

Allergiediagnostik bei Metallimplantat-unverträglichkeit

Zum Nachweis einer Allergie als krankmachende immunologisch vermittelte Überempfindlichkeit dient bei Spättyp(ekzem)reaktionen der Epikutantest [9]. Meist werden damit Auslöser für Ekzeme oder Arzneireaktionen in standardisierter Konzentration, Applikationszeit und Ableseverfahren ermittelt. Es wird sozusagen die klinisch allergieauslösende Reaktion („Ekzem im Testfeld“) an der Haut als zugängliches „Fenster“ für die systemisch bestehende Sensibilisierung gegenüber Allergenen genutzt. Auch im Lymphozytentransformationstest kann diese Sensibilisierung gezeigt werden – oft bleibt hier aber offen, ob diese krankmachend ist [2, 11].

Dass bei Spättyp(ekzem)reaktionen T-Lymphozyten eine wesentliche Rolle spielen, haben histologische Untersuchungen von Kontaktekzemen und Arzneireaktionen gezeigt [14]. Metalle – speziell Nickel, Kobalt und Chrom – sind häufige Kontaktallergieauslöser. Eine Studie an einem unselektierten Patientengut hat für die Allgemeinbevölkerung eine mittlere kutane Nickelkontaktallergierate von 13,1% ergeben (Frauen 20,4%, Männer 5,8%) sowie von 3% gegenüber Kobalt und 1% gegenüber Chrom [10]. Manche dieser Personen haben das Risiko, Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Implantatmetalle oder Knochenzementkomponenten in Form von Ekzemen oder Wundheilungsstörung sowie möglicherweise auch

als anhaltenden Schmerz sowie aseptische Implantatlockerung zu entwickeln [4, 5, 12]. Darauf deuten höhere Kontaktallergieraten bei entsprechend Betroffenen und lymphozytär geprägte periimplantäre Entzündungsreaktionen [1, 3, 8, 12, 13, 15]. Derzeitige Diagnostikmöglichkeiten werden im Folgenden besprochen.

Abklärung bei Allergieverdacht

Nach Ausschluss der differentialdiagnostisch häufigsten Ursachen für die Beschwerden des Patienten – und hier ist speziell der „Low-grade-Infekt“ auszuschließen – empfiehlt sich als Basisallergiediagnostik nach einer erweiterten Anamnese der Epikutantest. Sofern periimplantäres Gewebe zur Verfügung steht, lassen sich hier Entzündungscharakteristika beschreiben und über die bisher eher wissenschaftliche Zytokinanalyse funktionelle Rückschlüsse ziehen.

Ergänzende Information zu einer T-zellulären Metallsensibilisierung kann über den Lymphozytentransformationstest (LTT) erhalten werden. Allerdings lässt sich damit nicht klären, ob diese auch krankmachend ist. In einer in Kürze erscheinenden interdisziplinären Stellungnahme „Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergie“ werden diesbezügliche Empfehlungen aufgelistet. Es sollte nicht die Untersuchung möglicher konkurrierender Allergieursachen vergessen werden. Für Urtikaria gibt es viele Auslöser, so auch Medikamente oder Naturlatex. Implantatassoziierte „Ekzeme“ kön-

nen auch durch Inhaltsstoffe von Desinfektionsmitteln oder Pflegepräparaten bedingt sein und es muss an eine Tinea oder anderweitige Hauterkrankung gedacht werden. Gegebenenfalls sollte eine Biopsie erfolgen. **Abb. 1** fasst die Diagnostikschritte zusammen.

Allergologische Anamnese

Da Patienten mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und/oder atopisches Ekzem) zu Überempfindlichkeitsreaktionen neigen, sollte danach gefragt werden. Weitere Fragen beziehen sich auf Komplikationen bei vorausgegangenen Eingriffen und auf die Unverträglichkeit von Dentalkunststoffen. Letztere könnte ein Hinweis auf mögliche Kontaktallergie gegen Acrylate und Hilfsstoffe wie Benzoylperoxid sein (und eine entsprechende Testung rechtfertigen, s. unten). Weiterhin sollte nach

Tab. 1 Epikutantestsubstanzen zur Abklärung bei Verdacht auf Metallimplantatallergie

Metalle	Knochenzementkomponenten
Nickel	Gentamicin
Kobalt	Benzoylperoxid
Chrom	Hydrochinon
Mangan	NN-Dimethyl-p-Toluidin
Molybdän	Methylmethacrylat (MMA)
Titan	2-Hydroxy-Ethyl-Methacrylat (HEMA)
Vanadium	Kupfer(II)Sulfat

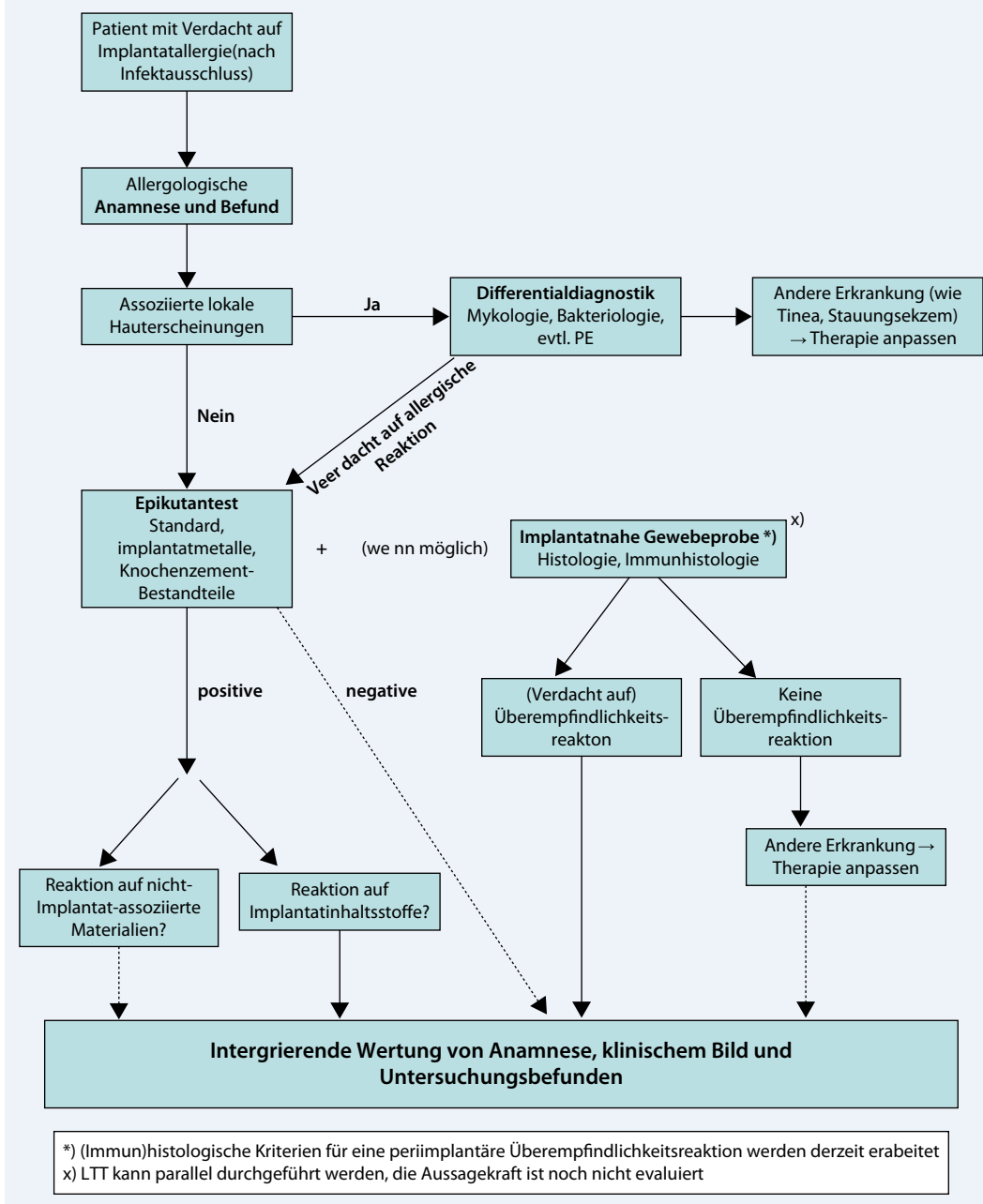


Abb. 1 ◀ Diagnostikschritte bei Verdacht auf Metallimplantatallergie

Problemen bei Metallkontakt im Sinne von Ekzem, Rötung, Juckreiz und Ergebnissen bereits durchgeführter Allergiediagnostik (Allergiepass vorhanden?) gefragt werden.

Epikutantestung

Die Epikutantestung umfasst die Standardreihe, welche Nickel-, Chrom- und Kobaltpräparationen enthält, eine erweiterte Metallreihe (Mangan-, Molybdän-, Vanadium- und Titanpräparationen) sowie – falls beim Patienten vorab verwendet – auch eine Knochenzementreihe. Als

Knochenzementkomponenten werden Acrylate und Additiva getestet. Die Testsubstanzen sind in **Tab. 1** aufgelistet. Es sollte eine Reaktionsablesung nach 2, 3 und wenn möglich auch nach 7 Tagen als Spätablesung erfolgen. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sollten nur mit der Methode Vertraute die Reaktionen interpretieren und als Kontaktallergie identifizieren. Selbst wenn kontaktallergische Reaktionen an Haut und tieferem Gewebe nicht immer parallel gehen, lässt der Test entsprechend allergische Personen erkennen.

Die klinische Relevanz einer Kontaktallergie muss anhand ergänzender Befunde gewertet werden. Demgegenüber ist die Aussagekraft einer Testung mit „Legierungsplättchen“ zweifelhaft und – im Gegensatz zum von uns empfohlenen Epikutantest – nicht evaluiert. Eine prophetische Aussage, d. h. ob die Person vielleicht später einmal eine allergische Reaktion auf jetzt vertragene Substanzen entwickeln wird, ist nicht möglich. Es muss auch angemerkt werden, dass der Epikutantest wie die meisten klinischen Provokationstests nicht immer exakt 100%ig reproduzierbar ist [6].

Hier steht eine Anzeige.



Orthopäde 2008 · 37:131–135
DOI 10.1007/s00132-008-1194-8
© Springer Medizin Verlag 2008

P. Thomas · M. Thomsen

Allergiediagnostik bei Metall-implantatunverträglichkeit

Zusammenfassung

Zur Abklärung einer vermuteten Implantatallergie steht der Epikutantest mit Implantatmetallen und Knochenzementkomponenten zur Verfügung. Hinweise auf eine lymphozytär geprägte Entzündung kann auch die (immun)histologische Untersuchung von periimplantärem Gewebe geben. Die Identifizierung von histologischen Allergiecharakteristika sowie die Wertung der Aussagekraft des Lymphozytentransformationstests über den Sensibilisierungshinweis hinaus wird allerdings erst nach größeren Studienkollektiven möglich sein.

Schlüsselwörter

Allergie · Implantat · Epikutantest · Histologie · Lymphozytentransformationstest

Allergy diagnostics in implant intolerance

Abstract

To clarify a suspected implant allergy, a patch test with implant metals and bone cement components can be used. The (immuno)histology of periimplant tissue may also indicate T-lymphocyte-dominant inflammation. Identification of histological allergy characteristics and evaluation of the lymphocyte transformation test beyond indications of sensitization will be possible only when larger studies are available.

Keywords

Allergy · Implant · Patch test · Histology · Lymphocyte transformation test

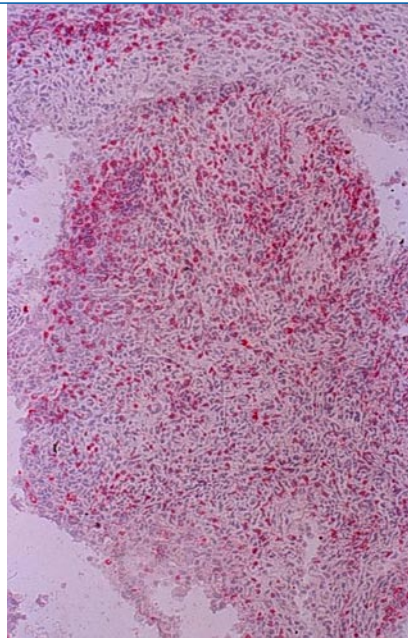


Abb. 2 ▲ Dichtes lymphozytäres Infiltrat im periimplantären Gewebe eines Patienten mit Lockerung einer Metall-Metall-Hüftendoprothese (Anti-CD3-Färbung)

Histologie

Sofern implantatnahes Gewebe verfügbar ist, sollte dieses formalinfixiert einer weiteren (immun)histologischen Untersuchung von entzündlichem Zellinfiltrat (speziell T-zelluläre Entzündung,

■ **Abb. 2**), Fremdkörperreaktionen oder infektassoziierten Veränderungen zugeführt werden. Zur Diagnostik der Endoprothesenlockerung bzw. zur histopathologischen Klassifikation des Reaktionsmusters in periprothetischen Membranen bei gelockerten Knie- und Hüftendoprothesen wurde ein Konsensusvorschlag veröffentlicht [7]. Hier werden unterschieden:

- Typ I: periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ,
- Typ II: periprothetische Membran vom infektiösen Typ,
- Typ III: periprothetische Membran vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Mischtyp),
- Typ IV: periprothetische Membran vom Indifferenztyp.

Eine klare Definition für metallallergiebedingte Reaktionsmuster gibt es noch nicht. Allerdings haben u. a. Willert et al. [15] auf das Zusammentreffen von pe-

rivaskulär aggregierten Lymphozyten und Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten, „high endothelial venules“ und Fibrinexsudaten hingewiesen. Gewebe in einem Spezialmedium oder schockgefroren kann auch zur Analyse des molekularbiologischen Zytokinmusters der Entzündung (auch im Sinne einer Allergie vom verzögerten, zellulären Typ) hinterfragt werden.

Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der LTT zeigt über induzierbare T-Zell-Proliferation nach In-vitro-Antigenzugabe an, dass die Blutlymphozyten des Spenders das in die Zellkultur zugegebene Antigen „kennen“ (Sensibilisierung). Dies wird als Relation zur Basisproliferation unstimulierter Kulturen als Stimulationsindex (SI) angegeben. Manche Autoren sehen bereits ab $SI > 2$ einen Sensibilisierungshinweis. Allerdings lässt sich selbst bei ergänzender Zytokinanalyse nicht aussagen, ob mit einer Sensibilisierung auch eine krankmachende Überempfindlichkeit verknüpft ist. Der Test liefert somit ergänzende Informationen zu einer Metallsensibilisierung – darf aber nicht überinterpretiert werden.

Fazit für die Praxis

Bevor die Diagnose einer Metallimplantatallergie gestellt wird, sollten erst häufigere Auslöser implantatassoziierten Beschwerden wie mechanische Ursachen oder Infekt abgeklärt werden. Die Aussage einer Implantatallergie lässt sich erst in Zusammenschau von Anamnese, klinischem Befund und Epikutantestreaktion treffen. Wertvolle Zusatzinformation gibt die Analyse von periimplantärem Gewebe. Welchen Aussagewert über den Nachweis einer Metallsensibilisierung hinaus der LTT hat, ist Gegenstand aktueller Studien. Über das Münchner Implantatallergieregister und über derzeit laufende Studien ist die Identifizierung weiterer Allergiecharakteristika bei Implantatunverträglichkeit zu erwarten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Thomas

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie , Ludwig-Maximilians-Universität Frauenlobstraße 9–11, 80337 München Peter.Thomas@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baur W, Hönlle W, Willert HG, Schuh A (2005) Histopathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall/Metallgleitpaarungen. Orthopade 34: 225–233
2. Büdinger L, Hertl M (2000) Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. Allergy 55: 108–115
3. Granchi D, Cenni E, Trisolino G et al. (2005) Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. J Biomed Mater Res 77: 257–264
4. Haddad FS, Cobb AG, Bentley G et al. (1996) Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. J Bone Joint Surg Br 78: 546–549
5. Hallab NJ, Merritt K, Jacobs JJ (2001) Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am 83: 428–436
6. Kleinhans D (2006) Interpretation negativer Ergebnisse beim Epikutantest. Allergo J 15: 582–583
7. Morawietz L, Gehrke T, Schröder JH (2006) Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung. Pathologie 27: 439–446
8. Park YS, Moon YW, Lim SJ et al. (2005) Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. J Bone Joint Surg Am 87: 1515–1521
9. Ring J (2003) Angewandte Allergologie, 3. Aufl. Urban & Vogel, München
10. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S et al. (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. Allergy 56: 1192–1196
11. Summer B, Sander C, Przybilla B, Thomas P (2001) Molecular analysis of T-cell clonality with concomitant specific T-cell proliferation in vitro in nickel-allergic individuals. Allergy 56: 767–770
12. Thomas P (2003) Allergien durch Implantatwerkstoffe. Orthopade 32: 60–64
13. Thomas P, Auböck J, Braathen L et al. (2007) Increased metal sensitivity and periimplant T-lymphocytic inflammation in patients with failed metal-to-metal total hip replacement. J Bone Joint Surg (zur Veröffentlichung eingereicht)
14. Trautmann A, Akdis M, Brocker EB et al. (2001) New insights into the role of T cells in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Trends Immunol 22: 530–532
15. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al. (2005) Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. J Bone Joint Surg Am 87: 28–36

**Ausschreibung:
Innovationspreis Deutsche
Hochschulmedizin 2008**

Mit der Vergabe des Innovationspreises möchte der IV. Innovationskongress der deutschen Hochschulmedizin Wissenschaftler fördern. Damit soll die Bedeutung der Wissenschaft und Hochschulmedizin für den Standort Deutschland gestärkt werden. Die Bewerbungsfrist für den mit 10.000 Euro dotierten Preis läuft bis zum 31. März 2008.

Mit diesem Forschungspreis sollen wissenschaftliche Arbeiten und Projekte aus der gesamten Hochschulmedizin in Grundlagenforschung, Klinischer Forschung und Innovationsforschung mit klinischer Relevanz ausgezeichnet bzw. gefördert werden. Die eingesandten Arbeiten werden zur Begutachtung einem Preisrichterkollegium vorgelegt, das die besten Arbeiten auswählt. Danach entscheidet der Beirat des IV. Innovationskongresses über die Preisvergabe. Der Innovationspreis 2008 ist mit einem Preisgeld von 10.000 Euro dotiert, ist aufteilbar und wird im Rahmen des III. Innovationskongresses der deutschen Hochschulmedizin am 17. Juli 2008 in Berlin verliehen.

Modalitäten:

- Bewerbungsende ist der **31. März 2008**. Eingereichte Projekte sollen das Format eines kurzen DFG-Sachbeihilfeantrages aufweisen und folgende Unterlagen enthalten:
 1. Manuskript oder Projektplan
 2. Zusammenfassung in deutscher Sprache
 3. Angabe des Eigenanteils
 4. Bei mehreren Autoren schriftliches Einverständnis aller Autoren für die Bewerbung
 5. Versicherung, dass die Arbeit/das Projekt nicht zu einer anderen Ausschreibung eingereicht ist oder vorgesehen ist
 6. Lebenslauf mit Foto
 7. Publikationsverzeichnis
- Jeder Autor darf für einen Ausschreibungszeitraum nur eine Arbeit einreichen.

- Bewerber, die bei der Einreichung der Arbeit gegen eine oder mehrere dieser Richtlinien verstoßen, scheiden aus der Bewerbung aus.
- Die Entscheidung des Beirates auf Basis der Empfehlung des Preisrichterkollegiums ist endgültig und erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges.
- Die Arbeiten sind via eMail, CD oder Diskette unter dem Stichwort „Innovationspreis der deutschen Hochschulmedizin 2008“ unter folgender Adresse einzureichen:
Beirat des III. Innovationskongresses der Hochschulmedizin
c/o Rochus Fisches GmbH
Pariser Ring 37
76532 Baden-Baden
eMail: fishes@rochusfisches.de
Telefonische Auskunft unter (07221) 99660-35 (Frau Julia Österle). Der Eingang der Bewerbung wird innerhalb von einer Woche bestätigt.
- Der Preisträger soll den Preis persönlich während des IV. Innovationskongresses in Berlin entgegennehmen.

Quelle: German Medical Science (GMS)