

Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit

Von Sabine Brennecke und Claudia Jäger

Keywords: Implantatallergie, Osteosynthese, Endoprothese, Revisionsimplantat, Metall, Knochenzement, Epikutantest, Lymphozytentransformationstest

Die Implantation von Osteosynthesen und Endoprothesen gehört zu den häufigsten Operationen, die in Deutschland durchgeführt werden. In der Regel ist der postoperative Verlauf komplikationslos. Treten Beschwerden auf, sind die Auslöser in den meisten Fällen Infekte oder mechanischer Natur. Ursache kann aber auch eine Allergie auf Legierungsmetalle oder Knochenzementinhaltsstoffe sein. Bisher erhalten potenziell betroffene Patienten nur selten eine allergologische Diagnostik, da diese als schwierig gilt, kaum standardisiert ist und nur in spezialisierten Zentren durchgeführt wird.



Besteht klinisch oder anamnestisch der Verdacht auf eine Implantatallergie, ist eine umfassende allergologische Diagnostik indiziert. Sie besteht aus allergologischer Anamnese, einem Epikutantest (Standard-, Metall- und ggf. Knochenzementreihe), der histologischen Untersuchung von periimplantärem Gewebe und ggf. einem Lymphozytentransformationstest. Erhärtet sich der Verdacht auf eine Implantatallergie, muss das weitere Vorgehen einschließlich der Auswahl eines Revisionsimplantats zusammen mit dem behandelnden Orthopäden genau abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden.

Einleitung

In Deutschland profitiert eine Vielzahl von Patienten von Osteosynthesematerialien und gelenkersetzenden Prothesen. So wurden allein im Jahr 2009 rund 390.000 Hüft- und Knieendoprothesen implantiert [1]. In der Regel werden die implantierten Materialien komplikationslos getragen. Treten Beschwerden auf, stehen Infekte und mechanische Auslöser als Ursache im Vordergrund. Eine Implantatunverträglichkeit kann aber auch auf einer Kontaktallergie gegen Legierungsmetalle oder

Knochenzementkomponenten beruhen. Allergische Reaktionen vom Spättyp (Typ IV) – beispielsweise als Ekzemreaktion (Abb. 1) – scheinen vorzuherrschen [2, 3]. Aber auch andere Symptome wie gestörte Wund- oder Frakturheilung, Ergüsse, Schmerzen, Bewegungseinschränkung oder Lockerung des Implantats können bei Allergien auftreten [4].

Gleitpartner und Knochenzement

Für Osteosynthesen werden neben Stahlmaterialien heute zunehmend titanbasierte Materialien eingesetzt. In der Endoprothetik kommen vor allem Kobalt-Chrom- sowie Titanlegierungen zum Einsatz. Die verwendeten Kobalt-Chrom-Legierungen enthalten meist etwa 64% Kobalt, 28% Chrom, 6% Molybdän und bis zu 1% Nickel (Gewichtsanteile) [5, 6]. Titanlegierungen bestehen größtenteils aus Titan, zusätzlich können Vanadium, Aluminium, Niob, Molybdän, Zirkonium und Eisen enthalten sein. Mit einem Gewichtsanteil von 0,012 bis 0,034 Gew.% ist aber auch Nickel noch in Spuren enthalten [7]. Demgegenüber sind Polyethylen und Keramikmaterialien als Gleitpartner allergologisch nicht relevant [8].

Neben den Legierungsmetallen spielen auch die Bestandteile des Knochenzements allergologisch eine Rolle. Die gängigen Acrylatbasierten Knochenzemente werden kurz vor dem Einsatz am Patienten durch Mischen von zwei Komponenten hergestellt. Durch die Mischung der Komponenten wird die Polymerisationsreaktion ausgelöst. In Knochenzementen sind in der Regel Acrylate, Aktivatoren, Stabilisatoren, Antibiotika, Farbstoffe und Röntgenkontrastmittel enthalten [8]. →



Abb. 1: Chronisches Ekzem und Ulkus nach Osteosynthese

Sensibilisierungsraten in der Bevölkerung

Patienten mit Verdacht auf Implantatallergie erhalten nur selten eine allergologische Diagnostik. Dem stehen gesichert hohe kutane Metall-Sensibilisierungsraten in der Bevölkerung gegenüber. In einer 2001 veröffentlichten Studie fanden sich in Süddeutschland Kontaktallergieraten der Allgemeinbevölkerung gegen Nickel bei 13,1%, gegen Kobalt bei 2,4% und gegen Chrom bei 1,1% [9]. Speziell bei der Nickelkontaktallergie sind im aktuellen Querschnitt deutlich mehr Frauen unter 40 Jahren betroffen.

Häufigkeit von Implantatallergien

Die Datenlage bezüglich Häufigkeit und Ausprägung einer Implantatallergie ist inhomogen und lückenhaft. Bei Patienten mit Metall-Metall-Endoprothesenpaarungen wurde in mehreren Studien über erhöhte Metall-(Nickel-, Chrom- und/oder Kobalt-) Allergieraten berichtet [10, 11, 12]. Eine 2005 veröffentlichte Studie [13] verglich bei einem heterogenen Endoprothesengut (Keramik-, Metall-Kunststoff-, Metall-Metall-Paarung) 53 Patienten mit stabilen und 104 Patienten mit gelockerten Hüftendoprothesen. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass eine Metall- sowie Knochenzementkontaktallergie zwar nicht direkt mit einem Implantatversagen verknüpft war, aber mit einer signifikant kürzeren 10-Jahres-Implantatüberlebensdauer einherging (41,3 vs. 50,5%). Erhöhte Metallallergieraten von 20% gegen Nickel, 14% gegen Kobalt und 7% gegen Chrom fanden sich auch bei einer Serie von 44 Patienten mit Beschwerden nach Knieendoprothetik [14]. Eine Untersuchung von Thomas et al. berichtet über ein Patientenkollektiv mit komplikationsbehafteten Knieendoprothesen, welches eine hohe Kontaktallergie-rate gegen Benzoylperoxid (18%) und Gentamycin (18%) aufwies [15].

Auf der anderen Seite zeigen die Untersuchungen von Carlsson et al., dass trotz kutaner Metallallergie die eingesetzten Implantate durchaus reaktionslos vertragen werden [16, 17]. Bei 18 Patienten mit bekannter Metallallergie und Implantation des allergieauslösenden Metalls kam es nur bei einem



Abb. 2: Vorbereitung Epikutantest

Patienten zu einer allergiebedingten Komplikation (Ekzem durch Stahldrahtcerclage).

Das Implantatallergieregister

Seit 2002 werden Verdachtsfälle einer Implantatallergie im Implantatallergieregister an der Ludwig-Maximilians-Universität in München gesammelt. Bis zur ersten Auswertung 2007 wurden 239 Verdachtsfälle erfasst. Als Beschwerden standen bei den betroffenen Patienten Schmerzen (68,2%), Schwellung (42,1%) und Rötung (33,5%) im Vordergrund. Bei jedem dritten (29,6%) gemeldeten Verdachtsfall konnte eine Kontaktallergie gegen Metalle nachgewiesen werden, bei jedem vierten (24,8%) eine Kontaktallergie gegen Bestandteile des Knochenzements. Bei 23 Patienten mit nachgewiesener Metallallergie wurde das Implantat gewechselt. Sie erhielten eine Prothese aus einer Titanlegierung. Bei fast allen verschwanden danach die Beschwerden [18].

Diagnostische Abklärung

An erster Stelle steht bei implantatbedingten Beschwerden immer eine umfassende orthopädisch-chirurgische Abklärung. Vor allem

ein Infekt und ein mechanischer Auslöser müssen zuverlässig ausgeschlossen werden [4]. Ergibt sich der Verdacht auf eine allergiebedingte Implantatunverträglichkeit, wird zunächst eine ausführliche allergologische Anamnese erhoben. Dabei sollte eruiert werden, ob eine atopische Diathese vorliegt und ob bereits Allergien bekannt sind. Reaktionen auf alten Modeschmuck oder Metallknöpfe können als Hinweis auf eine Nickelallergie gewertet werden. Bei Ekzemen an den Füßen kommt eine Chromatallergie in Betracht, denn Chromat wird in der Schuhindustrie als Ledergerbstoff verwendet [19]. Von besonderem Interesse sind auch allergieverdächtige Komplikationen bei früheren Metallimplantationen oder Unverträglichkeit von acrylatbasierten Materialien wie Dentalkunststoffen. Darüber hinaus müssen bei Ekzemreaktionen auch Allergien auf implantatunabhängige Allergene berücksichtigt werden. Hier kommen zum Beispiel Desinfektionsmittel oder therapeutische bzw. pflegende Externa in Betracht. Außerdem muss auch das Vorliegen einer anderweitigen Hautkrankheit, z. B. einer Tinea, in Betracht gezogen werden.

Epikutantest

Im Epikutantest (Abb. 2) sollten sowohl gängige in Implantaten enthaltene Metalle getestet werden als auch Bestandteile des Knochenzements, sofern dieser verwendet wurde. Für die Testung von Nickel, Kobalt und Chrom stehen standardisierte, zuverlässige Epikutantestpräparationen zur Verfügung. Zusätzlich sollten die Metalle Vanadium, Titan, Molybdän und Mangan getestet werden [20]. Für diese Metalle gibt es zwar Epikutantestpräparationen, diese sind jedoch nicht ausreichend standardisiert und werden in der Regel nur in spezialisierten Zentren verwendet. Grundsätzlich sind in der Literatur nur wenige positive Reaktionen auf die zuletzt genannten Metalle dokumentiert. Teilweise können, insbesondere bei Molybdän, auch irritative Reaktionen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist nicht geklärt, ob die Titan- und Molybdän-Testpräparationen überhaupt in der Lage sind, in tiefere Hautschichten einzudringen und eine echte Typ IV-Reaktion im

Epikutantest auszulösen [20, 21, 22]. Positive Reaktionen auf Implantatmetalle müssen daher sehr kritisch hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz beurteilt werden.

Benzoylperoxid (BPO) dient im Knochenzement als Starter der Polymerisierungsreaktion und ist nach Aushärtung des Knochenzementes zu über 99% umgesetzt, also praktisch nicht mehr vorhanden. Es ist also nahezu ausgeschlossen, dass BPO für Unverträglichkeitsreaktionen auf Knochenzement verantwortlich ist, die über längere Zeit bestehen [20]. Daneben ist die Interpretation positiver Epikutantestergebnisse zusätzlich durch das hohe irritative Potential von BPO erschwert [23].

Ein weiteres potenzielles Allergen im Knochenzement ist das Antibiotikum Gentamycinsulfat, das über längere Zeit aus dem Knochenzement freigesetzt wird. Reaktionen auf Gentamycin entwickeln sich oft erst nach mehreren Tagen, so dass eine Spätablesung nach sieben Tagen erfolgen sollte [20].

Während der Aushärtungsphase des Knochenzementes ist der operierte Patient gegenüber Mono- und Oligomeren von Methylmethacrylat oder anderen Methacrylaten exponiert. Hierbei handelt es sich um bekannte Allergene, die im Epikutantest nur selten zu falsch positiven Reaktionen führen [20].

Weitere Substanzen im Knochenzement sind Hydrochinon als Stabilisator und N,N-Dimethyl-p-Toluidin als Aktivator. Da beide Stoffe bei der Polymerisierungsreaktion relativ schnell verbraucht werden und es sich nicht um ausgesprochen potente Allergene handelt, sind Sensibilisierungen selten [20].

Die Empfehlung, ein Kupfersalz epikutan zu testen, basiert darauf, dass Knochenzemente mit einem Kupfer-Chlorophyllin-Komplex grün gefärbt werden. In diesem Komplex ist das Kupferion sehr fest gebunden, sodass es relativ unwahrscheinlich ist, dass sich freies Kupfer in sensibilisierungsfähiger Form aus diesem Komplex herauslöst [20]. Positive Reaktionen sind außerdem kritisch zu werten, da es bei empfindlichen Personen auch zu falsch positiven Reaktionen kommen kann [24].

Als Röntgenkontrastmittel wird Knochenzement häufig Zirkoniumdioxid beige-

mischt. Beobachtet wurden Granulome der Haut nach Kontakt mit diesem Metall. Der Epikutantest ist meist nur auf krankhafter Haut oder nach Entfernung der oberen Hornschicht des Integuments positiv. Nach 4 Wochen werden auf den Teststellen Papeln beobachtet, wobei histologisch epitheloide Granulome nachweisbar sind [25].

Außerdem sollte nicht vergessen werden, auch Desinfektionsmittel oder therapeutische bzw. pflegende Externa als Auslöser von Ekzemreaktionen in Betracht zu ziehen. Für die Testung dieser Substanzgruppen stehen standardisierte Testreihen der Deutschen Kontaktallergiegruppe zur Verfügung.

Histologische Untersuchung

Auch eine histologische Untersuchung von periimplantären Gewebe kann zur differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf Implantatallergie beitragen.

So steht bei einem Infekt der Nachweis von Bakterien im Vordergrund, während bei mechanischer Ursache der Beschwerden eine partikelassozierte Fremdkörperreaktion mit Fremdkörperriesenzellen gefunden wird. Bisher ist es zwar nicht gelungen, einer allergischen Implantatreaktion ein eindeutiges histopathologisches Korrelat zuzuordnen, es wird aber eine Spättypüberempfindlichkeit in Zusammenhang mit lymphozytären

Infiltrationsmustern diskutiert. Willert hat hierfür 2001 den Begriff Aseptic Lymphocytic Vasculitis-Associated Lesion (ALVAL) vorgeschlagen [8]. In einer Untersuchung von Thomas et al. bei Patienten mit revidierter Metall-Metall-Endoprothetik und periimplantärer lymphozytärer Entzündung fand sich eine hohe Koinzidenz zwischen kutaner Kontaktallergie und metallspezifischer T-Zell-Hyperreaktivität in vitro [26].

Daneben kann Gewebe in einem Spezialmedium oder schockgefroren auch zur Analyse des molekularbiologischen Zytokinmusters der Entzündung (auch im Sinne einer Allergie vom verzögerten, zellulären Typ) analysiert werden [4].

Lymphozytentransformationstest

Bei dieser sehr aufwendigen Untersuchung wird die Proliferation aus dem Patientenblut isolierter Lymphozyten anhand des 3H-Thymidin-Einbaus in die DNA der Zellen nach Allergenexposition gemessen [19]. Dieses Verfahren wird bisher nur in spezialisierten Laboren durchgeführt. Ein positives Ergebnis zeigt, dass eine Sensibilisierung vorliegt. Ob diese auch von klinischer Relevanz ist, muss kritisch geprüft werden. Der Test liefert somit ergänzende Informationen bei Verdacht auf Metallsensibilisierung, darf aber nicht überinterpretiert werden [4]. →

Checkliste: Vorgehen bei Verdacht auf Implantatallergie

- Orthopädisch-chirurgische Abklärung zum Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen (Blutuntersuchung, Bakteriologie, Bildgebung, etc)
- Allergologische Anamnese: Atopische Diathese, vorbestehende Allergien, Allergietest in der Vorgeschichte?
- Epikutantest: Testreihe Metallimplantate, ggf. Testreihe Knochenzement und weitere Testreihen, z. B. auf Inhaltsstoffe angewendeter Externa
- Histologische Untersuchung von periimplantärem Gewebe
- Lymphozytentransformationstest

Tab. 1: Checkliste: Diagnostische Schritte bei Verdacht auf Implantatallergie

Vorgehensweise in der Praxis

Da bei Patienten mit frischer Fraktur und Verdacht auf eine Metallallergie keine Zeit für eine detaillierte Abklärung bleibt, empfiehlt es sich, sich für ein Osteosynthesematerial mit einer Titanlegierung zu entscheiden. Osteosynthesematerialien liegen oft sehr dicht unter der Hautoberfläche. Damit scheint bei Vorliegen einer Metallallergie ein erhöhtes Risiko für Ekzeme und Wundheilungsstörungen zu bestehen [4].

Bei einem geplanten orthopädischen Eingriff sollte im Rahmen der Voruntersuchungen eine allergologische Anamnese erfolgen. Sind bereits implantat-relevante Allergien bekannt oder werden Symptome geäußert, die auf eine implantat-relevante Allergie (Nickellallergie durch Modeschmuck, Chromatallergie durch Schuhe) schließen lassen, ist ein Epikutantest empfehlenswert. Bei einer positiven Testreaktion muss das weitere Vorgehen sorgfältig abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden.

Bei Patienten mit einer einliegenden Endoprothese und postoperativen Problemen sollte zunächst mehrfach ein Infekt ausgeschlossen werden, da dies die wahrscheinlichste Ursache der Beschwerden ist. Sind andere Ursachen für die Beschwerden unwahrscheinlich, sollte eine umfassende allergologische Diagnostik durchgeführt werden.

Prothetische Versorgung bei Allergie

Hat sich im Rahmen der Diagnostik der Verdacht auf eine implantatrelevante Allergie erhärtet, stehen verschiedene Möglichkeiten der prothetischen Versorgung zur Verfügung. Bei einer Hüftendoprothese besteht in der Regel die Möglichkeit, auf ein Titanimplantat und eine Keramik-Polyethylen-Gleitpaarung auszuweichen. Am Knie und am oberen Sprunggelenk stehen aus tribologischen Gründen fast ausschließlich Kobalt-Chrom-Legierungen zur Verfügung stehen. Da das Risiko einer implantat-allergischen Reaktion insgesamt als vergleichsweise gering eingestuft werden kann, ist die Verwendung eines Kobalt-Chrom-Implantates nach ausführlicher Aufklärung und mit dem

Einverständnis des Patienten aus klinischer Sicht aber durchaus vertretbar [4].

Von einigen Implantatherstellern werden auch Implantate speziell für den Einsatz bei Patienten mit Metallallergie angeboten. Häufig sind diese Implantate Modifikationen der Standardimplantate, die entweder beschichtet (Reduzierung der Ionenabgabe) oder aus Titanlegierungen hergestellt werden [27, 28] und deren Oberfläche gehärtet wird. Bei Beschichtungen besteht die potenzielle Gefahr des Abplatzens von Beschichtungspartikeln. Diese sehr harten Partikel können durch „Dreikörperverschleiß“ zu einer kürzeren Überlebensrate des Implantates führen. Des Weiteren können zu dünne Beschichtungen sich mit der Zeit auch abreiben, und dann liegt das potenziell allergieauslösende Material wieder frei. Durch Weiterentwicklung der Beschichtungen konnte dieses Risiko zunehmend reduziert werden. Eine Oberflächenhärtung durch Keramisierung von Titanlegierungen wie bei „Oxinium“ oder „Tribosul ODH“ ist ein weiterer möglicher Verbesserungsansatz, den es zu beobachten gilt und an dem viel geforscht wird. Langzeitergebnisse liegen für diese „Allergieimplantate“ noch nicht vor [4].

Bei einer Sensibilisierung gegen einen Bestandteil des Knochenzements sollte auf die Anwendung von Knochenzement verzichtet oder ein Knochenzement ausgewählt werden, welcher den diagnostizierten Allergieauslöser nicht enthält.

Es gibt ermutigende Berichte über Patienten, die nach Diagnose einer Metallimplantatallergie durch Einsatz von oben genannten Alternativmaterialien beschwerdefrei wurden [29, 30].

Fazit

Die allergologische Diagnostik bei der Abklärung einer vermuteten Implantatunverträglichkeit kann sich auf gängige Methoden wie den Epikutantest und die Histopathologie stützen. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind allerdings notwendig, um die allergologische Abklärung weiter zu standardisieren. Hervorzuheben ist, dass die

Diagnose einer Implantatallergie nicht nur aufgrund von Einzelbefunden gestellt werden darf, sondern stets das Ergebnis der Zusammenschau der Befunde von Anamnese, Klinik, Epikutantest, Histopathologie und ggf. eines Lymphozytentransformationstests ist (Tabelle 1).

Erhärtert sich der Verdacht auf eine Metallallergie sollten, wenn möglich und tribologisch sinnvoll, Titanimplantate mit Gleitpaarungen aus Polyethylen/Keramik verwendet werden. Bei Knie- und Sprunggelenkendoprothesen kann mit dem Hinweis auf die noch unklare Datenlage und das wohl kleine Restrisiko die normale CoCr-Legierung mit bekannten Langzeitergebnissen zum Einsatz kommen. Gegebenenfalls kann auch auf spezielle beschichtete und oberflächengehärtete Implantate ausgewichen werden, wobei für diese Alternativen Langzeitergebnisse fehlen. Auch eine Allergie auf einen Knochenzementbestandteil sollte bei der Auswahl des gegebenenfalls zur Anwendung kommenden Knochenzements berücksichtigt werden. ▣▣

Literatur beim Verfasser

*Dr. Sabine Brennecke
Dr. Claudia Jäger
Fachärztin für Dermatologie und Venerologie, Phlebologie, Allergologie, Proktologie
Tätigkeitsschwerpunkte Ästhetische Medizin und Dermatochirurgie
ATOS Klinik Heidelberg
jaeger@atos.de
www.atos-dermatologie.de*