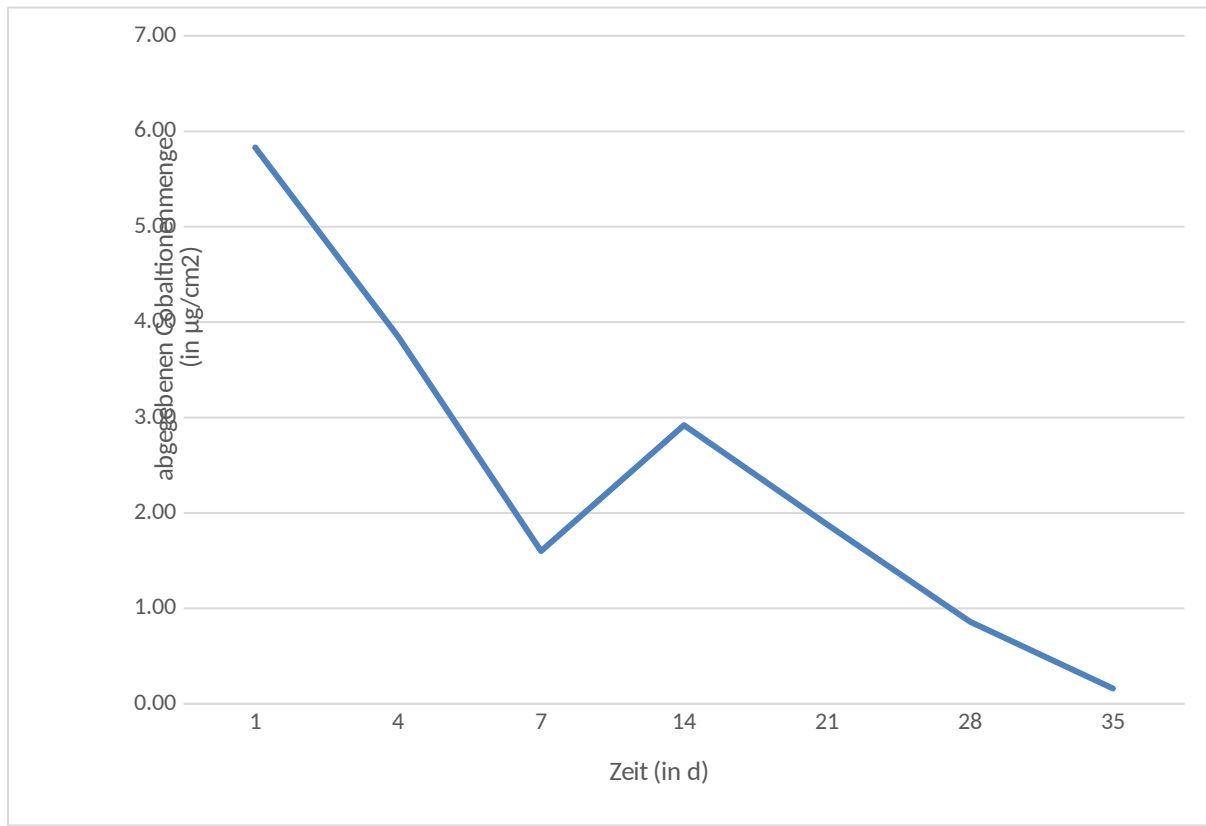


Abb. 2 Zeitlicher Verlauf der Cobaltionenabgabe) einer Dentallegierung auf Cobalt-Basis im Langzeit Immersionstest

Es zeigt sich, dass die Ionenabgaben von Dentallegierungen in den ersten Tagen am höchsten sind, dann absinken und nach ca. 2 bis 3 Wochen meist asymptotisch einem deutlich niedrigeren Korrosionswert entgegenlaufen. Dies gilt nicht nur für die gezeigte Legierung (Abb. 2) sondern prinzipiell für alle Dentallegierungen [14].

Bei der Bewertung der Ionenabgaben muss auch die für die Korrosion zur Verfügung stehende Oberfläche der Sonderanfertigung im Mund einbezogen werden. Hier muss zwischen Legierungen für Kronen und Brücken sowie zwischen denen für die Prothesenherstellung unterschieden werden.

COLLINS [37] gibt die Oberfläche der menschlichen Mundhöhle mit 45 cm^2 an. In einer Worst-Case Betrachtung würde dies der Gesamtoberfläche der verwendeten Dentallegierungen entsprechen, wenn die Oberfläche der zahntechnischen Sonderanfertigungen Ober- und Unterkiefer vollständig bedecken würde. Eine solche maximale Oberfläche würde für sog. Modellguss-Legierungen gelten, oder für Gesamtoberfläche der eingesetzten Kronen und Brücken (Legierungen für die Kronen- und Brückentechnik).

Wenn die Oberfläche eines einzelnen Zahnes beispielhaft mit $1,4 \text{ cm}^2$ angenommen wird, inklusive der Darstellung von etwaigen Fissuren auf der Kaufläche, entspräche dies bei 32 Zähnen im Erwachsenen Gebiss einer theoretischen Oberfläche von 48 cm^2 .

Für die Beispiel Legierungen $\text{Co}_{63,8}\text{Cr}_{24,8}\text{W}_{5,1}\text{Mo}_{5,3}\text{Si}_{1,0}$ und $\text{Co}_{33,9}\text{Fe}_{30,0}\text{Cr}_{28,5}\text{Mo}_{5,0}\text{Mn}_{1,0}\text{Si}_{1,0}\text{CN}$ aus Abb. 1. wurden nicht nur Gesamtkorrosionswerte ermittelt, sondern auch die Menge an Cobalt an der Gesamtkorrosion bestimmt. Diese lag zwischen $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (min. Wert) und $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (max. Wert) Cobalt pro Tag

Verglichen mit den Daten aus Abb. 2 entspricht dies ungefähr den Mengen an Cobalt (berechnet auf den Anteil an Cobalt in der Gesamtlegierung), die sich über den zeitlichen Verlauf aus der Legierung lösen:

- Tag 1: $5,83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Cobaltionen-Abgabe zu Beginn des Versuches,
- Tag 35: $0,16 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ in 7d (Summe Tag 28 bis 35) Cobaltionen-Abgabe, also im Durchschnitt $0,023 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pro Tag

Bei einer angenommenen maximalen Fläche von 45 cm^2 würde sich eine tägliche Cobaltabgabe von minimal $1,03 \mu\text{g}$ bis maximal $262 \mu\text{g}$ berechnen.

Die tatsächlich abgegebene Cobaltmenge liegt aber deutlich niedriger, da hier „kumulierte“ Worst-Case-Szenarios betrachtet werden.

- Die angegebene Gesamtoberfläche von 45 cm^2 (Annahme $1,4 \text{ cm}^2$ pro Zahn) wird von Dentalrestorationen nicht erreicht. Oberkieferprothesen werden mit einer Gaumenplatte gefertigt. Diese wird meist aber auch skelettiert gestaltet, d. h. nicht der gesamte Oberkiefer wird bedeckt. Unterkieferprothesen müssen aus anatomischen Gründen mit einem Sublingual-Bügel gefertigt werden, dessen Gesamtfläche geringer ist als die einer Gaumenplatte.
- Kronen und Brücken umfassen maximal die 32 Zähne des erwachsenen Menschen. Die metallische Fläche dieser Restorationen ist geringer als die der herausnehmbaren Prothesen. Zudem werden die Kronen und Brückengerüste meist mit Keramik oder Kunststoff verblendet, so dass sich die für die Ionenabgabe verfügbare Fläche noch weiter verringert. Die Verblendungen können vollständig oder nur teilweise erfolgen.

Die im Immersionstest ermittelten Ionenabgaben stellen aufgrund der verschärften Bedingungen einen Worst-Case dar.

Cobaltaufnahme durch Abrieb

Dentalrestorationen unterliegen neben einer chemischen Belastung durch korrosive Vorgänge auch mechanischen Kräften, die u. a. zur Abrasion führen. Die dadurch losgelösten Partikel werden mit dem Speichel in den Magen-Darmtrakt überführt. Dort können die Partikel über die Magen- und Darmschleimhäute resorbiert werden.

In einer experimentellen Studie sollte das Abrasionsverhalten von Dentalmaterialien untersucht werden. Dafür wurden verschiedene Materialien einem Abriebtest unterworfen. Eine Kugel aus Aluminiumoxid, welches der härteste Stoff [38] ist, welcher in Dentalmaterialien verwendet wird, diente als Antagonist. Folgende Abriebstiefen wurden nach bestimmter Zyklenzahl ermittelt [39]:

Table 2 Absolute values for vertical substance loss (1 % quantile) in μm

Material	After 100,000 cycles Mean, SD	After 150,000 cycles Mean, SD	After 300,000 cycles Mean, SD
SLM-CoCr (Compartis, Degudent)	-28.7 \pm 3.8	-36.3 \pm 2.4	-54.4 \pm 6.9
Cast CoCr (Remanium star, Dentaureum)	-59.6 \pm 23.3	-70.3 \pm 16.9	-117.2 \pm 18.6
Degudent U (Degudent)	-45.1 \pm 24	-59.5 \pm 28.1	-74.7 \pm 38.3
Degudent G (Degudent)	-47.7 \pm 32.7	-55.7 \pm 28.5	-65.7 \pm 26.8
Degulor M (Degudent)	-52.3 \pm 21.6	-62.8 \pm 23.8	-79.8 \pm 27.7
BiOcclus Inlay (Degudent)	-75.5 \pm 38.2	-90.7 \pm 45.8	-122.2 \pm 59
Enamel	-104.8 \pm 45	-107.1 \pm 41.7	-128.7 \pm 54
Tritan (Dentaureum)	-308.7 \pm 46.6	-328.3 \pm 45.2	-344.3 \pm 27

Abb. 3 Auszug (Scan) der Veröffentlichung von SCHWINDLING et al [39] mit den Ergebnissen der Abrasionsuntersuchungen

Bei dynamischen Alterungsversuchen durch Kausimulationen wird als Faustregel bei 1,2 Millionen Zyklen eine *in-vivo* Äquivalenz von 5 Jahren angenommen. Somit würde eine Zyklenzahl von 100.000 Zyklen ungefähr eine *in-vivo* Tragedauer von 152 Tagen entsprechen [40, 41].

Betrachtet man nun einen durchschnittlichen Volumenabtrag von $100\ \mu\text{m} * 100\ \mu\text{m} * 60\ \mu\text{m}$ bei einer dentalen Cobalt Chrom-Legierung (siehe Abb. 3) bei 100.000 Zyklen und nimmt als Dichte $\rho = 8,5\ \text{g/cm}^3$ an, so erhält man einen Abriebwert für die untersuchte Cobalt Chrom-Legierung von $0,034\ \mu\text{g/d}$ (Gesamtabrieb der Legierung). Rechnet man dies auf 100 solcher Abrasionsspuren hoch, so erhält man $3,4\ \mu\text{g/d}$ für den Abrieb. Dies würde einer Gesamtabriebfläche von $0,1\ \text{cm}^2$ mit einer Tiefe von $60\ \mu\text{m}$ entsprechen. Bei einer Gesamtabriebfläche von $1\ \text{cm}^2$ liegt der Abriebwert bei $34,0\ \mu\text{g/d}$.

Bei der Betrachtung des Abriebs muss berücksichtigt werden, dass der Kontakt zwischen den Zähnen mehr punktuell als flächig erfolgt. Auch liegt nicht immer Aluminiumoxid als Antagonist vor. In der Regel ist die Nahrung weicher als die Cobalt-Basis-Legierungen, was die Abrasion von diesen mindert. Weiterhin muss wie bei der Korrosion berücksichtigt werden, dass in vielen Fällen die Gerüste verblendet werden. Bei den Modellgussgerüsten sind die großen Basisplatten keinem antagonistischen Kontakt ausgesetzt. Somit stellt die angenommene Kontaktfläche von $1\ \text{cm}^2$ und Aluminiumoxid als Material für den Antagonisten eine Worst-Case-Betrachtung dar.

Cobaltaufnahme durch Stäube

Es ist bekannt, dass in einigen Industriezweigen eine hohe Belastung mit Cobalt für die dort tätigen Arbeiter gegeben ist. Vor allem sind Menschen betroffen die im Hüttenwesen, in der Pigment-, Stahl- oder Hartmetallproduktion tätig sind [42-45].

Dentaltechniker verarbeiten eine Vielzahl von Werkstoffen u. a. durch Fräsen und Schleifen. Sie sind daher einer Vielzahl von Stäuben, Aerosolen und Gasen ausgesetzt. Arbeitsschutzmaßnahmen, wie Absauganlagen und/oder

Gesichtsmasken reduzieren die Exposition entsprechend dem angewandten Schutzniveau.

Es ist bekannt, dass die Luft in Dentallaboratorien u. v. a. auch Cobalt-haltige Partikel enthält [46]. Daher wird in den Gebrauchsanweisungen der jeweiligen Werkstoffe empfohlen entsprechende Schutzmaßnahmen zu treffen, wie z. B. Absauganlagen [47-49].

Neueste Abschätzungen der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (z.B. Dentallabor, Produktion) diskutieren Werte von ca. 4-8 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, dieser Wert ist aber noch nicht gesetzlich vorgeschrieben (aus "Bewertungen für die TA Luft Nr.5.2.7.1.1. Krebs erzeugende Stoffe" des UBA). Ein Mensch atmet ca. 12 bis 18 mal pro Minute und nimmt pro Atemzug ca. 0,5 l Luft auf (<https://www.gesundheit.de/krankheiten/lunge/funktion-der-lunge/lebenselixier-luft>).

Legt man eine Arbeitszeit von 8 h zu Grunde, würde der Zahntechniker pro Arbeitstag 4,3 m^3 Luft einatmen. Bei solch einer atembaren Fraktion in der Luft an Cobalt (4-8 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$) würde er ca. 25 μg Cobalt einatmen.

Weitere Messungen im Dentallabor (Beschleifen von CoCr-Legierungen) ergaben zeitliche Peak-Werte von 35 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ und somit würde bei konstanter Belastung mit diesem Peak-Wert in 8 Stunden 138 μg Cobalt inhaliert werden (Worst-Case Annahme).

Worst case Betrachtung der Cobaltaufnahme eines Patienten mit prothetischer Versorgung

Die Korrosionswerte der Cobalt-Chrom Legierungen wurden zwischen 0,023 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (min. Wert) und 5,83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (max. Wert) pro Tag ermittelt. Die angenommene maximale Fläche einer Zahntechnischen Sonderanfertigung wurde als 45 cm^2 bestimmt.

Die unter diesen worst case Betrachtungen ermittelte tägliche Cobaltexposition liegt zwischen 1,03 μg bis 262 μg pro Tag (Abb. 4). Bei einem angenommenen durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg würde sich eine Dosis 0,017 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG (KG = Körpergewicht) bis 4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG ergeben.

Die durch Abrieb bedingte Exposition gegenüber Cobalt beträgt 34 μg pro Tag (Abb. 4), was einer zusätzlichen Dosis von 0,57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG entspricht.

Die angenommene Gesamttagesdosis Cobalt aus Zahnersatz läge addiert zwischen 0,59 $\mu\text{g} / \text{kg}$ KG und 4,97 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG

Für die Annahme, dass nur ein einzelner Zahn mit einer Oberfläche von 1,4 cm^2 von einer Cobalt-Chrom Legierung überkront wird, ist die tägliche Exposition zwischen 0,032 μg und 8,2 μg Cobalt. Bei einem angenommenen durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg würde sich eine Dosis von 0,53 ng/kg KG (entsprechend 0,00053 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG) bis 0,136 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG ergeben.

Die orale Route wird als relevante Route für die Exposition des Patienten angenommen. Kurzzeitige inhalative Exposition gegenüber Stäuben, die durch Beschleifen der zahntechnischen Arbeiten im Mund entstehen, werden als wenig relevant für die chronische Exposition angesehen, da sie nur punktuell bei intraoralen Reparaturen stattfinden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat sich im Jahr 2020 in einer Stellungnahme mit den Freisetzungsmengen von Schwermetallen wie Blei, Cadmium und Cobalt aus Geschirr auseinandergesetzt [50]:

„Für die orale Aufnahme von Cobalt wurden mehrere schädliche Wirkungen für den Menschen beschrieben, zu den wichtigsten gehören kardiale Effekte (Kardiomyopathien), Wirkungen auf die Erythropoese (Polyzythämie) sowie auf die Schilddrüse und das Immunsystem (allergische Dermatitis). Weiterhin traten in Tierstudien neurologische und reproduktionstoxische Effekte sowie Schädigungen des Darms und der Niere auf (ATSDR, 2004; ECHA, 2016; Nielsen et al., 2013)

Die Ableitung eines für die chronische Exposition gegenüber Cobalt gültigen gesundheitlichen Grenzwertes wird durch Unsicherheiten in der toxikologischen Datenlage erschwert. Unter anderem liegen keine Studien zur chronischen oralen Cobaltaufnahme vor, die vorhandenen Daten stammen aus zum Teil alten und den heutigen Anforderungen nicht entsprechenden toxikologischen (Tier-)Studien und in den meisten Fällen konnte kein NOAEL (höchste Dosis ohne beobachtete nachteilige Wirkung) bestimmt werden.

Als einen der empfindlichsten Endpunkte identifizierten verschiedene Autoren eine durch Cobalt induzierte Kardiomyopathie.

Die Mehrzahl der Gremien sieht für die Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten als sensitivsten Parameter die Cobalt-induzierte Polyzythämie an (AFSSA, 2010; ATSDR, 2004; EFSA, 2009; Nielsen et al., 2013), die mit einem LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level / niedrigste Dosis mit beobachteter nachteiliger Wirkung) von 1 mg/kg KG/Tag in einer subakuten Studie an sechs gesunden Probanden (Davis und Fields, 1958) beobachtet wurde. [50]

Die EFSA (2009) hat im Rahmen ihrer Bewertung von Cobalt-Verbindungen als Additive in Tiernahrung den MRL (Minimal Risk Level) der ATSDR übernommen und schätzte eine maximale tägliche Aufnahme von 600 µg pro Person (60 kg, also 10 µg/kg KG/Tag) als protektiv gegenüber den bekannten Schwellenwert-abhängigen adversen Effekten ein.

Die französische Agentur für Lebensmittelsicherheit (AFSSA, 2010) ist der Ansicht, dass eine Extrapolation der subakuten Studie am Menschen auf eine chronische Exposition gemäß den Leitliniendokumenten zu REACH (ECHA, 2012) durch einen zusätzlichen Faktor von 6 erfolgen könne. Daraus ergibt sich basierend auf dem subakuten MRL der ATSDR ein TDI (Tolerable Daily Intake / duldbaren täglichen Aufnahmemenge) von 1.6 µg Cobalt/kg KG/Tag [50].

Für die Bewertung einer chronischen Exposition sieht das BfR den von der AFSSA (2010) hergeleiteten TDI von 1.6 µg Cobalt/kg KG/Tag als am besten geeignet an. (...)

Im Registrierungsossier entsprechend REACH-Verordnung für Cobalt ist eine subchronische Studie an Sprague-Dawley-Ratten aufgeführt. Eine Zusammenfassung der Studie wurde zudem kürzlich publiziert (Danzeisen et al., 2020). Laut dieser Zusammenfassung wurde die Studie GLP-konform entsprechend der OECD-Richtlinie 408 durchgeführt [50].

Der NOAEL betrug 3 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})/\text{kg KG/Tag}$. Dies entspricht 0.74 mg Cobalt/kg KG/Tag [50].

Unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 200 (je 10 für Intra- und Interspeziesunterschiede sowie 2 für die Extrapolation von einer subchronischen auf eine chronische Exposition) ergäbe sich ein TDI von 2.9 $\mu\text{g}/\text{kg KG/Tag}$. Dass dieser aus dem Tierversuch abgeleitete TDI nahezu dem TDI aus der Humanstudie von 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg KG/Tag}$ entspricht (siehe oben) und ihm zudem ebenfalls eine Polyzythämie als kritischer toxikologischer Effekt zugrunde liegt, kann als zusätzliche Evidenz für die Verwendung des TDI aus der Humanstudie angesehen werden. Zudem zeigt es, dass die Unsicherheitsfaktoren der AFSSA (2010), die das BfR als geeignet ansieht, ausreichend konservativ gewählt wurden [50].

Zusätzlich zu seiner toxikologischen Wirkung ist Cobalt in komplexierter Form als Bestandteil der Cobalamine für den menschlichen Körper essentiell[50].

Der gemeinsam von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) und der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (SSG/SSN) herausgegebene D-A-C-H-Referenzwert für die empfohlene Tagesdosis eines Erwachsenen beträgt 4 μg Vitamin B12 (Ströhle et al., 2019). Dies entspricht etwa 0.15 μg Cobalt [50].

In der Leitlinie des Europarates zu Metallen und Legierungen (EDQM, 2013) werden für Cobalt tägliche Aufnahmemengen von 0,18 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ für Erwachsene und 0.31 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ für Kinder angegeben, die auf den Ergebnissen einer 2011 von der französischen Lebensmittelsicherheitsbehörde ANSES durchgeführten Total Diet Study beruhen (ANSES, 2011). Das entspricht 11% bzw. 19% des zur Grenzwertableitung herangezogenen TDIs von 0.0016 mg/kg KG/Tag (1.6 $\mu\text{g}/\text{kg KG/Tag}$).“ ---Zitat BfR Ende---

Die harmonisierte ICH Richtlinie zu Elementverunreinigungen (Q3D(R1) von März 2019 sieht für Cobalt eine zulässige tägliche Exposition durch Verunreinigungen in Arzneimitteln von 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ vor. Dies liegt im Bereich des vom TDI abgeleiteten TDIs. Zu beachten ist hier, dass bei Arzneimitteln von einem höheren Nutzen für Patienten ausgegangen wird, womit ein höheres Risiko in Kauf genommen werden könnte [26].

Expositionsabschätzung dentale Cobalt Chrom Legierungen vs. abgeleiteter TDI

Die oben angeführte angenommene Gesamttagesdosis an Cobalt aus Zahnersatz läge zwischen 0,59 µg/kg K.G. und 4,97 µg/kg K.G. und damit im Bereich des vom BfR als konservativ angesehenen TDIs von 1,6 µg/kg KG.

Die angenommene Gesamttagesdosis enthält mehrere Worst-Case-Annahmen (Oberfläche des gesamten Mundes, höchste Korrosionswerte), folglich sind die angenommenen Werte sehr hoch. Sicherheitsabstände zum konservativen, sehr niedrigen TDI ergeben sich durch die Größe der Korrosionsoberfläche, den geringeren Korrosionswerten, die im zeitlichen Verlauf beobachtet werden und Verblendungen der Oberflächen.

Bei Annahme einer potentiellen Korrosionsoberfläche von 1,4 cm² (Einzelkrone), einer Korrosion von 5,83 µg/cm², ohne einen Abrieb, da die Krone mit einer inerten Keramikschicht verblendet ist, ergibt sich eine tägliche Aufnahmemenge von 0,136 µg/kg KG pro Tag. Unter Annahme einer täglichen Korrosion von 0,023 µg/cm² wäre die tägliche Aufnahmemenge 0,53 ng/kg KG (entsprechend 0,00053 µg/kg KG) Somit läge die tägliche Exposition um den Faktor 12 bis 3019 unter dem TDI von 1,6 µg/kg KG.

Der TDI selbst basiert auf konservative Annahmen, s. o. dass auch hier ein gewisser Sicherheitsabstand zu kritischen täglichen Aufnahmemengen besteht. Der Mensch nimmt täglich Cobalt aus unterschiedlichen Quellen auf. Der Hauptaufnahmeweg ist die Nahrung. Die durch Nahrung täglich aufgenommene Menge Cobalt liegt gemäß der ANSES bei 0.18 µg/kg KG.

Zusammenfassende Betrachtung der Cobaltaufnahme

Abb. 4 zeigt graphisch sowohl den LOAEL-Wert (Lowest Observed Adverse Effect Level) von 1000 µg/kg KG pro Tag für Cobalt, den abgeleiteten TDI Wert von 1,6 µg/kg KG pro Tag, die in der Worst-Case-Betrachtung ermittelten maximalen Aufnahmemengen von Cobalt durch Korrosion bei Oberflächen von 45 cm² und 1,4 cm², ferner die tägliche Aufnahmemenge Cobalt durch die Nahrung.

Bei der Betrachtung der Werte in Abb. 4 ist zu beachten, dass der TDI und LOAEL in µg/kg KG bzw. mg/kg KG pro Tag angegeben wird. Die rot eingetragene tägliche Zufuhr ist die absolute Menge Cobalt pro Tag (262 µg/d), die durch die maximale Korrosion am ersten Tag aufgenommen werden könnte. Beim Bereich in blauer Farbe handelt es sich um Absolutwerte. Die rot eingetragene tägliche Zufuhr von Cobalt ist in µg/d angegeben.

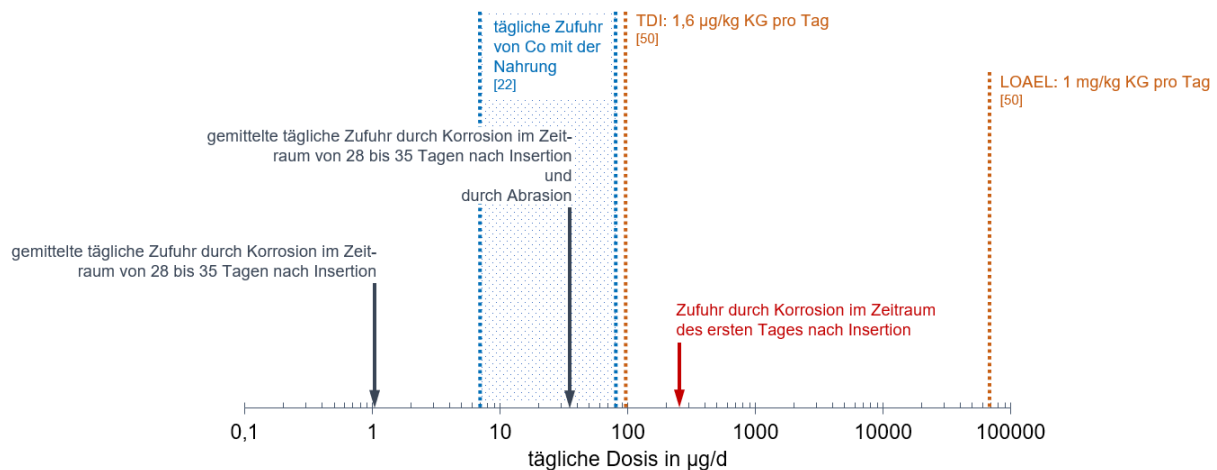


Abb. 4 Vergleich der Cobaltaufnahme (angegeben in µg) durch Nahrung, Abrieb und Korrosion einer Person mit einem angenommenen durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg (Worst-Case-Betrachtung) mit dem Bereich der optimalen täglichen Dosis und dem LOEL-Wert (Lowest Observable Adverse Effect Level).

Für den Menschen ist die Hauptaufnahmekategorie von Cobalt die Nahrungsaufnahme, wenn man von einer möglichen beruflichen Exposition absieht. Dentaltechniker sind, sofern sie Cobalt-haltige Werkstoffe verarbeiten, einer höheren Cobaltbelastung ausgesetzt.

Bewertung von Cobalt in Dentallegierungen

Cobalt wurde seitens der ECHA als mutagen cat. 2, carcinogen cat. 1B, reproduktionstoxisch cat. 1B eingestuft. Da das Risiko bei diesen Endpunkten nie null sein kann, leitet das BfR einen TDI Wert ab, also einen tolerierbaren Expositionswert ab und keine sichere Dosis unterhalb derer keine Schädigungen stattfinden.

Auch die ECHA hat in ihrer Begründung der Einstufung und vor allem der Nichteinschränkung (z.B. nur inhalativ) auf eine bestimmte Expositionsrouten eine mögliche Schwellenwertbetrachtung vorgenommen (ein Schwellenwert könnte als eine sichere Dosis angesehen werden):

"Da diese systemischen Krebserkrankungen nur in der Nähe oder oberhalb der MTD auftraten und wahrscheinlich einen Schwellenwert darstellen, ist es sehr wahrscheinlich, dass hohe Dosen erforderlich sind, um systemische Krebserkrankungen über den oralen Expositionsweg zu induzieren (wenn sie überhaupt induziert werden). Dennoch kann diese Argumentation nicht verwendet werden, um die Möglichkeit von Krebs über andere Expositionswegen auszuschließen und die Einstufung von Kobalt als Karzinogen nur über den inhalativen Weg zu rechtfertigen. Auch eine lokale Karzinogenität im Magen-Darm-Trakt nach oraler Exposition kann nicht ausgeschlossen werden, besonders, wenn man berücksichtigt,

dass Studien mit wiederholten Dosen von Kobalt und Kobaltchlorid den Magen-Darm-Trakt beeinträchtigen und Kirkland et al. (2015) Kernanomalien (apoptotische Veränderungen) im Magen-Darm-Trakt nach oraler Einmal dosis-Exposition nachgewiesen haben (siehe "RAC-Bewertung der Keimzellmutagenität"). Daher schlägt das RAC vor, Kobalt als Carc. Kat. 1B (H350) einzustufen, ohne den Expositionsweg zu spezifizieren.“

Kurze Bewertung von cobalthaltigen Pigmenten in Dentalkeramiken und Dentalkunststoffen

Die Betrachtungen der Gesamtexposition von Cobalt in Dentallegierungen kann auch übernommen werden für cobalthaltige Pigmente in Dentalkeramiken. Mit dem Unterschied, dass die Exposition durch Abrasion oder Lösung im Mund signifikant geringer ist aus zwei Gründen: Einerseits ist der Gewichtsanteil von in Silikaten oder Zirkonaten gebundenem Cobalt deutlich geringer als bei Cobalt Chrom-Legierungen, diese liegt bei ca. 1 wt% und andererseits befinden sich cobalthaltige Pigmente immer in tieferen Schichten des Verblendkeramikaufbaus. Die beiden oberen Schichten wie Schmelz (Enamel) oder Glasur enthalten keine cobalthaltigen Pigmente. Ausnahme bilden die sogenannten Malfarben, diese werden aber nur punktuell auf der Oberfläche verwendet. Die Säurelöslichkeit bei Verblendkeramiken liegt gemäß ISO 6872 bzw. ISO 9693 deutlich unter $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Worst case, 80°C mit Essigsäure, 8 h). Somit ergibt sich hier im Vergleich zu cobalthaltigen Dentallegierungen eine "safety of margin" für den TDI welche 10- bis 100-mal höher liegt.

Analoges gilt für die Verblendkunststoffe.

Schlussfolgerung

Die potentiell durch dentale Cobalt Legierungen oder aus Pigmenten von Verblendkeramiken und Verblendkunststoffen freigesetzte Menge an Cobalt, dem der Patient gegenüber exponiert ist, ist sehr gering. Vor allem in Bezug auf die abgegebene Menge über einen langen Zeitraum, die als die toxikologisch relevante Exposition für die relevanten Endpunkte angesehen wird. Von daher wird der Einsatz von Cobalt-haltigen Legierungen in dentalen Sonderanfertigungen, von denen der Patient einen Nutzen hat, als vertretbar angesehen.

Cobalt-Basis-Legierungen zeigen eine hohe mechanische Festigkeit sowie eine hohe Korrosionsresistenz auf und sind technisch für bestimmte Indikationen nicht zu ersetzen. Ferner bieten sie durch die geringen Kosten, die von öffentlichen Gesundheitseinrichtungen getragen werden, die Möglichkeit weiten Teilen der Bevölkerung zahnerhaltende Maßnahmen ohne Zuzahlungen zukommen zu lassen. Teilweise müssten starke Kompromisse hinsichtlich werkstoffkundlicher und/oder

zahnmedizinischer Anforderungen eingegangen werden, z. B. müssten verstärkt Zähne extrahiert werden.

Die Verwendung von Cobalt-Basis-Legierungen stellt daher weiterhin ein wertvolles und derzeit nicht zu ersetzendes Therapiemittel in der Zahnheilkunde dar.

Literatur

1. *DIN EN ISO 22674 Zahnheilkunde - Metallische Werkstoffe für festsitzende und herausnehmbaren Zahnersatz und Vorrichtungen.* 2016, Berlin: Beuth Verlag.
2. *DIN EN ISO 9333 Zahnheilkunde -Hartlote.* 2006, Berlin: Beuth Verlag.
3. *DIN EN ISO 28319 Zahnheilkunde -Laserschweißen und Zulegematerialien.* 2006, Berlin: Beuth Verlag.
4. *DIN EN ISO 6872 Zahnheilkunde - Keramische Werkstoffe.* 2019, Berlin: Beuth Verlag.
5. *DIN EN ISO 7405 Zahnheilkunde - Beurteilung der Biokompatibilität von in der Zahnheilkunde verwendeten Medizinprodukten.* 2019, Berlin: Beuth Verlag.
6. Eichner, K., *Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung.* 1985, Heidelberg: Hüthig.
7. Siebert, G.K., *Dentallegierungen in der zahnärztlichen Prothetik.* 1989, München, Wien: Carl Hanser Verlag.
8. Roach, M., *Base metal alloys used for dental restorations and implants.* Dent Clin North Am, 2007. **51**(3): p. 603-27.
9. Bundesvereinigung, B.u.K., *Das Dental Vademekum.* 2009/2010, Köln: Deutscher Ärzteverlag.
10. Bargel, H.-J.S., G., *Werkstoffkunde.* 1994, Düsseldorf: VDI-Verlag.
11. Marxkors, R., Meiners, H., *Taschenbuch der zahnärztlichen Werkstoffkunde.* 1978, München, Wien: Carl Hanser Verlag.
12. Strietzel, R., *Werkstoffkunde der zahntechnischen Materialien Bd. 1.* 2017, Planegg: Verlag Neuer Merkur.
13. Strietzel, R., *Werkstoffkunde der zahntechnischen Materialien Bd. 2.* 2021, Planegg: Verlag Neuer Merkur.
14. Strietzel, R., Viohl, J., *Das Langzeit-Korrosionsverhalten von NEM-, Palladiumlegierungen und Titan in künstlichem Speichel.* Dtsche Zahnärztl Z, 1992. **47**: p. 535 - 538.
15. Strietzel, R., *Bestimmung der Korrosionsraten von zahnärztlichen Gußlegierungen und Amalgamen in künstlichen Speichel.* 1991, Freie Universität: Berlin.
16. Strietzel, R., Viohl, J., *Bestimmung der in-vitro Korrosionsraten von Amalgamen und Dentallegierungen mit Hilfe der Atomabsorptions-Spektroskopie Teil 5: Vergleich der Korrosion verschiedener Dentallegierungen und Amalgame.* Zahnärztl Welt, 1992. **101**: p. 949 - 954.
17. Kimura, H., et al., *Oxidation effects on porcelain-titanium interface reactions and bond strength.* Dent Mater J, 1990. **9**(1): p. 91-99.
18. Tesch, U., K. Päßler, and E. Mann, *Untersuchungen zum Titan-Keramik-Verbund.* Dental-Labor, 1993. **41**(1): p. 71-74.
19. Tinschert, J., et al., *Belastbarkeit vollkeramischer Seitenzahnbrücken aus neuen Hartkernkeramiken.* Dtsch Zahnärztl Z, 2004. **55**: p. 610-616.
20. Falbe, J., Regitz, M., *Römpf Chemie Lexikon.* 1995, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
21. Hokin, B., et al., *Analysis of the cobalt content in Australian foods.* Asia Pac J Clin Nutr, 2004. **13**(2): p. 284-288.
22. Hokin, B., et al., *Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets.* Asia Pac J Clin Nutr, 2004. **13**(3): p. 289-291.
23. Elinder, C.G., et al., *Biological monitoring of metals.* No. WHO/EHG/94.2. Unpublished, 1994.
24. Christensen, J.M., O.M. Poulsen, and M. Thomsen, *A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels.* International Archives of Occupational and Environmental Health, 1993. **65**(4): p. 233-240.
25. Meyer, A.H., *RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie.* 2. Auflage ed. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

26. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES 2019.
27. Barberá, R., R. Farré, and D. Mesado, *Oral intake of cadmium, cobalt, copper, iron, lead, nickel, manganese and zinc in the University student's diet*. *Die Nahrung*, 1963. **37**(3): p. 241-245.
28. Biego, G.H., et al., *Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France*. *Science of the Total Environment*, 1998. **217**(1-2): p. 27-36.
29. Belitz, H.D. and W. Grosch, *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*. 1987, Heidelberg: Springer-Verlag.
30. Geis-Gerstorfer, J., et al., *CoCr Sinter- vs. CoCr Gusslegierung*. *dent dialogue*, 2013. **13**(1): p. 48-56.
31. Strietzel, R., *Frage: Gibt es durch die Einführung der CAD/CAM-Fertigung eine Verbesserung beim Korrosionsverhalten von Legierungen?* *Quintessenz Zahntech*, 2017. **43**(9): p. 1233-1235.
32. Wirz, J., et al., *Aufbrennlegierungen im Spaltkorrosionstest*. *Schweiz Mschr Zahnmed*, 1987. **97**: p. 571-590.
33. Ohling, S., *Korrosion von Nichtedelmetall-Legierungen in phosphathaltiger Matrix*, in *Werkstoffkunde*. 2001, Freie Universität: Berlin.
34. Ohling, S. and R. Strietzel, *Korrosion von NEM-Legierungen in phosphathaltigen Matrices*. *Dtsch Zahnärztl Z*, 1998. **53**(10): p. 745-747.
35. Scheutzel, P., T. Terpelle, and V. Marega, *Zur Korrosionsbeständigkeit zahnärztlich verwendeter Legierungen gegenüber säurehaltigen Getränken*. *Dtsch Zahnärztl Z*, 1998. **53**(3): p. 204-210.
36. Geurtsen, W., et al., *Multitalent Speichel*. *Dent Magazin*, 2012. **3**(6): p. 52-58.
37. Collins, L.M.C. and C. Dawes, *The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa*. *J Dent Res*, 1987. **66**(8): p. 1300-1302.
38. Rieder, E., *Die Nichtmetalle*. *Grundwissen für Zahntechniker*. Vol. Band 2. 2018: Verlag Neuer Merkur GmbH.
39. Schwindling, F.S., et al., *Two-Body Wear of CoCr Fabricated by selective Laser Melting Compared with Different Dental Alloys*. *Tribol Lett*, 2015. **60**(25).
40. Rosentritt, M., et al., *Approach for valuating the influence of laboratory simulation*. *Dent Mater*, 2009. **25**: p. 348-352.
41. Rosentritt M, S.G., Behr M, Kolbeck C, Handel G, *Approach for valuating the significance of laboratory simulation*. *J Dent* 2008. **36**: p. 1048-1053.
42. Cugell, D.W., *The hard metal diseases*. *Clin Chest Med*, 1992. **13**(2): p. 269-79.
43. Demedts, M., et al., *Cobalt lung in diamond polishers*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(1): p. 130-5.
44. Demedts, M. and A. Gyselen, *[The cobalt lung in diamond cutters: a new disease]*. *Verh K Acad Geneeskd Belg*, 1989. **51**(6): p. 559-81.
45. Forni, A., *Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease*. *Sci Total Environ*, 1994. **150**(1-3): p. 69-76.
46. Hu, S.W., et al., *Workplace air quality and lung function among dental laboratory technicians*. *Am J Ind Med*, 2006. **49**(2): p. 85-92.
47. De Vuyst, P., et al., *Dental technician's pneumoconiosis. A report of two cases*. *Am Rev Respir Dis*, 1986. **133**(2): p. 316-20.
48. Nayebzadeh, A., et al., *Mineralogy of lung tissue in dental laboratory technicians' pneumoconiosis*. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1999. **60**(3): p. 349-53.
49. Ziegler, W. and E. Meyer, *Effektivität verschiedener dentaler Staubabsaug-Anlagen beim Bearbeiten von Kobalt-Chrom-Legierungen*. *Dtsch Stomatol*, 1991. **41**(8): p. 303-5.

50. *Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Geschirr aus Keramik: BfR empfiehlt niedrigere Freisetzungsmengen für Blei und Cadmium Stellungnahme Nr. 043/2020 des BfR vom 21. September 2020. 2020.*

An der Erarbeitung dieses Statements haben folgende Unternehmen mitgewirkt:

BEGO Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG

Dentaurum GmbH & Co. KG

Dentsply Sirona

Kulzer GmbH

Institut Straumann AG

Köln, 08. Juni 2021

VDDI - Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V.
Aachener Str. 1053-1055, 50858 Köln
Tel.: 0221 - 500 687-0
www.vddi.de
E-Mail: info@vddi.de

Anhang 1 Berechnungen

Korrosion:

Tag 1: 5.83 µg/cm² (Absolute Menge an Tag 1)
 Tag 28-35: 0.16 µg/cm² (Absolute Menge in 7 Tagen) (0.16 / 7) →
 Tag 28-35 Durchschnitt: 0.023 µg/cm² (Absolute Menge pro Tag im Durchschnitt)

Berechnet worst case auf 45 cm² Korrosionsoberfläche:

Tag 1: 262 µg (absolute Menge an Tag 1)
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 1.03 µg (absolute Menge pro Tag im Zeitraum Tag 28-35)

Berechnet als Dosis pro kg KG (Annahme 60 kg Person)

Tag 1: 4.4 µg/kg K.G pro Tag
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 0.017 µg/kg. K.G. pro Tag

Plus Abrieb (34 µg pro Tag absolut entspricht 0.57 µg/kg KG pro Tag)

Tag 1: 4.97 µg/kg K.G pro Tag
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 0.59 µg/kg K.G. pro Tag

Margin of Safety:

TDI Wert von 1.6 µg/kg K.G.

Tag 1: 1.6 µg/kg KG / 4.97 µg/kg KG pro Tag → 0.3
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 1.6 µg/kg KG / 0.59 µg/kg KG pro Tag bzw. 0.53 ng/kg KG → 2.7

Berechnet auf 1.4 cm² Korrosionsoberfläche:

Tag 1: 8.2 µg (absolute Menge an Tag 1)
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 0.032 µg (absolute Menge pro Tag im Zeitraum Tag 28-35)

Berechnet als Dosis pro k. KG (Annahme 60 kg Person)

Tag 1: 0.136 µg/kg. KG pro Tag
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 0.00053 µg/kg. K.G. pro Tag bzw. 0.53 ng/k.g. K.G.

Margin of Safety:

TDI Wert von 1.6 µg/kg KG

Tag 1: 1.6 µg/kg. KG / 0.136 µg/kg KG pro Tag → 12
 Tag 28 – 35 Durchschnitt: 1.6 µg/kg. KG / 0.00053 µg/kg KG pro Tag bzw. 0.53 ng/kg KG → 3091