

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Ruzicka

## **Charakteristika von Patienten mit Metallimplantatallergie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ramona Robrecht

aus  
Duisburg

Jahr  
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Thomas

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Jörg Hausdorf

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. hum. biol. B. Summer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2013

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	3
1.1	Einführung.....	3
1.2	Allergietypen .....	3
1.3	Allergiediagnostik .....	4
1.4	Metalle als häufige Spättypallergie-Auslöser .....	5
1.4.1	Nickel (Ni).....	5
1.4.2	Chrom (Cr) .....	5
1.4.3	Kobalt (Co).....	6
1.5	Metallimplantate.....	6
1.5.1	Häufigkeit der Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen.....	6
1.5.2	Implantatmaterialien.....	6
1.5.3	Probleme nach Implantation.....	7
1.6	Fallbeispiel “Implantatallergie bei Kniegelenksendoprothese” .....	8
2	Ziele der Arbeit .....	9
3	Materialien und Methoden .....	10
3.1	Patientenkollektiv .....	10
3.1.1	Implantatallergiesprechstunde.....	10
3.1.2	Art des Patientenkollektivs.....	10
3.2	Fragebogen .....	10
3.2.1	Art der Durchführung .....	10
3.2.2	Art der Fragen .....	11
3.2.3	Auswertung .....	11
3.2.4	Einholen ergänzender Informationen .....	13
3.3	Epikutantest .....	14
3.3.1	Material und Ablesung .....	14
3.3.2	Dokumentation und deren Verwertung .....	14
3.3.3	Epikutantestsubstanzen .....	15
3.4	Lymphozytentransformationstest (LTT) .....	15
3.4.1	Material und Durchführung.....	15
3.4.2	Testsubstanzen .....	16
3.4.3	Auswertung .....	16
3.5	Verlaufsfragebogen .....	16
3.5.1	Konzept des Verlaufsfragebogens.....	16
3.5.2	Durchführung der Verlaufsbefragung .....	17
3.5.3	Befragungsparameter .....	17
3.6	Datenverarbeitung und Statistik .....	19
3.6.1	Auswertung .....	19
3.6.2	Verwendete Programme .....	19
4	Ergebnisse .....	21
4.1	Ergebnisse der Erstvorstellung.....	21
4.1.1	Charakteristika des Patientenguts.....	21
4.1.2	Daten aus der fragebogengestützten Anamnese.....	22
4.1.3	Ergebnisse der Allergiediagnostik .....	25
4.1.4	Vergleichende Beurteilung von Metallunverträglichkeit/-sensibilisierung .....	28
4.1.5	Vergleichende Beurteilung von Atopie und Metallunverträglichkeit/ -sensibilisierung .....	30

4.1.6	Vergleichende Beurteilung von positiven Epikutantestreaktionen auf Knochenzementkomponenten von Patienten mit/ohne zementierte Metallimplantate .....	31
4.1.7	Geschlechtsabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter.....	32
4.1.8	Altersabhängige und implantatabhängige Verteilungsmuster der Fragebogenantworten und Testergebnisse .....	32
4.2	Ergebnisse der Verlaufsbefragung .....	33
4.2.1	Wichtige Charakteristika der teilnehmenden Patienten .....	33
4.2.2	Art und Häufigkeiten der Beschwerden bei den befragten Patienten .....	34
4.2.3	Gehhilfenbenutzung und Medikamenteneinnahme.....	36
4.2.4	Entwicklung der Beschwerden bei Erstvorstellung und Verlaufsbefragung: global sowie mit bzw. ohne Revisionsoperation .....	36
4.2.5	Geschlechtsabhängige Verlaufsentwicklung.....	38
4.2.6	Altersabhängige Verlaufsentwicklung .....	39
4.2.7	Patienten mit Unverträglichkeit weiterer Metallimplantate .....	39
4.2.8	Zahnmaterialunverträglichkeit .....	40
4.3	Verlaufsbeobachtung an einem speziellen Kollektiv .....	41
4.3.1	Beschwerdenverlauf und Metallsensibilisierung/Metallunverträglichkeit bei Patienten mit Knieprothesen und Revisionsoperation (n = 40).....	42
4.3.2	Beschwerdenverlauf und Art der Implantatlegierungen bei 40 Patienten mit revidierten Knieprothesen .....	43
4.3.3	Art der Legierung vor und nach Revisionsoperation bei 24 Patienten mit einer Besserung und Vorhandensein/Fehlen einer Metallunverträglichkeit .....	44
4.3.4	Art der Legierung vor und nach Revisionsoperation bei 24 Patienten mit einer Besserung und mit/ohne Metallsensibilisierung .....	45
5	Diskussion .....	47
5.1	Diskussion der Erstvorstellung.....	47
5.1.1	Charakteristika des Patientenguts.....	47
5.1.2	Daten aus der fragebogengestützten Anamnese.....	48
5.1.3	Ergebnisse der Allergiediagnostik .....	50
5.1.4	Vergleichende Beurteilung von Metallunverträglichkeit/ sensibilisierung.....	54
5.1.5	Vergleichende Beurteilung von Atopie und „Metallunverträglichkeit“ an der Haut/Metallsensibilisierung .....	55
5.1.6	Geschlechtsabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter.....	55
5.1.7	Altersabhängige und implantatabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter .....	55
5.2	Diskussion der Verlaufsbefragung .....	56
5.2.1	Beschwerdenverlauf und Patientencharakteristika.....	56
5.2.2	Beschwerdeverlauf bei 40 Patienten mit Knieendoprothesen-Revision .....	57
5.2.3	Ausblick .....	58
6	Zusammenfassung .....	59
7	Anhang .....	60
8	Danksagung .....	64
9	Literaturverzeichnis.....	65

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Parallel zu der immer älter werdenden Gesellschaft nehmen degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates und traumatische Frakturen insbesondere auf dem Boden vorbestehender Osteoporose zu. Im Jahre 2003 fand man deutschlandweit die Arthrose, welche die häufigste Ursache des endoprothetischen Gelenkersatzes darstellt, in 204.498 Fällen als eine der Entlassungsdiagnosen [91]. Bei Frauen ist die Arthrose sogar -nach der Spontangeburt- die häufigste Ursache einer stationären Behandlung [91]. Dies wird auch einen steigenden Bedarf an prothetischem Gelenkersatz bedingen. In der Regel werden Endoprothesen gut vertragen. Typische Komplikationen wie z.B. Infekte oder mechanische Fehlstellung sind seit langem bekannt und gut untersucht. Bei der seltenen Metallunverträglichkeit im Sinne einer Typ-4-Sensibilisierung hingegen sind viele Aspekte noch unklar. Angesichts des steigenden Bedarfs an Metallendoprothesen sollte man sich jedoch auch diesem Problem stellen, da es an Bedeutung zunehmen könnte. Daher ist es sinnvoll, Strategien zur Identifizierung von Patienten mit allergiebedingter Implantatunverträglichkeit zu entwickeln.

## 1.2 Allergietypen

Allergische Reaktionen werden nach Coombs und Gell in vier verschiedene Typen unterteilt [46]:

### Soforttypreaktion (Typ 1)

Diese Reaktion beruht auf einer Interaktion von überwiegend löslichen Proteinen, die als Allergene wirken, und IgE-Antikörper, welche auf der Oberfläche von Mastzellen oder Basophilen gebunden sind und bei Allergenkontakt die rezeptorgebundenen IgE-Antikörper vernetzen. Dies führt zu einer Freisetzung von Substanzen wie Histamin oder TNF, sowie zur Bildung von Leukotrienen/Prostaglandinen und proallergischen Zytokinen wie IL-4 oder IL-5. Beispiele für diesen Allergietyp sind allergische Rhinitis, Urtikaria oder der anaphylaktische Schock.

### Zytotoxische Reaktionen (Typ 2)

Eine Typ-2-Reaktion wird über IgG-Antikörper vermittelt, die mit Antigenen auf der Zelloberfläche reagieren. Diese Antigene können sowohl Zellkomponenten wie das Rhesus-D-Antigen oder Basalmembranbestandteile sein, als auch körperfremde Stoffe wie an Erythrozyten gebundene Medikamente. Durch Komplement und Phagozytosemechanismen treten dabei zytotoxische Reaktionen auf. Bei IgG-Antikörpern gegen bestimmte Oberflächenrezeptoren kann auch die Signalübertragung gestört werden. Medikamenten oder Rhesus-D induzierte Hämolysen sind für diese Art der Immunreaktion ein Beispiel.

### Immunkomplexreaktionen (Typ 3)

Auch hier stehen IgG-Antikörper im Vordergrund. Diese richten sich aber -anders als bei der Typ-2-Reaktion- nicht gegen Antigene auf Zelloberflächen, sondern gegen lösliche Antigene.

Dabei bilden sich aus Antigen und Antikörper Immunkomplexe, welche lokal oder systemisch eine Granulozyten-/Monozytenaktivierung bewirken, welche wiederum eine Gefäß- und/oder Gewebsschädigung hervorrufen.

Komponenten von Bakterien oder Viren können so z.B. eine Endokarditis auslösen. Weitere Beispiele sind die Alveolitis aufgrund inhalierter Allergene oder die Serumkrankheit nach entsprechend injizierten Seren.

#### Spättypreaktionen (Typ 4)

Im Zentrum dieser Immunreaktion stehen antigenspezifische T-Lymphozyten. Diese werden durch antigenpräsentierende dendritische Zellen, Monozyten oder Makrophagen stimuliert und setzen daraufhin Zytokine frei, die proinflammatorisch wirken. Als Resultat zeigt sich eine lokale Zellinfiltration. Da die Reifung zu antigenspezifischen T-Lymphozyten Zeit benötigt, tritt die Reaktion auf das Allergen speziell in der Sensibilisierungsphase erst nach Tagen ein. Allergene sind z.B. Metallionen oder andere niedermolekulare Substanzen, die sich an körpereigene Proteine binden und so zum Vollantigen werden. Klinisch zeigt sich hierbei das kontaktallergische Ekzem. Auch die Tuberkulinreaktion mit ihren pseudolymphomartig und gruppiert stehenden Papeln ist eine Reaktion vom Spättyp.

### **1.3 Allergiediagnostik**

Der erste und sehr wichtige Schritt für eine zielführende Allergiediagnostik ist die Anamnese. Diese soll Aufschluss über das Beschwerdebild, die beschwerdeauslösende Situation und die berufliche und private Exposition geben. Bei der körperlichen Untersuchung wird vor allem nach möglicherweise allergisch bedingten Befunden speziell an Haut und Schleimhäuten gesucht. Die Verdachtsdiagnose, die sich aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ergibt, kann dann mittels eines Allergietests verifiziert werden, sofern beim Patienten keine Kontraindikationen (wie Schwangerschaft oder schwere Allgemeinerkrankungen) bestehen.

Bei den Allergietestungen kann man In-vivo- von In-vitro-Testungen unterscheiden. Ein In-vivo-Test bei Verdacht auf Spättypallergie ist der Epikutantest. Hierbei werden Testsubstanzen standardisiert am Rücken des Patienten über zwei Tage appliziert. Lässt sich eine Ekzemreaktion auslösen, so wurde bei klinischer Relevanz der Verdacht bestätigt. Zur genauen Durchführung dieses Tests siehe 3.3.1.

Speziell zur Abklärung von Soforttypreaktionen dient der Pricktest, bei dem Allergenen in die angeritzte Haut gelangen. Über Provokationstests können Allergene am Zielorgan (z.B. Nase, Bronchien) bezüglich ihrer klinischen Relevanz geprüft werden.

Zu den In-vitro-Testungen gehören die IgE-Bestimmung oder der Lymphozytentransformationstest (LTT), welcher die T-lymphozytäre Sensibilisierung vom verzögerten Typ gegen bestimmte Substanzen misst (siehe 3.4.1). Die In-vitro-Testungen sind allerdings nicht so aussagekräftig wie die In-vivo-Testungen, da sie oft methodisch anfällig sind und immer auf ihre klinische Relevanz geprüft werden müssen [46;96].

## **1.4 Metalle als häufige Spättypallergie-Auslöser**

Klassische klinische Manifestation einer Spättypallergie ist das allergische Kontaktekzem. Zu den typischen Auslösern gehören Metalle. Eine Sensibilisierung lässt sich mit dem Epikutantest nachweisen. Eines der wichtigsten und häufigsten Allergene ist Nickel. Ebenfalls wichtig, wenn auch seltener Auslöser kontaktallergischer Reaktionen, sind Kobalt und Chrom. Diese drei Metalle sind auch Bestandteil der Standardreihe des Epikutantests [132]. Andere Metalle wie Molybdän, Mangan, Vanadium oder Titan lösen vermutlich wesentlich seltener eine kutane Metallsensibilisierung aus und sind dadurch auch nicht in der Standardreihe vertreten. Für letztere Metalle gibt es dementsprechend noch immer keine idealen Testpräparationen [39].

Nickel, Kobalt und Chrom hingegen sind als häufige Auslöser von Kontaktallergien besser untersucht.

### **1.4.1 Nickel (Ni)**

Nickel ist ein silbernes Metall; Nickelsalze sind wasserlöslich. Liegt Nickel in anderer Form (z.B. oxidiert) vor, so ist es wasserunlöslich. Der Mensch nimmt Nickel mit dem Trinkwasser oder der Nahrung auf. Anreicherungen in der Nahrungskette sind nicht bekannt, auch wirkt es weder in Tieren noch in Menschen kumulativ toxisch. Es gibt zwar eine akute Nickelvergiftung, diese wird aber fast immer auf Nickelcarbonyl zurückgeführt [5]. Die renale Ausscheidung von Nickel geschieht schnell [80].

Nickel ist in Form von metallischen, atemwegsgängigen Stäuben, Sulfiden, Oxiden oder Carbonaten ein bekanntes Karzinogen [87]. Der Kontakt zu metallischen Nickelfestkörpern scheint das Krebsrisiko jedoch nicht zu erhöhen [5].

Nickel ist das Metall mit dem höchsten Sensibilisierungspotential. Große epidemiologische Studien wie KORA oder MONICA zeigen Nickelsensibilisierungsraten von 13,1% bzw. 9,9% in der Allgemeinbevölkerung. Bei Ekzempatienten sind im Laufe der Jahre mittlere Raten zwischen 12,3% und 17,2% (Informationsverbund dermatologischer Kliniken, IVDK) ermittelt worden [90;101;102;125;132].

Nickelsensibilisierungen werden häufig durch den Kontakt mit Modeschmuck verursacht, was auch erklärt, warum Frauen unter 50 mit 27,8% bis 30,3% besonders häufig betroffen sind [132]. Aufgrund dieser hohen Sensibilisierungsraten wurde die europäische Nickelverordnung eingeführt, welche eine Freisetzung von  $<0,5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$  bei Gebrauchsgegenständen mit längerem Hautkontakt vorschreibt [73].

### **1.4.2 Chrom (Cr)**

Chrom ist ein Element, das meist in seiner stabilsten, trivalenten Form vorliegt. Es wird z.B. für den Metabolismus von Insulin benötigt. Es kommt aber auch in hexavalenter Form vor, welche ein starkes Oxidans und ein bekanntes Karzinogen ist. Es hat irritative Wirkungen auf die Haut und wirkt allergisierend. Auch trivalentes Chrom kann sensibilisierend wirken, wenn auch schwächer [3]. Chrom bleibt länger im Körper als Nickel oder Kobalt und kann so leicht akkumulieren [80;86]. In der Industrie wird Chrom beispielsweise zum Korrosionsschutz, zur Holzimprägnierung und beim Ledergerben verwendet [87].

Hinsichtlich der Chrom-Sensibilisierung zeigen große epidemiologische Studien wie KORA oder MONICA Raten von 0,8% bis 1,1% in der Allgemeinbevölkerung. Bei Ekzempatienten

sind Sensibilisierungsraten zwischen 3,9% und 5,3% (IVDK) beschrieben worden [90;101;102;125;132].

### **1.4.3 Kobalt (Co)**

Kobalt ist ein überwiegend 2- oder 3-wertig vorliegendes Element. Es ist ein essentielles Spurenelement, welches im Vitamin B12 enthalten ist [4]. In der Medizin findet Kobalt in Form von radioaktiven Isotopen in der Strahlentherapie und Nuklearmedizin (Schillingtest) Anwendung [22]. Kobalt wird schnell über den Urin ausgeschieden [118]. Bei Nierenversagen akkumuliert es jedoch und wirkt dann zytotoxisch [20]. Kobalt ist auch ein bekanntes Kontaktallergen.

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Kobaltsensibilisierungsrate zwischen 1,5% und 2,4%. Die Kobaltsensibilisierungsrate liegt bei Ekzempatienten gemäß IVDK zwischen 4,6% und 7,1% [90;101;102;125;132].

## **1.5 Metallimplantate**

### **1.5.1 Häufigkeit der Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen**

Pro Jahr werden in Deutschland mehr als 145.000 Hüft- und 125.000 Knieendoprothesen implantiert. Weltweit wird die Anzahl der prothetisch ersetzten Gelenke auf 1,5 Mio. geschätzt [76;112;116]. Unter optimalen Bedingungen (moderne Implantatsysteme, OP-Technik, Erfahrung des Operateurs) können dabei 10-Jahres-Überlebensraten von >90% erreicht werden [1]. Das schwedische Hüftendoprothesenregister hat beispielsweise in seiner Stellungnahme von 2005 mitgeteilt, dass nach 10 Jahren noch 92,7% aller Patienten ihre erste Hüftendoprothesen besaßen [66]. In einer Untersuchung von Drees et al. mussten sich nach 15 Jahren mehr als 10% der Patienten einer Revisionsoperation unterziehen [28].

### **1.5.2 Implantatmaterialien**

Während Osteosynthesematerialien aus Metall(legierungen) bestehen, gibt es bei den Gelenkendoprothesen verschiedene Kombinationen wie Metall-Metall-Paarungen, Metall-Polyethylen(PE)-Paarungen [21;37] oder -im Bereich der Hüftendoprothetik- eine Keramik-PE-Paarung [116].

Bei der Frakturbehandlung werden meist Titan- oder Edelmetallosteosynthesen benutzt. Dies können unter anderem hochlegierte Chrom-Nickel-Stähle sein, die z.B. ca. 18 Gew.% Chrom, bis zu 33 Gew.% Nickel und ca. 3 Gew.% Molybdän enthalten [116].

In der Endoprothetik -speziell für Knieendoprothesen- werden meist Kobaltbasislegierungen eingesetzt. Diese enthalten laut Norm ISO 5832[60;79]:

- 18-30 Gew.% Chrom
- 30-69 Gew.% Kobalt
- 0-10,5 Gew.% Molybdän
- meist <1, aber auch 9-37 Gew.% Nickel
- <0,75-8 Gew.% Eisen
- <0,15-2,5 Gew.% Mangan
- 0-16 Gew.% Wolfram und

- <1-3,5 Gew.% Titan

Kobaltbasislegierungen haben eine hervorragende Verschleißbeständigkeit, wodurch sie für die Endoprothetik prädestiniert sind. Bei temporären Osteosynthesen haben sie gegenüber Titan oder rostfreien Stahl jedoch keinen Vorteil. Der Nickelanteil ist mit 10-35 Gew.% in manchen Osteosynthesematerialien hoch, was das Risiko einer allergischen Reaktion birgt. Ein Nickelgehalt von bis zu 3,0 Gew.% muss nicht namentlich erwähnt werden [60]. Nickelanteile in Implantaten unterliegen auch im Gegensatz zu Gebrauchsgegenständen nicht der Nickeldirektive [116].

Titanlegierungen bestehen meist aus Titan-Aluminium-Vanadium, Titan-Aluminium-Niob oder Reintitan [105]. Sie kommen als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Legierungen vor und haben einen Titananteil von mindestens 87 Gew.%. Begleitmaterialien sind meist 6 Gew.% Aluminium und 4 Gew.% Vanadium oder 7 Gew.% Niob. Es gibt aber auch Legierungen mit Molybdän (12-15 Gew.%), Zirkon (6 Gew.%) oder Eisenanteilen (2 Gew.%) [116]. In Titanwerkstoffen unterschiedlicher Lieferanten und Hersteller waren geringe Nickelanteile von 0,012-0,034 Gew.% nachweisbar; Jodititan hingegen ist gemäß Schuh et al. praktisch nickelfrei (0,002 Gew.%) [105]. Ein Nachteil gegenüber den Kobaltbasislegierungen ist jedoch der stärkere Abrieb. Um Korrosion und Abrieb vorzubeugen, werden zunehmend Oberflächenbeschichtungen eingesetzt [80;89]. Allerdings muss mit beschichteten Prothesen sorgfältig umgegangen werden, da die Oberflächenbeschichtung abplatzen kann und die sehr harten Partikel den Verschleiß sogar beschleunigen können [116].

Metallische Abriebpartikel können zu aseptischer Lockerung führen, und es besteht die Möglichkeit einer Sensibilisierung. Des Weiteren wurden Nickel-, Kobalt- und Chromabriebpartikeln In-vitro zytotoxische Effekte zugeschrieben [9;80].

Die Diskussion über toxische Effekte wurde durch die Beobachtung von „Pseudotumoren“ bei manchen Formen von Metall-Metall Hüftoberflächenersatz-Endoprothesen neu entfacht [24;92;93].

### 1.5.3 Probleme nach Implantation

Komplikationen nach einer Implantation können zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten und sich bereits während des stationären Aufenthalts zeigen oder sich durch ein frühes Implantatversagen auszeichnen.

In einer Studie über frühe stationäre postoperative Komplikationen bei 17.644 primären Kniegelenksimplantationen wurden 11,3% allgemeine Komplikationen beschrieben. An speziellen Komplikationen gab es bei 2,9% der Patienten ein Hämatom, 1,8% erlitten kardiovaskuläre Komplikationen, 1,2% eine tiefe Beinvenenthrombose, 1,2% eine Lungenembolie sowie 0,8% eine Infektion und 0,3% eine Pneumonie [19].

Eine Vielzahl von Ursachen kann zu Endoprothesenversagen führen, wie Fehlpositionierung, Infekte oder Implantatfrakturen. Schon 2002 nannten Sharkey et al. in ihrer Übersicht aber Reaktionen auf Abriebpartikel/aseptische Lockerung als häufigsten Grund für Revisionsoperationen [106]. Dies entspricht auch anderen Publikationen [1;28;66;74;78;116]. Die Daten des Schwedischen Hüftendoprothesenregisters zeigen ebenfalls, dass die aseptische Lockerung mit 74,9% das größte Problem darstellt. Eine Dislokation war mit 7,3% und eine tiefe Infektion mit 7,2% Grund einer Revisionsoperation. Ferner waren Frakturen (5,7%), technische Mängel (2,6%), Implantatfrakturen (1,5%), Schmerzen (0,3%) und Sonstiges (0,5%) Ursache einer Revisionsoperation [66]. Andere Studien gaben den Anteil der aseptischen Lockerung als Ursache einer Revisionsoperation mit 44% [1] bzw. ca. 33-50% [74] an.

Die aseptische Lockerung wird meist als Folge der Reaktion auf Abriebpartikel gesehen [11;28;43;61;91]. Makrophagen-dominierte Fremdkörperreaktionen werden mit den beobachteten Osteolysen in Verbindung gebracht. Polyethylen-Abriebpartikel -aber auch Metallpartikel-

werden dementsprechend oft in großer Zahl in periimplantärem Gewebe gesehen. Metallpartikel und -ionen verteilen sich aber auch im Organismus [20;80;91;122]. Von verschiedenen Autoren wurden die bei manchen Patienten beschriebenen periimplantären lymphozytären Infiltrate als Hinweis auf eine spezifische Immunantwort interpretiert [6;21;131]. „Metallsensibilisierung“ wurde bei komplikationsbehafteter Endoprothetik beschrieben [21;45;51-53;85;116], von vielen Autoren aber auch als Befund ohne wesentliche Signifikanz eingestuft [18;37;116].

## **1.6 Fallbeispiel *“Implantatallergie bei Kniegelenksendoprothese”***

In dieser Kasuistik [119] wird eine 60jährige Patientin vorgestellt, die nach Knieendoprothetik weiterhin lokale Schmerzen hatte und eine deutliche Bewegungseinschränkung. Schließlich trat auch ein Ekzem am operierten Knie auf. Die Bakteriologie des Gelenkpunkts war unauffällig und der CRP-Spiegel im Serum nicht erhöht. Der Prothesensitz war regelrecht. Bei der Beschwerdenabklärung ergab sich eine Chrom-Kontaktallergie. Da das Knieendoprothesenmodell der Patientin als identisches „Design“, aber mit einer Multilayer-Oberflächenbeschichtung durch denselben Hersteller angeboten wurde, erfolgte eine Wechseloperation mit diesem „hypoallergenen“ Implantat. Da kurz nach der Revision das Ekzem verschwand und keine Schmerzen bei guter Beweglichkeit auftraten, schlossen die Autoren auf das Vorliegen einer Implantatallergie.

Dieses Beispiel zeigt, dass nach Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Infekt oder mechanische Ursachen eine gefundene Metallallergie mit Einsatz „allergenarmer/-freier“ Implantattypen betroffenen Patienten helfen kann.

## 2 Ziele der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Aspekten der Metallimplantatunverträglichkeit. Es sollen am Beispiel von Patienten der Implantatallergiesprechstunde Charakteristika von Implantatunverträglichkeit -speziell zu Allergiekomponenten- hinterfragt werden. Es werden die Daten der Epikutantest(ECT)-ergebnisse zu potentieller Metall-Kontaktallergie, die Metall-Reaktivität im Lymphozytentransformationstest (LTT) sowie eine fragebogengestützte allergologische und beschwerdenorientierte Anamnese ausgewertet.

Zu den Fragen der Arbeit gehören:

1. Wie häufig sind Metallkontaktallergie und Metall-LTT-Reaktivität bei den Patienten?
2. Gibt es einen „Allergie-Hintergrund“ bei den Patienten? Wie sehen hier speziell der „Allergiehintergrund“ und die Angabe zu kutaner Metallunverträglichkeit aus?
3. Gibt es einen Einfluss durch das Geschlecht und Alter oder Häufung bei bestimmten Implantattypen („Knie-/Hüftendoprothetik/Osteosynthesen)?
4. Wie erging es Patienten der Sprechstunde nach Revisionsoperationen? Hatte eine vorab gefundene Metallsensibilisierung einen Einfluss?

## **3 Materialien und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Implantatallergiesprechstunde**

An der Klinik für Dermatologie und Allergologie in München haben sich in der Allergologieabteilung ab dem Jahre 2002 auch Patienten vorgestellt, die Hauterscheinungen und andere Beschwerden in Assoziation mit Metallimplantaten entwickelt haben. Die Anzahl dieser Patienten nahm im Laufe der Zeit zu. Sie werden über eine spezielle Implantatallergiesprechstunde betreut.

Bei diesen Personen werden neben dem Erheben einer Anamnese und dem Durchführen einer Hautinspektion auch noch ein Epikutan- und ein Lymphozytentransformationstest durchgeführt. Des Weiteren wird bei den Patienten eine fragebogengestützte Anamnese durchgeführt (siehe 3.2 und 7).

Anhand der Ergebnisse dieser Tests wird dann die Frage einer Implantatallergie weiter bewertet. Bei klinischen und/oder labortechnischen Hinweisen auf eine Implantatunverträglichkeit findet eine enge Zusammenarbeit mit Orthopäden und Materialtechnikern statt, um dem Patienten eine bestmögliche weitere Versorgung zu bieten. Außerdem stehen -bei aus orthopädischer Sicht nötigen Revisionsoperationen- die Testergebnisse zur Entscheidung bezüglich der Implantatmaterialien zur Verfügung.

#### **3.1.2 Art des Patientenkollektivs**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten stammen von Patienten aus den Anfangsjahren der Implantatallergiesprechstunde. Diese Patienten kamen im Zeitraum von 2002 bis 2005 in die Dermatologische Klinik zur Abklärung einer möglichen allergiebedingten Implantatunverträglichkeit. Das Kollektiv umfasst 103 Patienten, 41 Männer und 62 Frauen. Die Altersspanne liegt zwischen 29 und 86 Jahren. 64 Patienten hatten eine Knie-, 23 eine Hüftprothese und 16 Patienten *sonstige Implantate*. Unter *sonstige Implantate* fielen überwiegend Osteosynthesematerialien wie „Schrauben“, „Nägel“ oder „Platten“, aber auch andere künstliche Gelenke (künstliches Kiefer- oder Sprunggelenk)

Weitere Charakteristika des Patientenguts sind unter Kapitel 4 dargestellt.

### **3.2 Fragebogen**

#### **3.2.1 Art der Durchführung**

Der „Fragebogen zu Metallverträglichkeit“ wurde seit 2002 eingesetzt. Er wurde den Patienten bei Erstvorstellung ausgehändigt und von ihnen selbstständig ausgefüllt. Im Laufe

der Datenerhebung wurde er zweimal modifiziert. Die zuletzt 2005 gültige Version ist im Anhang, Kapitel 7, dargestellt.

### 3.2.2 Art der Fragen

Für die Fragen wurden meist Auswahlantworten (zum Ankreuzen) mit Platz für ergänzende Freitextantworten angegeben. Der Anteil der Auswahlantworten ist von der Erstversion bis zur zuletzt verwendeten Fragebogenversion wegen der besseren Handhabbarkeit stark gestiegen.

Der erste Teil des Fragebogens bezog sich auf die eigene Vorgeschichte und umfasste folgende Punkte:

- Art des Berufs und Möglichkeit der berufsbedingten Metallexposition
- Rauchgewohnheiten
- Medikamenteneinnahme
- Operation und evtl. Komplikationen

Bezüglich des Metallimplantats wurde gefragt nach:

- Lokalisation des Metallimplantats
- Körperseite des Metallimplantats
- Verwendete Materialien
- Möglicher Einsatz von Knochenzement
- Art der implantatassoziierten Beschwerden

Die Allergieanamnese umfasste:

- Heuschnupfen
- Asthmaerkrankung
- „Hautausschläge“ aufgrund von Medikamenten, Nahrungsmitteln, Metallen, Bienen-/Wespenstichen, Gummi oder Sonstigem
- Über Tage persistierende örtliche Reaktionen auf Insektenstiche
- Bereits durchgeführte Allergiediagnostik und deren Ergebnisse

Der zweite Teil des Fragebogens befasst sich mit der Familienvorgeschichte bezüglich möglicher allergischer Erkrankungen:

- Heuschupfen
- Asthmaerkrankungen
- Allergische Hautausschläge bzw. Unverträglichkeitsreaktionen (auf Nahrungsmittel, Medikamente oder Bienen-/Wespenstiche)
- Über Tage persistierende örtliche Reaktionen auf Insektenstiche

### 3.2.3 Auswertung

Aus der Fülle der im Fragebogen erfassten Informationen wurde nach Rücksprache mit einer Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IBE) eine Auswahl von Kernfragen zur weiteren Analyse herangezogen. Die hier ausgewählten Parameter (siehe folgend) wurden -je nachdem ob sie in Excel oder SPSS festgehalten waren- auf unterschiedliche Weise verarbeitet. Dies ermöglichte sowohl eine genaue, deskriptive Auswertung als auch eine statistische Auswertung mittels Vierfeldertafeln, die durch zu kleine Fallzahlen von Merkmalsausprägungen verfälscht werden würde. Auch diese Vorgehensweise erfolgte gemäß der Beratung durch eine IBE-Mitarbeiterin.

Es folgt eine Auflistung der Parameter und die Beschreibung ihrer Auswertung:

### Alter der Patienten

Hier wurde eine Beschreibung mittels folgender statistischer Größen vollzogen:

- Median
- Mittelwert
- Standardabweichung
- Minimum
- Maximum
- Spannweite

Weiterhin wurden Altersgruppen gebildet, die bei der Auswertung in SPSS Hinweise auf Häufungen in bestimmten Altersschichten liefern sollten. Die drei Altersbereiche umfassen jeweils 20 Jahre:

- 28 bis 47 Jahre (Altersgruppe 1)
- 48 bis 67 Jahre (Altersgruppe 2)
- 68 bis 87 Jahre (Altersgruppe 3)

### Geschlecht

Weiblich bzw. männlich.

### Rauchgewohnheiten

Alle Raucher sowie Exraucher fallen hierbei in die Kategorie *ja*. Alle Nichtraucher, die auch nie geraucht haben, in die Kategorie *nein*. Unklare Angaben wurden in SPSS zu *nein* gezählt, ansonsten in der Kategorie *unbekannt* aufgeführt.

### Medikamenteneinnahme

Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Fragebogens Medikamente einnahmen, wurden als *ja* gewertet, alle anderen fielen unter *nein*. Unklare Angaben wurden in SPSS zu *nein* gezählt, ansonsten als eigene Kategorie aufgeführt. Eine frühere Medikamenteneinnahme wurde hierbei nicht berücksichtigt.

### Metallimplantat

Die Metallimplantate wurden in drei Kategorien eingeteilt:

- Knieendoprothese („Kniegelenk“)
- Hüftendoprothese („Hüftgelenk“)
- Sonstiges (darunter fallen sowohl Osteosynthesematerialien wie Schrauben, Platten, Nägel oder Kirschnerdrähte als auch Gelenkprothesen mit einer anderen Lokalisation wie z.B. im Sprunggelenk oder Kiefer)

Um die Auswertung in einer Vierfeldertafel von SPSS zu ermöglichen, wurden die drei Metallimplantattypen jeweils einzeln in die Kategorien *vorhanden* und *nicht-vorhanden* untergeteilt.

### Knochenzement

Es wurden die Kategorien *zementiert* und *unzementiert* vergeben, wobei sich diese Kategorie immer auf das problembehaftete Implantat bezieht. In der Deskription wurde das Merkmal Knochenzement in fünf Ausprägungen unterteilt:

- Gelenkprothese zementiert
- Gelenkprothese unzementiert
- Mehrere Gelenkprothesen, betroffenes Gelenk zementiert
- Mehrere Gelenkprothesen, betroffenes Gelenk unzementiert
- Verwendung von Knochenzement unklar

### Atopische Erkrankungen

Unter atopische Erkrankungen fallen Heuschnupfen, allergisches Asthma und atopisches Ekzem (Neurodermitis). Nach Heuschnupfen und allergischem Asthma wurde explizit gefragt, während die Diagnose atopisches Ekzem nur aus den Patientenakten zu entnehmen war. (Bei späteren Fragebogenversionen war dies explizit erfragt worden.) Unabhängig davon, welche und wie viele der atopischen Erkrankungen genannt wurden, wurde dieser Parameter als *ja* gewertet sobald einer der drei genannten Punkte auf einen Patienten zutraf. Gab es keinerlei Hinweise in den Patientenakten und wurden die betreffenden Fragen verneint oder nicht beantwortet, so wurde dies als *nein* gewertet. In der deskripten Statistik gab es außerdem die Kategorie *unklar*.

### Art der Beschwerden

Die Beschwerden wurden folgendermaßen zusammengefasst:

- Ekzem, Rötung
- Schwellung, Erguss
- Bewegungseinschränkungen
- Schmerzen
- Sonstiges

Jede dieser Merkmalsausprägungen wurde mit *ja* oder *nein* bewertet.

Unter Sonstiges fielen Beschwerden wie Lockerung, Entzündung oder Juckreiz. Eine genaue Aufstellung der sonstigen Beschwerden findet sich im Kapitel Ergebnisse.

### Bekannte kutane Metallunverträglichkeit

Unter bekannte Metallunverträglichkeiten fielen in erster Linie Hautreaktionen auf Modeschmuck, Jeansknöpfe, Uhrarmbändern u.Ä., die vom Patienten berichtet wurden. Ferner zählten hierzu auch positive Reaktionen auf Metalle (z.B. Nickel, Kobalt oder Chrom) bei früheren Epikutantestungen. Die Einteilung erfolgte in *ja* und *nein*; die beschreibende Statistik hatte zusätzlich die Kategorie *unbekannt*.

### Nicht zur Auswertung herangezogene Parameter

Etliche Parameter des Fragebogens wurden in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet, da erst größere Fallzahlen abgewartet werden sollten bzw. diese als weniger zielführend eingestuft wurden.

## **3.2.4 Einholen ergänzender Informationen**

Der Fragebogen ist von 83 der 103 Patienten komplett ausgefüllt worden, bei den übrigen 20 Patienten fehlten noch einige Angaben. Hinzu kommt, dass unterschiedliche Fragebogenversionen im zeitlichen Verlauf verwendet wurden. Aus diesem Grund wurden nach Abschluss der Datensichtung die noch fehlenden Informationen unter Zuhilfenahme von alten Patientenakten und Telefongesprächen soweit wie möglich ergänzt.

Die Patienten, mit denen ein Telefongespräch geführt wurde, wurden zu Beginn des Gesprächs darauf hingewiesen, dass eine telefonische Auskunft freiwillig ist und die gemachten Angaben vertraulich behandelt werden.

Durch die Patientenakten und die Telefongespräche konnten die fehlenden Daten weitgehend vervollständigt werden.

### 3.3 Epikutantest

#### 3.3.1 Material und Ablesung

Beim Epikutantest wird unter standardisierten Bedingungen als „Provokationstest an der Haut“ die Reaktion auf ausgewählte Testsubstanzen im Hinblick auf eine Spättypallergie (Ekzemreaktion) beurteilt. Hierbei werden diese Substanzen in einer Finn Chamber auf kleine Hautareale aufgebracht und unter Zuhilfenahme von Pflasterstreifen auf den oberen Teil des Rückens neben der Wirbelsäule fixiert.

Die Pflasterstreifen werden nach 48 Stunden entfernt und die Reaktion wird nach 48 und 72 Stunden, wenn möglich auch nach 144 Stunden beurteilt. Die Ablesung der Hautreaktionen sollte durch Personen mit langjähriger Erfahrung erfolgen, da die Abgrenzung zu irritativen (toxischen) Reaktionen teilweise sehr schwierig ist.

Vor Beginn der Testung sollte die Haut frei von entzündlichen Veränderungen sein. Auch Medikamente, die auf das Immunsystem einwirken, UV-Strahlung und ekzematöse Veränderungen an anderen Körperstellen beeinflussen das Ergebnis [59].

Für die Epikutantestung wurden in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München Standardreihen der Firma Hermal, teils auch Substanzen der Firma Hal benutzt (Hal-Allergie GmbH, Kölner Landstr.34a, 40591 Düsseldorf; Hermal, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek –zwischenzeitlich Firma Almirall Hermal).

#### 3.3.2 Dokumentation und deren Verwertung

Die Dokumentation der Epikutantestablesung geschieht über ein standardisiertes EDV-Programm des IVDK (Informationsverbund dermatologischer Kliniken). Dabei werden als Beurteilungskriterien festgehalten:

Art der Reaktion	Beschreibung
negativ (-)	Keine Reaktion erkennbar
einfach positiv (+)	Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln
zweifach positiv (++)	Erythem, Infiltrat, Papeln, Bläschen
dreifach positiv (+++)	dichtstehende Papeln, Infiltrat, konfluierende Bläschen
fraglich	nur Erythem, kein Infiltrat
irritativ	Seifeneffekt, Ringeffect, Blase, Nekrosen
N.T. (X)	Nicht getestet wegen Testart bzw. anderen Gründen

**Tabelle M 1: Dokumentationslegende des Epikutantests**

Die Patienten bekamen im Anschluss an die Testung einen Allergiepass, in dem die positiv getesteten Substanzen aufgeführt waren.

In dieser Arbeit wurden alle positiven Reaktionen an einem oder mehreren der drei Ablesungstage sowie zusätzliche oder nachgetestete Substanzen, die im Allergiepass eingetragen waren, als positive Epikutantestreaktion gewertet. Als negative Reaktionen galten alle fraglichen, irritativen oder negativen Reaktionen. Lagen keine Ergebnisse zu den Substanzen vor, so wurden diese Patienten in der SPSS-Auswertung unter der Rubrik negativ geführt; in der deskriptiven Statistik gab es für diese Fälle noch die zusätzliche Rubrik unbekannt.

Da die Anzahl der positiven Reaktionen pro Substanz im Patientenkollektiv teilweise sehr gering war, wurden für die statistische Auswertung in SPSS Substanzgruppen gebildet. In der einen Gruppe befinden sich alle im Epikutantest benutzten Implantatmetalle, in der anderen Gruppe alle Knochenzementbestandteile. Eine Gruppe wird dann mit *ja* kodiert, wenn es eine oder mehrere positive Reaktionen auf eine der Gruppe zugehörigen Substanz gibt. Unbekannte Reaktionen werden zu *nein* gezählt.

Die Epikutantests wurden fast alle in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München durchgeführt; lediglich bei drei Patienten wurden die Ergebnisse der kurze Zeit vorher auswärts durchgeführten Epikutantests berücksichtigt und somit wurde hier auf eine erneute Testung verzichtet.

### 3.3.3 Epikutantestsubstanzen

Es wurde stets eine Testung mit der Standardreihe durchgeführt, die bereits die Metalle Nickel, Kobalt und Chrom enthält. Des Weiteren wurde zusätzlich die Metalle Titan, Mangan, Molybdän und Vanadium sowie die Knochenzementkomponenten HEMA, Kupfer, Benzoylperoxid, Gentamicin und Hydrochinon in folgenden Ansätzen getestet:

Metalle der Standardreihe:

- *Nickel*: Nickel(2)sulfat 6\*H<sub>2</sub>O (5,0%;VAS)
- *Kobalt*: Kobalt(2)chlorid 6\*H<sub>2</sub>O (1,0%;VAS)
- *Chrom*: Kaliumdichromat (0,50%;VAS)

Ergänzende Implantatmetalle (außerhalb der offiziell evaluierten Testpräparationen):

- *Mangan*: Mangan(2)chlorid (0,50%;AQU)
- *Molybdän*: Molybdän(5)chlorid (2,0%;VAS)
- *Vanadium*: Vanadiumpentoxid (10%;VAS)
- *Titan*: Titan(4)oxid (0,10%;VAS)

Knochenzementbestandteile:

- *HEMA*: 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) (1,0%;VAS)
- *Kupfer*: Kupfer(2)sulfat 5\*H<sub>2</sub>O (1,0% AQU)
- *Benzoylperoxid*: Benzoylperoxid (1,0%;VAS)
- *Gentamicin*: Gentamicinsulfat (20%;VAS)
- *Hydrochinon*: Hydrochinon (1,0%;VAS)

## 3.4 Lymphozytentransformationstest (LTT)

### 3.4.1 Material und Durchführung

Der LTT ist eine Methode, die seit 1962 in mehreren Durchführungsvarianten und mit unterschiedlichen Substanzen verwendet wird. Dieses In-vitro-Verfahren eignet sich zur Diagnostik einer T-lymphozytären Sensibilisierung vom verzögerten Typ.

Beim LTT wird die Proliferation der Zellen nach Inkubation mit einem Allergen gemessen und in Beziehung zur spontanen Proliferationsrate gesetzt (Stimulationsindex, SI). Dies geschieht über Analyse der Einbaurrate von radioaktiv markiertem Thymidin. Als Positiv-

kontrolle benutzte man Phytohämagglutin als Pan-T-Zell-Mitogen und Tetanus Toxoid als Recall-Antigen [109]. Ein LTT-Testreaktion mit einem  $SI \geq 3$  wurde als erhöht („positiv“) bzw. als Ausdruck einer Sensibilisierung gewertet [109].

Da in dieser Arbeit nur die Testergebnisse ausgewertet werden (Testdurchführung durch das Laborpersonal) wird die Methodik hier nicht weiter beschrieben.

### 3.4.2 Testsubstanzen

Im LTT wurden folgende Substanzen getestet:

- *Nickel*:  $\text{NiSO}_4$  ( $10^{-4}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ )
- *Chrom*:  $\text{CrCl}_2$  ( $10^{-4}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ )
- *Kobalt*:  $\text{CoCl}_3$  ( $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ )
- *Molybdän*:  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$  ( $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ )
- *Mangan*:  $\text{MnCl}_2$  ( $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ )
- *Titan*:  $\text{TiO}_2$  ( $10^{-4}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ )

### 3.4.3 Auswertung

Alle LTT-Ergebnisse mit einem Stimulationsindex ( $SI$ )  $\geq 3$  wurden als *positiv* gewertet (siehe 3.4.2). Um eine statistische Auswertung möglich zu machen, wurde ein  $SI \geq 3$  bei einer oder mehreren Konzentrationen als *positiv* gewertet. Unbekannte Ergebnisse fallen in der deskriptiven Statistik unter die Kategorie *unbekannt*, in SPSS wurden sie zu *negativ* gezählt.

Für die Auswertung in SPSS wurden die positiven Reaktionen in allen „Metalltestansätzen“ zusammengefasst. Zwar ist dadurch nur noch eine Aussage bezüglich des Vorhandensein einer positiven Reaktion auf Metalle im LTT möglich (die Art des Metalls wird also zunächst nicht mehr berücksichtigt), in weiterführenden Untersuchungen soll jedoch bei Erreichen größerer Patientenzahlen dann auch eine Aufschlüsselung zu den verschiedenen Metallen erfolgen.

## 3.5 Verlaufsfragebogen

Es wurde versucht, von den oben beschriebenen Patienten auch Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf nach Erstvorstellung zu erhalten. So wurden 99 der 103 Patienten angeschrieben und zunächst befragt, ob sie ein telefonisches Interview zur anonymisierten Auswertung machen möchten. Von vier Patienten konnte die aktuelle Anschrift nicht ermittelt werden.

### 3.5.1 Konzept des Verlaufsfragebogens

Im Gegensatz zu dem im Kapitel 3.2 beschriebenen Fragebogen bezogen sich die Fragen des Verlaufsfragebogens (siehe Anhang) auf die Behandlung nach Vorstellung in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München. Hierzu war vor allem der Verlaufszustand der Patienten bis zum Zeitpunkt der Befragung (24.04.07 bis 07.06.07) von Interesse. Bei dem Fragenbereich „Behandlung“ wurde das Augenmerk vor allem auf eine stattgefundene Revisionsoperation gerichtet. Weiterhin wurde versucht, Hinweise auf

eine Metallallergie auch bei anderen Metallimplantaten (andere künstliche Gelenke, bereits entfernte oder noch vorhandene Osteosynthesen) oder Zahnmaterialien zu erfragen. Die Informationen über die Metallzusammensetzung der Implantate und Knochenzemente wurden anhand der Prothesenpässe oder Angaben der Hersteller/behandelnden Orthopäden erhoben. Dies geschah mit Unterstützung durch die Patienten. In dieser Arbeit wurde die Materialzusammensetzung, nicht aber Details zum Prothesentyp/hersteller verwendet. Sofern nicht anhand des Prothesenpasses erkennbar, war Prof. Steinhauser (damals TU München, Abteilung Orthopädie/Sportorthopädie; aktuell: Fachhochschule München) bei der Identifizierung der Materialien anhand der Patientenangaben behilflich.

### 3.5.2 Durchführung der Verlaufsbefragung

Die Patienten wurden vor Beginn der telefonischen Befragung angeschrieben, um diese anzukündigen, die Absichten der Befragung zu erklären und auf die Freiwilligkeit und Vertraulichkeit der Angaben hinzuweisen. Angeschrieben wurden 99 Patienten, die Adresse von vier Patienten ließ sich nicht ermitteln.

Zu Beginn der Befragung wurde nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass alle Angaben seitens der Patienten freiwillig seien und nur anonymisiert Verwendung fänden.

An der Befragung beteiligten sich 82 von 103 Patienten (79,61%). Die restlichen konnten entweder trotz mehrfacher Versuche nicht erreicht werden oder wollten keine Auskunft geben. Bei zwei der 82 Personen wurden die Angaben mit Unterstützung der Tochter bzw. des Ehepartners erhalten. Zwei Personen machten ihre Angaben über Ausfüllen des Verlaufsfragebogens, eine Person besuchte nochmals die Implantatallergiesprechstunde und wurde in diesem Rahmen persönlich befragt.

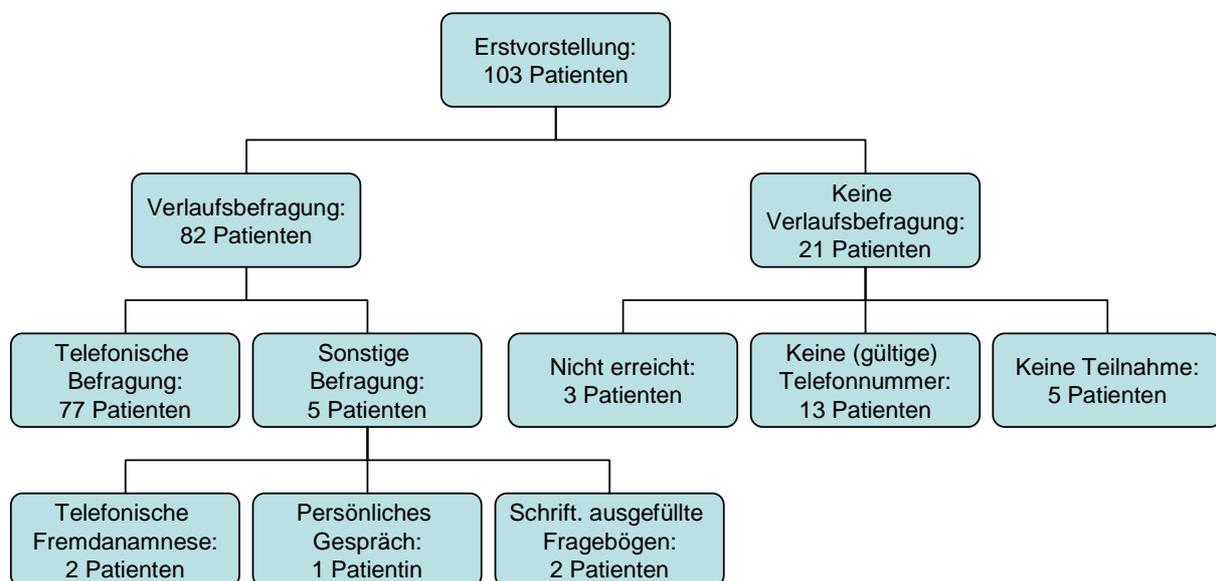


Abbildung M 1: Resonanz der telefonischen Rückrufaktion

### 3.5.3 Befragungsparameter

#### Beschwerdefreiheit

Falls ein Patient keinerlei Beschwerden mehr hatte, wurde dies als *ja* gewertet. Hatte er noch Beschwerden -selbst bei Besserung- wurde dies als *nein* vermerkt.

### Beschwerdenverlauf

Beim Beschwerdenverlauf wurde nach der Art und Intensität der momentanen Beschwerden gefragt. Die Antwortmöglichkeiten waren:

- Besserung
- wie bei der Erstvorstellung
- Verschlechterung

Die Wertung bezog sich auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung. Zu diesem Zeitpunkt war von den Patienten der Fragebogen „Metallunverträglichkeit“ ausgefüllt worden.

Als *Besserung* galt sowohl die vom Patienten als weniger belastend eingestufte Beschwerdesymptomatik als auch eine Beschwerdefreiheit.

Die Einstufung *Verschlechterung* durch den Patienten bedeutete, dass entweder die vorbestehenden Beschwerden zugenommen hatten oder zusätzliche Beschwerden hinzugekommen waren.

### Medikamentenanwendung zur Linderung der Implantatbeschwerden

Die Frage nach Medikamentenanwendung wurde mittels Freitextantwort geklärt. Hierbei wurden Medikamente aller Art berücksichtigt, die vom Patienten zur Linderung der Implantatbeschwerden eingenommen wurden. Dies sollte Hinweise zur Schwere der Einschränkungen durch die Implantatproblematik ermöglichen.

### Benutzung von Gehhilfen

Unterschieden wurde, ob der Patient zum Zeitpunkt der Verlaufsbefragung Gehhilfen benutzte oder nicht (Ja-Nein Antwort). Auch dies sollte einen Hinweis auf die Schwere der Beeinträchtigung liefern.

### Hinweise auf Zahnmaterialunverträglichkeiten

Da möglicherweise eine Assoziation zwischen Unverträglichkeiten von acrylatbasierten Dentalkunststoffen und acrylatbasierten Knochenzementen bestehen könnte, wurde diese Frage (Ja-Nein Antwort) mit aufgenommen. Im Fragebogen bei Erstvorstellung fehlte diese Frage noch.

### Revisionsoperation

Als Revisionsoperation wurden alle weiteren operativen Eingriffe im Implantatbereich bezeichnet. Darunter fielen Komplett- wie Teilwechsel, aber auch Inlaywechsel, nachträgliches Ersetzen der Kniescheibe sowie Materialentfernungen bzw. Teilentfernungen bei Osteosynthesen. (Ja-Nein Antwort)

### Aktuelle Beschwerden

Die Beschwerden wurden in dieselben fünf Kategorien eingeteilt, wie im bei der Erstvorstellung ausgefüllten Fragebogen:

- Ekzem/Rötung
- Schwellung/Erguss
- Bewegungseinschränkungen
- Schmerzen
- Sonstiges

### Weitere Metallimplantate

Gefragt wurde nach zusätzlich eingesetzten (und eventuell wieder entfernten) Implantaten mit dem Zusatz „beschwerdefrei“ ja-nein.

### Materialinformationen

Materialinformationen zur alten und neuen (Revisions-)Endoprothese wurden über Patientenangaben und/oder Implantatpass oder OP-Bericht erhalten. Hierbei ergaben sich folgende Kategorien:

- Titan-Vanadium-Aluminium-Legierung (TiAlVa) bzw. Prothese mit Titan-Niob-Beschichtung (TiNb)
- Legierung aus Nickel-Kobalt-Chrom-Molybdän (NiCoCrMo)
- Kombination von TiAlVa oder TiNb-Beschichtung und NiCoCrMo
- Legierung unbekannt

## **3.6 Datenverarbeitung und Statistik**

### **3.6.1 Auswertung**

Mit Beginn und während dieser Arbeit erfolgte eine Beratung durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München. Aufgrund dieser Beratung wurden die Informationen aus dem Fragebogen, LTT und ECT in die Kriterien *Merkmal vorhanden –nicht vorhanden* eingeordnet, sodass eine statistische Auswertung mit SPSS möglich wurde. Auf Anraten der IBE-Mitarbeiterin wurden zur statistischen Auswertung Kreuztabellen im Programm SPSS verwendet sowie eine Excel-basierte graphische Ergebnisdarstellung.

### **3.6.2 Verwendete Programme**

- SPSS (Version 14.0)
- Excel (Version Windows XP)
- Word (Version Windows XP)

### SPSS

SPSS wurde 1965 an der Stanford University, USA entworfen und ist eines der weltweit meistgenutzten Programme, das die statistische Analyse von Daten ermöglicht.

Zur statistischen Datenauswertung wurden der Exakte Test nach Fisher, gelegentlich auch der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Diese Tests wurden auf Anraten einer IBE-Mitarbeiterin verwendet, da sie einen möglichen Zusammenhang zweier nominaler Merkmale aufzeigen. Als signifikant gilt hierbei ein Zusammenhang, wenn die Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit einer Annahme bei  $> 95\%$  liegt. Dem Exakten Test nach Fisher wurde hierbei der Vorzug gegeben, da er auch bei kleineren Fallzahlen und unausgewogeneren Verteilungen genauere Ergebnisse liefert. Lediglich bei Hinweisen auf mögliche signifikante Zusammenhänge in zukünftigen, größeren Kollektiven wird in Einzelfällen auf das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests hingewiesen.

Des Weiteren wurde die Funktion „Häufigkeiten“ für zahlreiche Merkmale verwendet sowie für den Parameter „Alter“ eine deskriptive Statistik durchgeführt.

Die Funktion „Fälle auswählen“ war hilfreich zur Erstellung des Unterkollektivs der Patienten mit revidiertem Knieimplantat.

### Excel

Excel wurde vor allem dazu benutzt, die Daten der zwei Fragebögen sowie der Epikutantests und Lymphozytentransformationstests zu sammeln und zu ordnen. Diese Tabellen stellen die

Grundlage für jede weitere deskriptive und explorative Datenverarbeitung dar. Meist wurden pro Merkmal zwei Merkmalsausprägungen verwendet (z.B.: Medikamenteneinnahme: ja – nein). Allerdings gab es auch Merkmalsausprägungen  $\geq 3$  (z.B.: Art des Metallimplantats: Kniegelenk – Hüftgelenk – Sonstiges). Da für die explorative Datenanalyse in SPSS aber nicht mehr als zwei Merkmalsausprägungen benutzt werden sollten, um die statistische Auswertung bzw. die Interpretation dieser nicht zu verkomplizieren, wurden diese Merkmale in Excel modifiziert. So findet sich z.B. in Excel das Merkmal „Beschwerdenverlauf“ mit den Ausprägungen *Besserung, wie bei Erstvorstellung* und *Verschlechterung*, während in SPSS die Merkmalsausprägungen *wie bei Erstvorstellung* und *Verschlechterung* zusammengefasst werden. Auch hier wurden die Ratschläge der IBE-Mitarbeiterin befolgt.

Von den Funktionen in Excel wurde „ZÄHLENWENN“ für die deskriptive Datenauswertung benutzt.

Ebenfalls benutzt wurden die graphischen Darstellungsmöglichkeiten von Excel: Wichtige Merkmale wie z.B. „Art des Metallimplantats“ oder „Art der Beschwerden“ wurden so mittels Balkendiagrammen dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Erstvorstellung

#### 4.1.1 Charakteristika des Patientenguts

Das untersuchte Patientengut bestand aus 103 Patienten, die sich alle mit Verdacht auf Metallimplantatunverträglichkeit im Zeitraum 2002 bis 2005 in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München vorstellten. Folgende Charakteristika wurden aus Fragebogendaten analysiert:

##### Geschlechtsverteilung

Von den 103 Patienten waren 62 weiblich und 41 männlich. Somit bestand ein Geschlechtsverhältnis von ca. 3:2 (weiblich: männlich). Daraus folgte, dass erst ab einem Frauenanteil von >60,19% ein Merkmal häufiger bei Frauen auftrat.

##### Alter

Die Altersspanne lag zwischen 29 und 86 Jahren. Der Altersmedian betrug 67 Jahren. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden Altersgruppen gebildet, die alle eine Zeitspanne von 20 Jahren umfassten. Die Gruppe 1 (28 bis 47 Jahre) war hierbei mit sechs Patienten sehr klein, wohin gegen Gruppe 2 (48 bis 67 Jahre) mit 48 Patienten und Gruppe 3 (68 bis 87 Jahre) mit 49 Patienten annähernd gleich groß und somit gut vergleichbar waren.

##### Angaben zu Rauchgewohnheiten

Der überwiegende Teil der Patienten war Nichtraucher (69 Patienten), während 19 Patienten momentan rauchten oder einmal geraucht hatten. Bei den restlichen 15 Patienten lagen keine Informationen bezüglich des Rauchverhaltens vor.

##### Angaben zu Medikamenteneinnahme

Zu einer Medikamenteneinnahme haben 88 Patienten Angaben gemacht, wobei es hierbei eine große Spannweite bezüglich der Art und Anzahl der Medikamente gab. Beispielsweise nahmen einige Patienten nur ein Schmerzmittel ein, während andere Patienten aufgrund einer Kombination von verschiedenen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie) eine Vielzahl von Medikamenten benötigten. 14 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Befragung keinerlei Arzneimittel ein, bei einer Person gab es keine Informationen.

##### Angaben zu „Sonstige Allergien“

Da es bei den Patienten vor allem um das Thema Allergie ging, nahmen auch sehr viele Fragen Bezug darauf. Über atopische Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, atopisches Ekzem) und Metallunverträglichkeiten bzw. Metallsensibilisierungen wird in 4.1.2 und 4.1.3 berichtet. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass 50 der Patienten auch unter „Sonstigen Allergien“ litten. 45 Patienten hatten keine sonstigen Allergien, zu 8 Patienten gab es keine Angaben. Unter „Sonstige Allergien“ fielen Unverträglich-

lichkeitsreaktionen gegen Medikamente, Nahrungsmittel, Insektenstiche, Naturlatex und Pflaster.

Eine Übersicht der oben beschriebenen Parameter findet sich in Tabelle E 1.

	Metallimplantatpatienten (103 Personen)	
	Anzahl	Anteil
<b>Geschlecht</b>		
Männer	41	39,81%
Frauen	62	60,19%
<b>Alter*</b>		
Gruppe 1 (28 bis 47 Jahre)	6	5,83%
Gruppe 2 (48 bis 67 Jahre)	48	46,60%
Gruppe 3 (68 bis 87 Jahre)	49	47,57%
<b>Rauchgewohnheiten</b>		
(Ex-)Raucher	19	18,45%
Nichtraucher	69	66,99%
Keine Angabe	15	14,56%
<b>Medikamenteneinnahme</b>		
Ja	88	85,44%
Nein	14	13,59%
Keine Angabe	1	0,97%
<b>Sonstige Allergien</b>		
Ja	50	48,54%
Nein	45	43,69%
Keine Angabe	8	7,77%

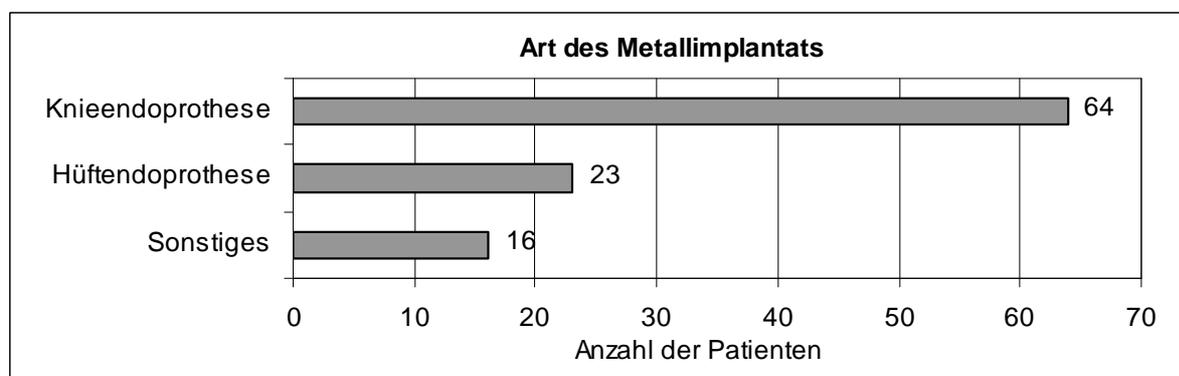
**Tabelle E 1: Charakteristika des Patientenguts**

\*Median = 67a; Mittelwert = 65,36a; Standardabweichung = 11,02a

#### 4.1.2 Daten aus der fragebogengestützten Anamnese

##### Art des Metallimplantats

Die Patienten wurden nach Art ihres Metallimplantats auf die drei Kategorien *Hüftimplantat*, *Knieimplantat* und *Sonstiges* verteilt. 64 Patienten hatten ein Knieimplantat, 23 ein Hüftimplantat und 16 sonstige Implantate (siehe auch Abbildung E 1).



**Abbildung E 1: Verteilung der Implantattypen bei 103 Patienten**

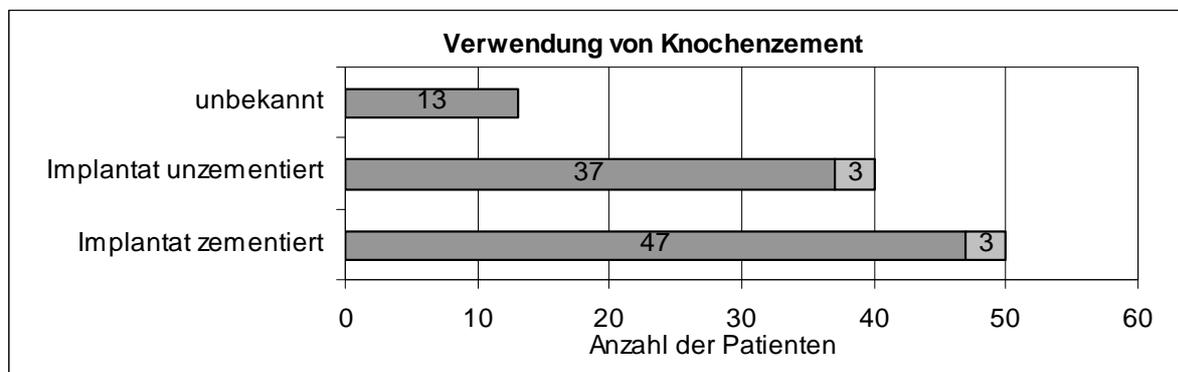
Die *Sonstigen Implantate* teilten sich auf in zwei Gelenksprothesen (1x Sprunggelenk sowie 1x Kiefergelenk) und 14 Osteosynthesen. Die Lokalisation der Osteosynthesen zeigte sich folgendermaßen:

- Knie, Hüfte und Sprunggelenk (n = 1)
- Unterschenkel (n = 2)
- Unterarm (n = 1)
- HWS (n = 2)
- Hüfte (n = 1)
- Oberarm (n = 1)
- Sprunggelenk (n = 3)
- Großzehe (n = 1)
- Kniegelenk (n = 1)
- Oberschenkel (n = 1)

### Verwendung von Knochenzement

Vornehmlich bei Endoprothesen wurde die Verwendung von Knochenzement angegeben, bei Osteosynthesen hingegen nie. Daher waren 14 der 40 unzementierten Implantate auch Osteosynthesen.

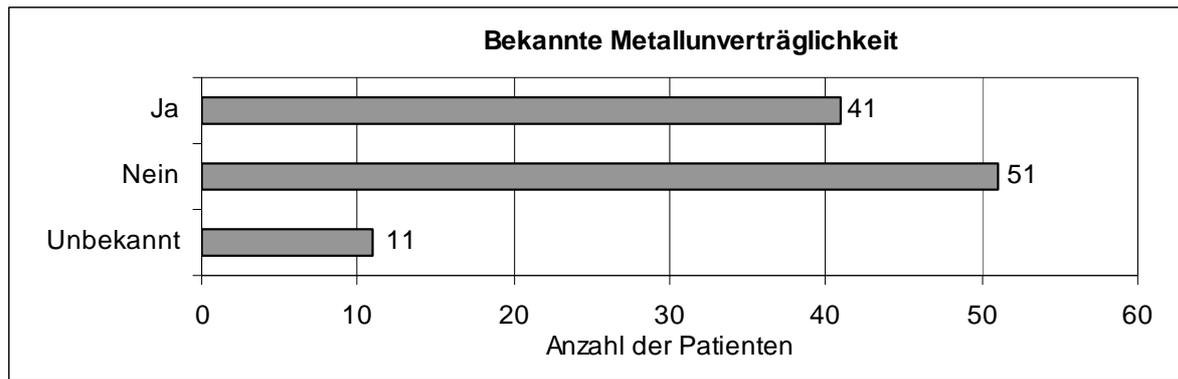
In diesem -eher älteren- Patientenkollektiv gab es 50 Patienten mit zementierten und 40 Patienten mit unzementierten Metallimplantaten. Bei 13 Patienten war die Verwendung von Knochenzement unbekannt (siehe Abbildung E 2). Bei insgesamt 6 Patienten lag der Fall vor, dass sie zwei oder mehrere Metallimplantate hatten, wobei ein (oder mehrere) Implantat(e) zementiert, das (oder die) andere(n) unzementiert war(en). Um eine Zuteilung auf eine der beiden Kategorien zementiert bzw. unzementiert zu ermöglichen, wurde nur die Verwendung von Knochenzement beim beschwerdebehafteten Gelenk berücksichtigt. Somit wurden jeweils 3 Patienten der Kategorie zementiert bzw. unzementiert zugeordnet, je nachdem ob beim beschwerdeverursachenden Implantat Knochenzement verwendet wurde oder nicht.



**Abbildung E 2: Verwendung von Knochenzement (6 Patienten, siehe heller Balkenabschnitt, besaßen sowohl zementierte als auch unzementierte Gelenkendoprothesen; für die Zuordnung in die Kategorien zementiert/unzementiert war das beschwerdebehaftete Gelenk ausschlaggebend)**

### Metallunverträglichkeit

Unter bekannte oder kutane Metallunverträglichkeit fielen ein vom Patienten selbst beobachteter Hautausschlag auf einen metallischen Gegenstand (wie z.B. Armbanduhr oder Modeschmuck) und/oder ein bereits durchgeführter ECT mit positiven Reaktionen auf Metalle. Dies gaben 41 der 103 Patienten an, während 51 aussagten, nie einen „Hautausschlag“ auf Metallkontakt bemerkt zu haben. Bei elf Patienten fehlten Angaben zu diesem Parameter (siehe Abbildung E 3).



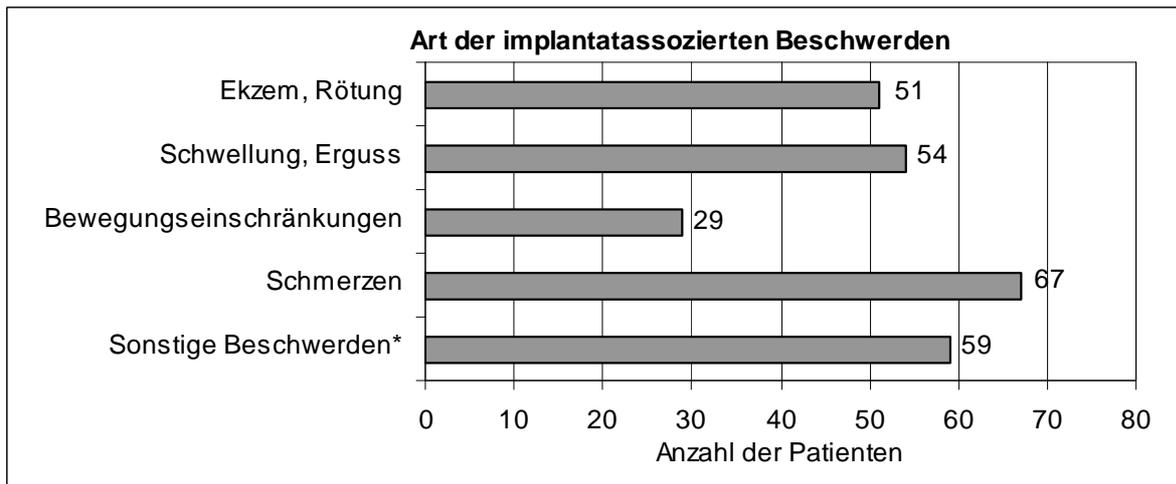
**Abbildung E 3: Bekannte Metallunverträglichkeit**

#### Angaben zur Art der Beschwerden

Die Art der Beschwerden wurde in fünf Kategorien eingeteilt; diese lauteten: *Ekzem/Rötung*, *Erguss/Schwellung*, *Bewegungseinschränkungen*, *Schmerzen* und *sonstige Beschwerden*. Mehrfachnennungen pro Patient waren möglich. 51 der 103 Patienten (49,51%) klagten über *Ekzeme/Rötungen*, während *Schwellungen/Ergüsse* bei 54 Patienten vorkamen (52,43%). *Bewegungseinschränkungen* wurden am seltensten genannt: Lediglich 29 Patienten (28,16%) gaben diese Art der Beschwerden an. *Schmerzen* hingegen wurden am häufigsten genannt: 67 der 103 Patienten (65,05%) litten darunter. *Sonstige Beschwerden* wurden von 59 Patienten (57,28%) angegeben. Unter sonstige Beschwerden wurden genannt:

- Lockerung (n = 20)
- Überwärmung (n = 18)
- Juckreiz (n = 14)
- Entzündung (n = 9)
- Fistelbildung (n = 3)
- Missempfinden (n = 2)
- Wundheilungsstörungen (n = 2)
- Fieber (n = 2)
- Schuppung (n = 1)
- Wundserom (n = 1)
- Muskelschwäche (n = 1)
- „Knochenmarksödem“ (n = 1)

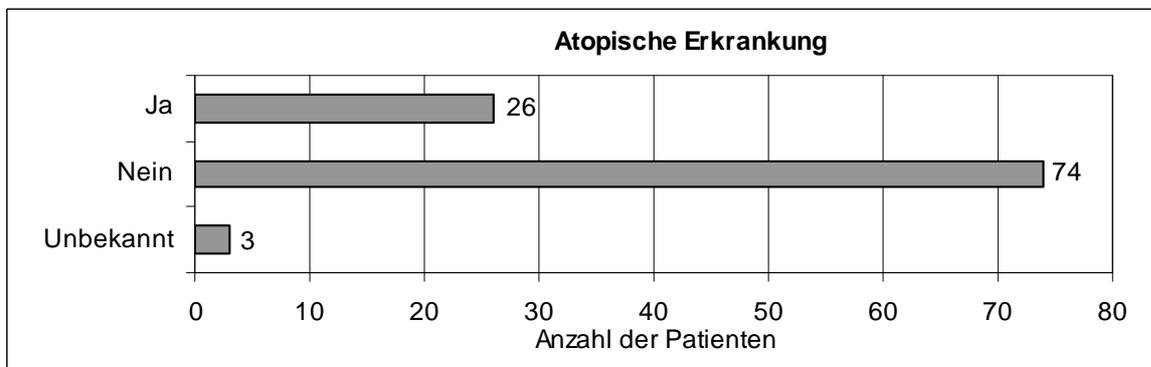
Da Mehrfachnennungen möglich waren, ergab die Summe der *sonstigen Beschwerden* mehr als 59. Mehrfachnennungen kamen allerdings nicht so häufig vor. Im Gegensatz dazu traten bei der übergeordneten Frage nach der Art der implantatassoziierten Beschwerden fast immer Mehrfachnennungen auf.



**Abbildung E 4: Häufigkeit der implantatassoziierten Beschwerden; teils Mehrfachnennungen pro Patient**  
 \*Sonstige Beschwerden = selten auftretende Beschwerden wie z.B. Juckreiz (n = 14)

### Atopische Erkrankung

Unter atopischen Krankheiten wurden allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma sowie das atopische Ekzem zusammengefasst. Von den 103 Patienten hatten 26 eine atopische Erkrankung. 74 Patienten gaben an, unter keiner atopischen Erkrankung zu leiden, während dies bei drei Patienten unbekannt war. Von den 26 Patienten mit atopischer Erkrankung litten die meisten unter einer allergischen Rhinokonjunktivitis (n = 15). Sieben Patienten hatten ein allergisches Asthma, zwei Patienten ein atopisches Ekzem. Ein Patient hatte sowohl eine allergische Rhinokonjunktivitis als auch ein allergisches Asthma, ein anderer eine allergische Rhinokonjunktivitis und ein atopisches Ekzem.



**Abbildung E 5: Anzahl der Patienten mit atopischen Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, atopisches Ekzem)**

### 4.1.3 Ergebnisse der Allergiediagnostik

#### Reaktionen im Epikutantest

Implantatbezogen wurden sieben Metalle sowie fünf Knochenzementbestandteile getestet.

Die Metall-Testpräparationen waren:

- Kaliumdichromat
- Kobalt(2)chlorid
- Nickel(2)sulfat
- Titan(4)oxid

- Mangan(2)chlorid
- Molybdän(5)chlorid
- Vanadiumpentoxid

Innerhalb der 103 Patienten war bei 97 eine Epikutantestung bei der Vorstellung in der Implantatallergiesprechstunde erfolgt. Nicht jeder Patient wurde jedoch mit jeder der sieben Metallpräparationen getestet. So wurden beispielsweise die Nickel-, Kobalt- oder Chrom-Präparation der Standardreihe ausgelassen, wenn bereits eine entsprechende Sensibilisierung bei einer vorausgegangenen Testung nachgewiesen worden war. Weiterhin waren in den Anfangsjahren der Implantatallergie-Sprechstunde zunächst noch nicht Mangan-, Molybdän-, Titan- und Vanadiumtestungen durchgeführt worden. Zu 6 der 103 Patienten liegt keine aktuelle Testung vor – u.a. wegen bereits erfolgter vorheriger Auswärtstestung.

Bei 97 Patienten gab es insgesamt 48 positive Reaktionen, 555 negative Reaktionen (davon 5 irritative und 7 fragliche Reaktionen) auf Metalle (Tabelle E 2).

Die meisten positiven Reaktionen gab es auf Nickel(2)sulfat (21 Patienten), gefolgt von Kobalt(2)chlorid (12 Patienten) und Kaliumdichromat (8 Patienten). Ferner reagierten 4 Patienten auf Molybdän(5)chlorid, 2 Patienten auf Vanadiumpentoxid und 1 Patient auf Titan(4)oxid. Auf Mangan(2)chlorid reagierte keiner der Patienten positiv.

Die Tabelle E 2 zeigt dies im Überblick.

	Anzahl positiver Reaktionen	Anzahl negativer Reaktionen		Verhältnis positiver Reaktionen/ Gesamtzahl in %
		Insgesamt	Davon Irritativ / Fraglich	
Kaliumdichromat	8	83	0 / 5	8/91 (8,79%)
Kobalt(2)chlorid	12	81	4 / 0	12/93 (12,90%)
Nickel(2)sulfat	21	70	1 / 1	21/91 (23,08%)
Titan(4)oxid	1	87	0 / 1	1/88 (1,14%)
Mangan(2)chlorid	0	82	0 / 0	0
Molybdän(5)chlorid	4	83	0 / 0	4/87 (4,60%)
Vanadiumpentoxid	2	69	0 / 0	2/71 (2,82%)
Summe der Reaktion auf Metalle	48	555	5 / 7	48/603 (7,96%)
Anzahl der Patienten	31	66	5 / 7	31/97 (31,96%)

**Tabelle E 2: Reaktionen im ECT auf Metalle; (bei 31 Patienten trat mindestens eine positive Reaktion auf)**

Die Knochenzementreihe umfasst folgende Substanzen:

- 2-Hydroxyethylmethachrylat (HEMA)
- Kupfer(2)sulfat
- Benzoylperoxid
- Gentamicinsulfat
- Hydrochinon

Eine Epikutantestung mit Knochenzementen wurde bei 75 Personen durchgeführt. Die meisten positiven Reaktionen ergaben sich bei Gentamicinsulfat (13 Patienten) und Benzoylperoxid (10 Patienten). Des Weiteren reagierten jeweils 2 Patienten positiv auf HEMA und Hydrochinon. Kupfer(2)sulfat verursachte keine positiven Reaktionen.

Insgesamt gab es 22 Patienten mit mindestens einer positiven Reaktion auf Knochenzementkomponenten.

Irritative oder fragliche Reaktionen fanden sich besonders bei Benzoylperoxid.

Bei 28 Patienten wurde keine einzige Knochenzementkomponente getestet, bei den übrigen 75 Patienten wurde mindestens eine der fünf Substanzen getestet, wobei 27 positive Reaktionen (bei 22 Patienten) beobachtet wurden.

Einen genauen Überblick über die Epikutantestreaktionen auf Knochenzementbestandteile bietet Tabelle E 3.

	Anzahl positiver Reaktionen	Anzahl negativer Reaktionen		Verhältnis positiver Reaktionen/ Gesamtzahl in %
		Insgesamt	Davon Irritativ / Fraglich	
2-Hydroxyethyl-methacrylat (HEMA)	2	61	0 / 0	2/63 (3,17%)
Kupfer(2)sulfat	0	69	0 / 0	0
Benzoylperoxid	10	58	3 / 8	10/68 (14,70%)
Gentamicinsulfat	13	51	1 / 2	13/64 (20,31%)
Hydrochinon	2	56	1 / 2	2/58 (3,45%)
Reaktionen auf Knochenzementmaterialien	27	295	5 / 12	27/322 (8,39%)
Anzahl Patienten	22	53	4 / 10	22/75 (29,33%)

**Tabelle E 3: Reaktionen im ECT auf Knochenzementbestandteile bei 75 Patienten (bei 22 Personen trat mindestens eine positive Reaktion auf)**

#### Reaktionen im Lymphozytentransformationstest (LTT)

Im LTT wurden folgende Substanzen verwendet, die den Substanzen des ECT weitestgehend entsprechen:

- Nickel: NiSO<sub>4</sub> (10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M)
- Chrom: CrCl<sub>2</sub> (10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M)
- Kobalt: CoCl<sub>3</sub> (10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M)
- Molybdän: Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> (10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M)
- Mangan: MnCl<sub>2</sub> (10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M)
- Titan: TiO<sub>2</sub> (10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M)

Zu 98 Patienten liegen LTT-Daten vor. Die meisten positiven Reaktionen erfolgten nach Nickelstimulation (41 Personen), gefolgt von Kobalt (5 Personen), Chrom (4 Personen), Molybdän (2 Personen) und Mangan (1 Person).

Insgesamt hatten 45 Patienten mindestens eine positive Reaktion auf ein Metall im LTT, bei 53 Patienten ließ sich keine positive Reaktion beobachten. Siehe hierzu Tabelle E 4.

	Anzahl positiver Reaktionen (45 Patienten)	Anzahl negativer Reaktionen (53 Patienten)	Verhältnis positiver Reaktionen/ Gesamtzahl in %
Nickel	41	57	41/98 (41,84%)
Kobalt	5	93	5/98 (5,10%)
Chrom	4	94	4/98 (4,08%)
Molybdän	2	95	2/97 (2,06%)
Mangan	1	94	1/95 (1,05%)
Titan	0	97	0
Reaktionen auf Metalle	53	531	53/584 (9,08%)
Anzahl Patienten	45	53	45/98 (45,92%)

**Tabelle E 4: Reaktionen im LTT bei insgesamt 98 Personen; teils mehrere positive Reaktionen pro Patient**

#### Verhältnis zwischen Nickelreaktionen im ECT und LTT

Da Nickel die meisten positiven Reaktionen sowohl im ECT als auch im LTT hervorgerufen hat, wurde nach der Übereinstimmung der beiden Testverfahren gesucht. Hierbei ergab sich, dass 10 der Patienten eine positive Reaktion im LTT und ECT auf Nickel zeigten. Von diesen 10 Patienten waren 8 weiblich (Übersicht siehe Tabelle E 5; bezüglich des hohen Frauenanteils s. auch 4.1.7).

	Insgesamt (103 Patienten)		Davon weiblich	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Positive Reaktion im ECT	21	20,39%	17	80,95%
Positive Reaktion im LTT	41	39,80%	28	68,29%
Positive Reaktion im ECT und LTT	10	9,71%	8	80%

**Tabelle E 5: Übereinstimmung der positiven Reaktionen auf Nickel im ECT und LTT (hierbei zeigt sich ein auffällig hoher Frauenanteil)**

#### **4.1.4 Vergleichende Beurteilung von Metallunverträglichkeit/-sensibilisierung**

Bei der vergleichenden Beurteilung des Anamneseparameters Metallunverträglichkeit und der diagnostisch gesicherten Metallsensibilisierung im ECT/LTT wurden die Patientenangaben zu einer vorbekannten Metallunverträglichkeitsreaktion an der Haut mit den Testergebnissen der Epikutan- und Lymphozytentransformationstestungen zu einander in Beziehung gesetzt.

Insgesamt gaben 41 von 103 Patienten (39,81%) eine Metallunverträglichkeit an. 45 von 103 Patienten (43,69%) hatten eine positive Reaktion im LTT und 31 von 103 Patienten (30,10%) eine positive Reaktion im ECT. In der Gruppe der Patienten mit einer Metallunverträglichkeit war der Frauenanteil am höchsten (34 von 41; 82,93%), gefolgt von der Patientengruppe mit positiven Reaktionen im ECT (23 von 31; 74,19%). Einen nur leicht erhöhten Frauenanteil fand sich in der Patientengruppe mit positiver Reaktion im LTT (28 von 45; 62,22%).

#### Patienten mit/ohne Metallunverträglichkeit und positiver Reaktion im LTT und/oder ECT

Von den 41 Patienten mit einer Metallunverträglichkeit zeigten 28 (68,29%) eine positive Reaktion im LTT und/oder ECT. Von diesen 28 Patienten hatten 8 (19,51%) sowohl im ECT

als auch im LTT mindestens eine Metallsensibilisierung. Der Frauenanteil lag bei diesem Kollektiv von 28 Patienten bei 85,71% (siehe Tabelle E 6).

Im Gegensatz dazu hatten bei den Patienten ohne bekannte Metallunverträglichkeit nur 53,23% (33 von 62 Patienten) eine positive Reaktion im LTT und/oder ECT. Auch die Rate bei Patienten mit mindestens einer Reaktion im LTT und ECT gegen Metalle war mit 11,29% (7 von 62 Patienten) niedriger als in der Gruppe mit Metallunverträglichkeit. Frauen waren in der Gruppe ohne Metallunverträglichkeit aber mit positiven Reaktionen im LTT und/oder ECT unterdurchschnittlich selten vertreten (45,46%). Wurde allerdings sowohl im ECT als auch im LTT eine positive Reaktion gefunden, dann waren Frauen überdurchschnittlich oft davon betroffen (85,71%) (siehe Tabelle E 7).

	Insgesamt (41 Patienten)		Davon weiblich	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Patienten mit bekannter Metallunverträglichkeit und Reaktion im LTT oder ECT	28	68,29 %	24	85,71%
Patienten mit bekannter Metallunverträglichkeit und Reaktion im LTT und ECT	8	19,51 %	6	75 %

**Tabelle E 6: 41 Patienten mit Metallunverträglichkeit**

	Insgesamt (62 Patienten)		Davon weiblich	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Patienten ohne Metallunverträglichkeit, aber positiver Reaktion im LTT oder ECT	33	53,23 %	15	45,46 %
Patienten ohne Metallunverträglichkeit, aber positiver Reaktion im LTT und ECT	7	11,29 %	6	85,71%

**Tabelle E 7: 62 Patienten ohne Metallunverträglichkeit**

#### Koinzidenz von LTT- und ECT-Reaktionen gegen Nickel im Zusammenhang mit einer bekannten Metallunverträglichkeit

Da generell eine Metallkontaktallergie am häufigsten gegen Nickel auftritt, wurde in dieser Arbeit nach der Beziehung zwischen der Anamneseangabe kutane Metallunverträglichkeit und einer gefundenen Nickel-Epikutantest-Reaktion bzw. Nickel-LTT-Reaktion gefragt.

Bei den 41 Patienten mit kutaner Metallunverträglichkeit hatten 17 eine im ECT verifizierbare Nickel-Kontaktallergie und 16 eine positive Nickel-LTT-Reaktion. Bei 8 Personen waren gleichzeitig LTT- und ECT-Reaktionen gegen Nickel aufgetreten.

Im Patientenkollektiv mit bekannter Metallunverträglichkeit (41 Personen) und positiver Reaktion auf Nickel im ECT (17 von 41) zeigt sich des Weiteren ein signifikant erhöhter Frauenanteil (15 von 17 = weiblich;  $p = 2,72 \times 10^{-5}$ ).

Bei den 62 Patienten ohne kutane Metallunverträglichkeit (51 hatten dies explizit angegeben, 11 keine weiteren Angaben gemacht) hatten 4 eine im ECT nachgewiesene Nickelkontaktallergie und 25 eine positive Nickel-LTT-Reaktion.

Somit zeigte sich, dass die anamnestische Angabe zu kutaner Metallunverträglichkeit (beispielsweise bei Tragen von Ohringen, Modeschmuck, Metalluhrarmbändern) nur sehr bedingt auf eine im klassischen Epikutantest verifizierbare Nickelallergie rückschließen lässt. Allerdings besteht trotzdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen „kutaner Metallunverträglichkeit“ und im ECT gefundener Metallallergie ( $p=0,001$ ). Die Daten hierzu sind in Tabelle E 8 zusammengefasst.

	Kutane Metallunverträglichkeit* bei 41 Patienten		Keine kutane Metallunverträglichkeit** bei 62 Patienten	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Positive Ni-ECT-Reaktion	17	41,46%	4	6,45%
Positive Ni-LTT-Reaktion	16	39,02%	25	40,32%
Positive Ni-ECT- und LTT-Reaktion	8	19,51%	2	3,23%
Positive ECT-Reaktion auf eines der getesteten Metalle	20	48,78%	11	17,74%

**Tabelle E 8: Gegenüberstellung von berichteter kutaner Metallunverträglichkeit und gefundener Nickelkontaktallergie, Nickel-LTT-Reaktivität sowie Ingesamt-Metallkontaktallergie**

\* kutane Metallunverträglichkeit = „Hautausschlag“ z.B. auf Modeschmuck oder Uhrarmband

\*\* von 51 Patienten wurde „keine kutane Metallunverträglichkeit“ angegeben, 11 Personen machten keine weiterführenden Angaben

#### 4.1.5 Vergleichende Beurteilung von Atopie und Metallunverträglichkeit/-sensibilisierung

Atopische Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und atopisches Ekzem) können mit einer erhöhten Hautirritierbarkeit verbunden sein, sodass nach der möglichen Assoziation zwischen Atopie und Metallunverträglichkeit gefragt wurde.

Von den 103 Patienten hatten 26 Patienten eine Atopie (25,24%). Bei 18 dieser 26 Patienten bestand gleichzeitig eine bekannte Metallunverträglichkeit (69,23%). Bei den 77 Nicht-Atopikern hatten lediglich 29,87% (23 Patienten) eine Metallunverträglichkeit. Bei 3 der 77 Nicht-Atopiker fehlte allerdings die Angabe zum Vorhandensein der atopischen Erkrankung. Bei den 41 Patienten mit bekannter Metallunverträglichkeit gab es eine Atopierate von 43,90% (18 von 41 Patienten). Der Zusammenhang zwischen einer kutanen Metallunverträglichkeit und einer atopischen Erkrankung war signifikant (exakter Test nach Fisher:  $p=0,00091$ ). Auffällig war hierbei auch ein erhöhter Frauenanteil (siehe Tabelle E 9).

Von den 26 Patienten mit Atopie hatten 11 Patienten (42,31%) auch eine positive Reaktion auf eines oder mehrere im ECT getesteten Metalle. Im Vergleich dazu hatten von 77 Nicht-Atopikern lediglich 20 (25,97%) eine positive Reaktion.

Bei der vergleichenden Untersuchung von Atopie und Metallreaktion im LTT zeigten 12 der 26 Atopiker (46,15%) eine positive Reaktion; bei den Nicht-Atopikern 33 von 77 Patienten (42,86%).

	26 Patienten mit Atopie*		77 Patienten ohne Atopieangabe**	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Metallunverträglichkeit	18/26	69,23%	23/77	29,87%
- davon Frauen	14/18	77,78%	20/23	86,96%
Metallkontaktallergie (= positiver ECT)	11/26	42,31%	20/77	25,97%
- davon Frauen	7/11	63,64%	16/20	80%
Metall-LTT-Reaktion	12/26	46,15%	33/77	42,86%
- davon Frauen	9/12	75%	18/33	54,54%

**Tabelle E 9: Gegenüberstellung von Atopie, kutaner Metallunverträglichkeit, Metallkontaktallergie und LTT-Reaktivität auf Metalle bei 103 Patienten. Von den 103 Patienten waren 62 weiblich (60,19%).**

\* von den 26 Atopikern waren 20 weiblich (76,92%);

\*\* von den Nicht-Atopikern waren 42 weiblich (54,55%)

#### 4.1.6 Vergleichende Beurteilung von positiven Epikutantestreaktionen auf Knochenzementkomponenten von Patienten mit/ohne zementierte Metallimplantate

Allergische Reaktionen können nicht nur gegen die metallischen Bestandteile der Prothese selbst, sondern auch gegen Knochenzementkomponenten gerichtet sein. Von den untersuchten 103 Patienten hatten 50 zementierte sowie 40 unzementierte Implantate; bei 13 Patienten war die Knochenzementverwendung nicht ermittelbar. Letztere 13 Patienten wurden der Gruppe unzementiert zugeordnet.

Von den 50 Patienten hatten 15 (30%) eine positive ECT-Reaktion auf eine oder mehrere Knochenzementkomponenten. Von den 53 Patienten mit unzementierten Implantaten (davon 13 unklare Fälle) hatten lediglich 7 Patienten (13,21%) eine positive ECT-Reaktion.

Es ließ sich zwar kein spezielles Beschwerdemuster bei den Patienten mit komplikationsbehafteter zementierter Endoprothetik finden -Schmerzen wurden jedoch signifikant häufiger bei zementierter Knieendoprothetik angegeben.

Die Testergebnisse sind in Tabelle E 10 zusammengefasst.

	50 Patienten mit Knochenzement*	40 Patienten ohne Knochenzement*	13 Patienten, Knochenzement unklar*
Gesamtzahl der Patienten mit Knochenzement-ECT-Reaktion**	15/49 (30,61%)	2/18 (11,11%)	5/8 (71,43%)
Reaktionen auf 2-Hydroxyethylmethachrylat (HEMA)	2/48 (4,17)	0	0
Reaktionen auf Kupfer(2)sulfat	0	0	0
Reaktionen auf Benzoylperoxid	7/45 (15,56%)	1/15 (6,67%)	2/8 (25%)
Reaktionen auf Gentamicinsulfat	8/43 (18,6%)	1/14 (7,14%)	4/7 (57,14)
Reaktionen auf Hydrochinon	2/40 (5%)	0	1/8 (12,5%)

**Tabelle E 10: Positive ECT-Reaktionen auf Knochenzement bei 103 Patienten.**

\* angegeben ist die Anzahl der Reaktionen bei der tatsächlich mit dieser Substanz getesteten Patientenzahl;

\*\* insgesamt hatten 22 Patienten auf eine oder mehrere Knochenzementkomponenten im ECT reagiert; ein Patient mit Knochenzement, 22 Patienten ohne Knochenzement und 5 Patienten mit unklarer Knochenzementverwendung wurden auf keine der Substanzen getestet

#### **4.1.7 Geschlechtsabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter**

Bei den 103 Patienten (62 Frauen, 41 Männer) fanden sich Parameter, die mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert waren.

Von den 26 Atopikern waren 20 weiblich (76,92%). Insgesamt hatten 20 von 62 Frauen (32,26%) eine Atopie und 6 von 41 Männern (14,63%). Von 2 Frauen und einem Mann lag keine Antwort vor (siehe auch Tabelle E 5)

Innerhalb der 41 Patienten mit kutaner Metallunverträglichkeit waren ebenfalls signifikant ( $p=0,0017$ ) häufiger Frauen (34 von 41 Personen) vertreten.

Bei insgesamt 31 Patienten war im ECT eine Metall-Kontaktallergie gefunden worden. 23 dieser 31 Patienten (74,19%) waren weiblich. Frauen waren auch signifikant häufiger ( $p=0,044$ ) in der Gruppe der nickelallergischen Patienten vertreten, nämlich mit 17 von 21 Personen. Auch im LTT zeigten häufiger Frauen Metallreaktivität (siehe Tabelle E 9). Selbst unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Frauen- und Männeranteils im Münchner Kollektiv bleibt dieser Unterschied bestehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Atopie, kutane Metallunverträglichkeit und Nickelallergie häufiger bei den Frauen in diesem Patientenkollektiv auftraten.

#### **4.1.8 Altersabhängige und implantatabhängige Verteilungsmuster der Fragebogenantworten und Testergebnisse**

Zur Beurteilung möglicher altersspezifischer Unterschiede der Test- bzw. Anamnese-parameter erfolgte die Aufteilung in die drei Altersgruppen 28 bis 47 Jahre, 48 bis 67 Jahre sowie 68 bis 87 Jahre.

##### Art des Metallimplantats

Insgesamt hatten 64 Patienten ein Kniegelenksimplantat, 23 Patienten ein Hüftgelenksimplantat und 16 Patienten ein sonstiges Metallimplantat; somit waren die Kniegelenksprothesen deutlich häufiger vertreten. In der Altersgruppe 1 (28 bis 47 Jahre; 6 Patienten) gab es 5 Patienten mit einem sonstigen Metallimplantat und einen Patienten mit einem künstlichen Hüftgelenk. Patienten mit künstlichen Kniegelenken gab es keine. In der Altersgruppe 2 (48 bis 67 Jahre; 48 Patienten) hatten 30 Patienten ein Kniegelenksimplantat, 10 Patienten ein Hüftgelenksimplantat und 8 Patienten ein sonstiges Metallimplantat. Die Altersgruppe 3 (68 bis 87 Jahre; 49 Patienten) hatte bezüglich der Hüft- und Knieprothesen eine ähnliche Aufteilung wie Altersgruppe 2 (12 bzw. 34). Sonstige Metallimplantate trugen 3 Patienten. (siehe Tabelle E 11).

Die Geschlechtsverteilung war in allen drei Altersgruppen relativ homogen mit einem leichten Frauenüberschuss in den höheren Altersgruppen. Der Frauenanteil betrug in der Gruppe der 28 bis 47jährigen 50%, in der Gruppe der 48 bis 67jährigen 60,42% und bei den 68 bis 87jährigen 61,22%.

In Altersgruppe 2 hatten 56,25% der Patienten eine Metallunverträglichkeit, in der Altersgruppe 3 nur 20,41% der Patienten. Es ließ sich eine signifikante Häufung von Metallunverträglichkeiten in der Gruppe der 48 bis 67jährigen nachweisen ( $p=0,002$ ), während eine Metallunverträglichkeit in der Gruppe der 68 bis 87jährigen signifikant seltener vorkam ( $p=0,00014$ ) (siehe Tabelle E 11).

Andererseits waren in den Altersgruppen 2 und 3 eine vergleichbare Rate von 29,17% bzw. 28,57% positiver Metallepikutantestreaktionen aufgetreten.

In den Altersgruppen 2 und 3 ergaben sich vergleichbare Raten für positive Reaktionen im LTT (47,92% vs. 40,81%). Auffällig war, dass die Atopierate bei den jüngeren Patienten

deutlich höher war. In der Altersgruppe drei war der Anteil der Atopiker mit 18,37% am niedrigsten. Diese unterschiedlichen Atopieraten gingen parallel mit der Häufigkeit an angegebener kutaner Metallunverträglichkeit.

50 der 103 Patienten hatten ein zementiertes Implantat. 44 der 50 zementierten Implantate waren Knieimplantate. Damit waren signifikant mehr Knieimplantate zementiert ( $68,75\%$ ;  $p=1,70 \times 10^{-7}$ ), während Knochenzementkomponenten nur bei 26,09% der Hüftimplantate und erwartungsgemäß keine Verwendung bei sonstigen Implantaten fanden.

Zwischen dem Alter und der Verwendung von Knochenzement gab es einen signifikanten Zusammenhang: Das heißt, in der Altersgruppe 3 wurde am häufigsten Knochenzement zur Prothesenbefestigung gebraucht ( $p=0,018$ ). Hierbei waren etwas mehr Knieendoprothesen als Hüftendoprothesen im höheren Alter zementiert. Die Zahl der auf Knochenzementkomponenten im ECT reagierenden Patienten nahm zu.

	Altersgruppe 1 (6 Patienten)		Altersgruppe 2 (48 Patienten)		Altersgruppe 3 (49 Patienten)		Gesamt Patienten Anzahl
	An- zahl	Anteil	An- zahl	Anteil	An- zahl	Anteil	
Weiblich	3	50%	29	60,42%	30	61,22%	62
Atopiker	3	50%	14	29,17%	9	18,37%	26
Kutane Metall- unverträglichkeit	4	66,67%	27	56,25%	10	20,41%	41
Positive Reaktion im ECT auf Metalle	3	50%	14	29,17%	14	28,57%	31
Positive Reaktion im LTT auf Metalle	2	33,33%	23	47,92%	20	40,81%	45
Knieendoprothesen	0	0	30	62,5%	34	69,39%	64
davon zementiert	0	0	19/30	63,33%	25/34	73,53%	
Hüftendoprothesen	1	16,67%	10	20,83%	12	24,49%	23
davon zementiert	0	0	1/10	10%	5/12	41,66%	
Positive Reaktion im ECT auf Knochen- zementkomponenten	1	16,67%	9	18,75%	12	24,49%	22

**Tabelle E 11: Anamnese- und Testergebnisse in Bezug auf die Altersgruppen**

## **4.2 Ergebnisse der Verlaufsbefragung**

### **4.2.1 Wichtige Charakteristika der teilnehmenden Patienten**

Alle 103 Patienten wurden nach dem weiteren Verlauf befragt. Gefragt wurde in einem Telefoninterview nach Parametern wie Beschwerdeverlauf, aktuelle Beschwerden, Revisionsoperation, Material des alten und ggf. neuen Implantats u.a. Auswertbar waren die Interviewergebnisse von 82 Patienten. Die Gründe für die Nichtteilnahme der übrigen 21 Patienten sind im Kapitel 3.5.2 genannt. Um eine unbeabsichtigte Selektion des Kollektivs aufzudecken, wurden wichtige Parameter innerhalb der 82 Patienten nach ähnlichen Zusammenhängen, wie sie im Ursprungskollektiv gefunden wurden, untersucht. Eine unbeabsichtigte Selektion kann möglicherweise dadurch entstehen, dass ein Merkmal bei den nichtteilnehmenden Patienten

besonders häufig oder selten auftritt und dadurch ursprünglich nicht signifikante Zusammenhänge nun fälschlicherweise signifikant werden oder umgekehrt.

Bei dem Vergleich dieser Parameter in dem ursprünglichen Kollektiv (103 Patienten) und den zusätzlich an der Nachbefragung teilnehmenden 82 Patienten ergaben sich folgende Verteilungen:

#### Geschlecht

62 von 103 Personen waren weiblich (60,19%); in der Verlaufsbefragung waren es 53 von 82 Personen (64,63%).

#### Atopiker

In der Erstvorstellung gaben 26 von 103 Patienten (25,24%) eine Atopie an, im Verlauf waren es noch 20 Atopiker von 82 Patienten (24,39%).

#### Atopie und Metallunverträglichkeit

Von 103 Patienten hatten 18 (17,48%) sowohl eine Atopie als auch eine Metallunverträglichkeit; in der Verlaufsbefragung waren es 13 von 82 (15,85%) Patienten.

#### Metallunverträglichkeit und positive ECT-Reaktion auf Metalle

41 der 103 Patienten (39,81%) gaben eine Metallunverträglichkeit an; dies taten auch 32 von 82 Patienten (39,02%). Eine positive ECT-Reaktion auf Metalle konnte bei 31 von 103 (30,10%) und 27 von 82 (32,93%) Personen gefunden werden. Das gemeinsame Auftreten von anamnestischer Metallunverträglichkeit und einer positive ECT-Reaktion auf Metalle zeigte sich bei 20 von 103 (19,42%) sowie bei 16 von 82 (19,51%) Patienten.

#### Metallunverträglichkeit und weibliches Geschlecht

34 von 103 (33,01%) sowie 27 von 82 (32,93%) Patienten waren weiblich und hatten eine Metallunverträglichkeit.

## **4.2.2 Art und Häufigkeiten der Beschwerden bei den befragten Patienten**

Von den 82 Patienten berichteten 52 Patienten über eine Beschwerdenbesserung und 10 Patienten über gleich bleibende Beschwerden. Dabei waren 35 der 52 Patienten mit Beschwerdenbesserung nachoperiert worden (mind. Austausch einer Gelenkkomponente bzw. Entfernung der Osteosynthese) sowie 6 der 10 Patienten mit gleich bleibenden Beschwerden. Eine Verschlechterung wurde von 20 Patienten angegeben. Von den 52 Patienten mit Beschwerdenbesserung waren 18 beschwerdefrei.

Schmerzen wurden mit Abstand am häufigsten beklagt (65,85%), gefolgt von Schwellungen/Erguss (34,15%), sonstigen Beschwerden (24,39%) und Bewegungseinschränkungen (23,17%). Rötung/Ekzem waren noch bei 12 Patienten Grund zur Beschwerde. Oft wurden mehrere Beschwerdearten pro Patient angegeben.

Um das Maß der Einschränkung zu beurteilen, wurden die Parameter *Medikamenteneinnahme wegen Implantatbeschwerden* sowie *Gehhilfenbenutzung notwendig* herangezogen. Eine Medikamenteneinnahme war bei 52,44% der Patienten nötig, Gehhilfen gebrauchten 33,75%. Die Gehfähigkeit, welche durch die Patienten auf einer Skala von 1 (Rollstuhlbenutzung nötig) bis 10 (stundendenlanges Gehen/Radfahren möglich) eingeschätzt werden sollte, lag im Durchschnitt bei 5,425. Der Median lag bei 5. (In Bezug auf die Gehfähigkeit wurden zwei Patienten nicht berücksichtigt, da sie eine HWS- bzw. eine Armsteosynthese hatten.)

Aufgrund von anhaltenden oder sich verschlimmernden Beschwerden hatten sich zum Zeitpunkt der Befragung bereits 54 von 82 (65,85%) Patienten einer Revisionsoperation unterzogen.

Neben den beschwerdenauslösendem Metallimplantat gibt es bzw. gab es bei 38 der 82 (46,34%) Patienten mindestens ein weiteres Implantat. Von diesen 38 waren 13 (34,21%) ebenfalls problembehaftet.

Eine Unverträglichkeit von Zahnmaterialien wurde von 12 der 82 Personen (14,63%) angegeben. Eine Übersicht über diese Daten gibt Tabelle E 12.

	Ergebnisse der Verlaufsbefragung (82 Patienten)			
	Ja		Nein	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
<b>Beschwerdeart</b>				
Rötung, Ekzem	12	14,63%	70	85,37%
Schwellung, Erguss	28	34,15%	54	65,85%
Bewegungseinschränkungen	19	23,17%	63	76,83%
Schmerzen	54	65,85%	28	34,15%
Sonstiges*	20	24,39%	62	75,61%
<b>Beschwerdenausprägung</b>				
globale Besserung	52	63,41%	30	36,59%
davon beschwerdefrei**	18	21,95%	64	78,05%
keine Änderung	10	12,20%	72	87,80%
globale Verschlechterung	20	24,39%	62	75,61%
Gehhilfen notwendig***	27	33,75%	53	66,25%
Medikamenteneinnahme wegen Implantatbeschwerden	43	52,44%	39	47,56%
Beschwerdebedingte Revisionsoperation	54	65,85%	28	34,15%
<b>Zusatzinformationen</b>				
Weitere Metallimplantate	38	46,34%	44	53,66%
davon Probleme mit weiteren Metallimplantaten	13	34,21%	25	65,79%
V.a. Zahnmaterial- unverträglichkeit	12	14,63%	70	85,37%

**Tabelle E 12: Art und Häufigkeit der Parameter bei 82 Patienten der Verlaufsbefragung**

\* Sonstiges = selten auftretende Beschwerden wie z.B. Juckreiz (n = 4)

\*\*Beschwerdefreiheit ist in dem Parameter Beschwerdebesserung enthalten

\*\*\*zwei Patienten nicht berücksichtigt (Osteosynthese HWS und Arm)

Schmerzen waren insgesamt als Beschwerdeart am häufigsten genannt worden: Bei 9 der 10 Patienten mit *gleich bleibenden Beschwerden*, bei 25 von 52 Patienten mit globaler Einschätzung *Besserung* sowie bei allen 20 Patienten mit der globalen Einschätzung *Verschlechterung*.

### 4.2.3 Gehhilfenbenutzung und Medikamenteneinnahme

#### Beschwerdenverlauf und Medikamenteneinnahme

43 der 82 Patienten (52,44%) gaben an, Medikamente wegen ihrer Implantatbeschwerden einzunehmen. Andere Medikamente wie beispielsweise Antidiabetika wurden nicht berücksichtigt. Hierbei ergab sich, dass Schmerzen, welche besonders häufig bei gleich bleibendem Status bzw. einer Verlaufsverschlechterung vorkamen, mit Abstand der häufigste Grund für eine Medikamenteneinnahme waren. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem gleich bleibenden bzw. schlechteren Beschwerdeverlauf und dem Auftreten von Schmerzen sowie einer Medikamenteneinnahme mittels des exaktem Test nach Fisher nachweisen ( $p= 5,36 \times 10^{-7}$  bzw.  $p=2,50 \times 10^{-5}$ ). Des Weiteren besteht auch zwischen den Angaben sonstige Beschwerden und einer Medikamenteneinnahme wegen Implantatbeschwerden ein signifikanter Zusammenhang ( $p=8,73 \times 10^{-5}$ ).

#### Gehhilfenbenutzung

27 der 82 Patienten (32,93%) benutzten Gehhilfen. 18 der 27 Patienten (66,67%), die Gehhilfen gebrauchten, gaben einen gleich bleibenden oder schlechteren Beschwerdeverlauf an. Diese Konstellation tritt signifikant häufiger auf (exakter Test nach Fisher:  $p=0,00017$ ) als Gehhilfenbenutzung und Beschwerdenverbesserung (9 von 27 Patienten). Von diesen 9 Patienten waren 2 beschwerdefrei; die Gehhilfenbenutzung stand hierbei nicht im Zusammenhang mit dem problembehafteten Implantat, sondern mit weiteren Erkrankungen.

Des Weiteren findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme wegen Implantatproblemen und Gehhilfengebrauch (exakter Test nach Fisher,  $p=0,002$ ) und - da Medikamente vor allem aufgrund von Schmerzen eingenommen werden- zwischen Schmerzen und Gehhilfenbenutzung (exakter Test nach Fisher,  $p=0,003$ ).

Somit ist die Patientenaussage *Verschlechterung* über die Angabe der Gehhilfenbenutzung und der Schmerzmitteleinnahme objektivierbar.

### 4.2.4 Entwicklung der Beschwerden bei Erstvorstellung und Verlaufsbefragung: global sowie mit bzw. ohne Revisionsoperation

Bei den 82 befragten Patienten wurde das Beschwerdemuster zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei der Verlaufsbefragung verglichen:

#### Rötung/Ekzem:

Bei der Erstvorstellung traten bei 42 von 82 Patienten Rötung/Ekzem auf. Im direkten Vergleich hatten 32 Patienten dieses bei der Verlaufsbefragung nicht mehr; bei zwei Patienten trat Rötung/Ekzem neu auf. Die Abnahme betrug 36,59%.

#### Schwellung/Erguss:

44 von 82 Patienten gaben bei der Erstvorstellung Schwellung/Erguss an. 17 Patienten litten nicht mehr unter Schwellung/Erguss bei der Verlaufsbefragung; bei einem Patienten ist diese Beschwerdeart neu aufgetreten. Die Abnahme betrug 19,51%.

#### Bewegungseinschränkungen:

Bei der Erstvorstellung traten bei 25 von 82 Patienten Bewegungseinschränkungen auf. Diese waren bei 12 Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufsbefragung nicht mehr vorhanden; bei sechs Patienten waren sie neu aufgetreten. Die Abnahme betrug insgesamt 7,32%.

### Schmerzen:

55 von 82 Patienten gaben bei der Erstvorstellung Schmerzen an. 13 Patienten litten nicht mehr unter Schmerzen bei der Verlaufsbefragung; bei 12 Patienten ist diese Beschwerdeart neu aufgetreten. Die Abnahme betrug nur 1,22%.

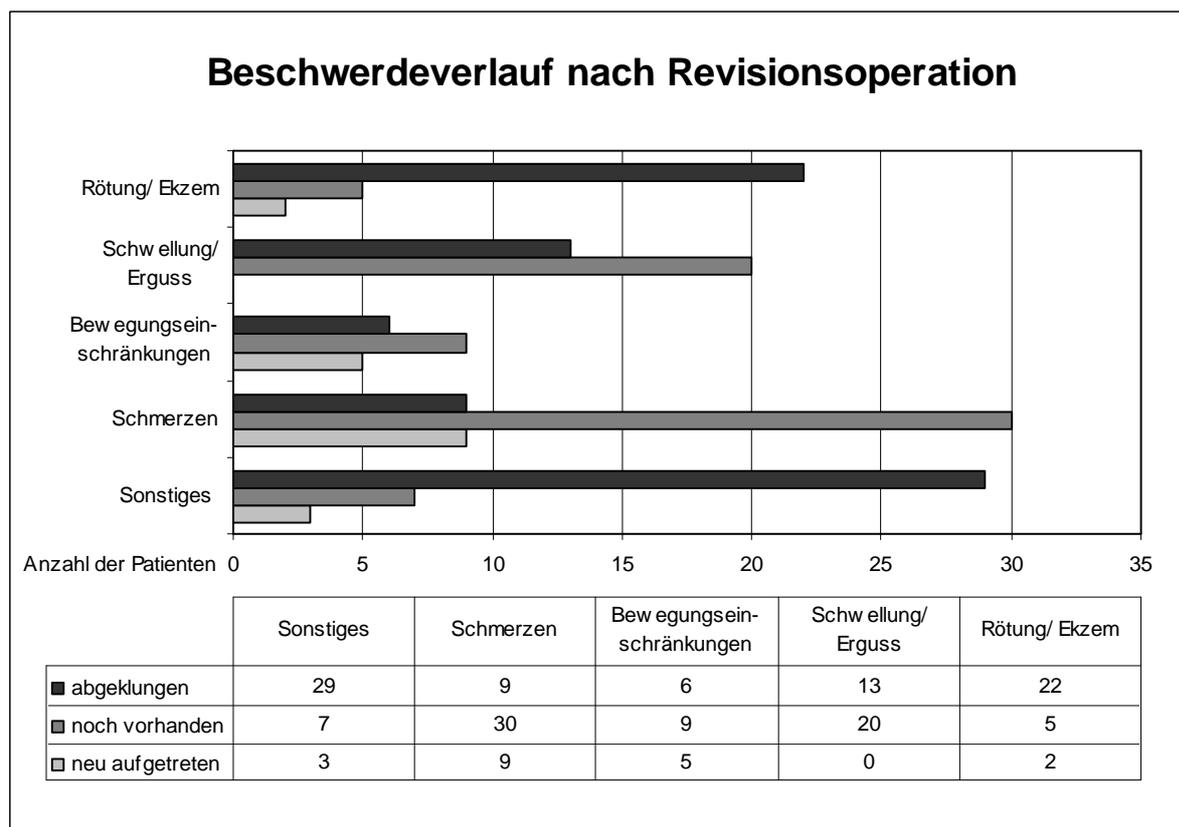
### Sonstige Beschwerden:

Bei der Erstvorstellung traten bei 46 von 82 Patienten sonstige Beschwerden wie z.B. Juckreiz oder Prothesenlockerung auf. Im direkten Vergleich hatten 34 Patienten dieses bei der Verlaufsbefragung nicht mehr; bei acht Patienten traten sonstige Beschwerden neu auf. Die Abnahme betrug 31,71%.

### Beschwerdeverlauf mit/ohne Revisionsoperation

Um die Auswirkung einer Revisionsoperation auf diese Parameter anhand der Patientenangaben zu erkennen, wurden die Daten der 54 operierten Patienten jenen der 28 nicht operierten gegenübergestellt.

Es zeigte sich, dass vor allem *Ekzem/Rötung* sowie *sonstige Beschwerden* nach Revisionsoperationen abnahmen. Unter *sonstige Beschwerden* waren z.B. Lockerungen angegeben worden. Die Mehrzahl der Patienten gab weiter Schmerzen an. Die genaue Aufschlüsselung ist in Abbildung E 6 aufgeführt.



**Abbildung E 6: Beschwerdenverlauf nach Beschwerdenart bei 54 Patienten mit Revisionsoperation (sonstige Beschwerden (z.B. Prothesenlockerung) klangen signifikant häufiger nach Revisionsoperation ab)**

Bei den 28 Patienten ohne Revisionsoperation waren im Verhältnis seltener Rötung und Ekzem abgeklungen bzw. *sonstige Beschwerden* verschwunden. Die „Schmerzverteilung“ blieb ähnlich.

Details sind in Abbildung E 7 wiedergegeben.

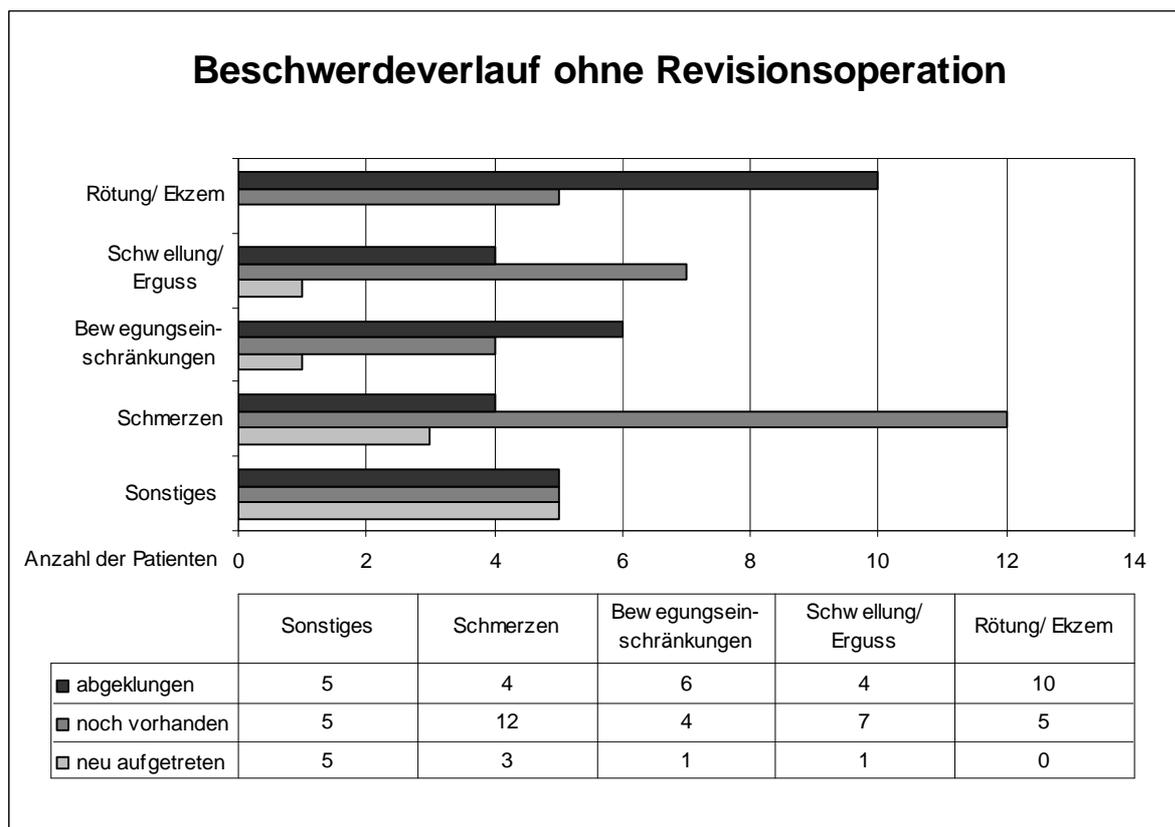


Abbildung E 7: Beschwerdenverlauf nach Beschwerdenart bei 28 Patienten ohne Revisionsoperation (Sonstiges = sonstige Beschwerden, welche z.B. Juckreiz oder Überwärmung umfassen)

#### 4.2.5 Geschlechtsabhängige Verlaufsentwicklung

Wenn man global Männer und Frauen gegenüberstellte (ohne Aufschlüsselung „Revisionsoperation“ oder „konservative Therapie“), so zeigte sich, dass Männer häufiger als Frauen beschwerdefrei wurden (24,14% vs. 20,75%). Auch eine *Beschwerdenbesserung* trat tendenziell häufiger bei Männern auf (65,52% vs. 62,26%), wohingegen *gleich bleibende Beschwerden* häufiger von Frauen geäußert werden (15,09% vs. 6,90%). Andererseits zeigt sich aber auch, dass eine *Beschwerdenverschlechterung* eher bei Männern eintritt (27,59% vs. 22,64%). Eine Revisionsoperation wurde häufiger bei Männern als bei Frauen durchgeführt (75,86% vs. 60,34%). Signifikante Zusammenhänge zwischen einer *Beschwerdenbesserung* bzw. einer *Beschwerdenverschlechterung/gleich bleibenden Beschwerden* und einem der beiden Geschlechter ließen sich allerdings nicht ermitteln (siehe Tabelle E 13).

	Frauen (53 Patienten)		Männer (29 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Beschwerden besser	33	62,26%	19	65,52%
davon beschwerdefrei*	11	20,75%	7	24,14%
Beschwerden gleich	8	15,09%	2	6,90%
Beschwerden schlechter	12	22,64%	8	27,59%

Tabelle E 13: Verlaufsentwicklung bei Frauen und Männern

\*beschwerdefrei in Kategorie *Beschwerden besser* enthalten

## 4.2.6 Altersabhängige Verlaufsentwicklung

Die 82 Patienten wurden auf drei Altersgruppen verteilt. In die Altersgruppe 1, welche Patienten im Alter von 28 bis 47 Jahre umfasst, fielen zwei Patienten. Altersgruppe 2, zu der alle 48 bis 67-Jährigen gehörten, zählte 36 Patienten und die Altersgruppe 3 umfasste 44 Patienten zwischen 68 und 87 Jahren. Annähernd vergleichbar sind somit nur die Altersgruppen 2 und 3. Deshalb wurden für die Altersgruppe 1 mit zwei Personen keine weiteren Analysen durchgeführt.

Eine Beschwerdenbesserung (sowohl nach konservativer als auch nach operativer Therapie) erfuhren 61,11% der Patienten aus Altersgruppe 2; bei 19,44% der Patienten aus Altersgruppe 2 war die Beschwerdebesserung auch gleichzeitig eine Beschwerdefreiheit. In der Altersgruppe 3 gab es sogar 22,73% beschwerdefreie Patienten; mit ihnen zusammen hatten 63,64% der Patienten der Altersgruppe 3 eine Beschwerdebesserung. Details sind in Tabelle E 14 aufgeführt.

Insgesamt schnitten die Patienten der Altersgruppe 3 etwas besser bezüglich des Beschwerdevverlaufs ab; ein signifikanter Unterschied bestand nicht. Eine Revisionsoperation wurde jedoch etwas häufiger in der Altersgruppe 2 durchgeführt (72,22% vs. 61,36%).

Da die Patienten in der Implantatallergie-Sprechstunde vorgestellt worden waren, ergab sich auch ein hoher Anteil an Personen mit *bekannter Metallunverträglichkeit*. Dies betraf in Altersgruppe 2 58,33% und in Altersgruppe 3 22,73% der Patienten.

Hieraus ergibt sich, dass in Altersgruppe 2 in Bezug auf Altersgruppe 1 und 3 eine signifikant erhöhte Anzahl an Personen eine bekannte Metallunverträglichkeit hat (Fisher:  $p=0,003$ ). Analog dazu kommt in Altersgruppe 3 in Bezug auf die beiden anderen Altersgruppen eine bekannte Metallunverträglichkeit signifikant seltener vor (Fisher:  $p=0,001$ ) (siehe Tabelle E 14).

	Altersgruppe 2 (36 Patienten)		Altersgruppe 3 (44 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Beschwerden besser	22	61,11%	28	63,64%
davon beschwerdefrei*	7	19,44%	10	22,73%
Beschwerden gleich	5	13,89%	5	11,36%
Beschwerden schlechter	9	25,00%	11	25,00%
Bek. Metallunverträglichkeit	21	58,33%	10	22,73%

**Tabelle E 14: Verlaufsentwicklung und Vorkommen einer bekannten Metallunverträglichkeit in Bezug auf die Altersgruppe 2 (48 – 67-Jährige) und Altersgruppe 3 (68 – 87-Jährige)**

\*Beschwerdefreiheit in Kategorie „Beschwerden besser“ enthalten

## 4.2.7 Patienten mit Unverträglichkeit weiterer Metallimplantate

Fast jeder zweite, d.h. 38 Patienten (46,34%) der 82 Patienten hatten früher schon einmal ein Metallimplantat oder besitzt momentan mehr als eines. Von 13 (34,21%) dieser 38 Patienten wurden Beschwerden im Zusammenhang mit dem weiteren Metallimplantat berichtet (teils Mehrfachnennung). Diese Beschwerden waren:

- Ekzem/Rötung (n = 2)
- Schwellung, Erguss (n = 2)
- Bewegungseinschränkungen (n = 3)
- Schmerzen (n = 10)

- Sonstiges (n = 4; Eiterung, Entzündung, Brennen der Fußsohle, Wundheilungsstörung)
- Unbekannt (n = 1)

Anhand größerer Fallzahlen könnte man auch die Frage stellen, ob Revisionsoperationen häufiger bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit anderen „komplikationsbehafteten“ Metallimplantaten auftreten. Es wurde hier die Frage gestellt, ob es zu einer Häufung von Metallsensibilisierung und Atopie in dieser Gruppe kommt. Die Tabelle E 15 zeigt, dass bei den Patienten mit weiteren beschwerdebehafteten Metallimplantaten deutlich häufiger eine Metallsensibilisierung im LTT (61,54% vs. 44%), die Angabe einer kutanen Metallunverträglichkeit (53,85% vs. 36%) und signifikant ( $p=0,013$ ) häufiger eine Atopie (53,85% vs. 16%) auftrat.

	Probleme mit weiteren Implantaten (13 Patienten)		Keine Probleme mit weiteren Implantaten (25 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Pos. Reaktion auf Metalle im ECT	5	38,46%	9	36%
Pos. Reaktion auf Metalle im LTT	8	61,54%	11	44%
Bekannte Metallunverträglichkeit	7	53,85%	9	36%
Bekannte Atopie	7	53,85%*	4	16%*

**Tabelle E 15: Vorkommen von Metallsensibilisierung/Metallunverträglichkeit sowie Atopie bei den 38 Patienten mit mehreren Metallimplantaten. \*signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ )**

#### 4.2.8 Zahnmaterialunverträglichkeit

Die Verlaufsbefragung wurde auch dazu benutzt, um die zu Beginn der Sprechstundentätigkeit noch nicht im Fragebogen enthaltene Frage nach *Zahnmaterialunverträglichkeit* zu stellen. 13 Patienten antworteten mit *ja*, 69 Patienten mit *nein*. Von diesen 13 Patienten hatten 9 (69,23%) auch eine Metallunverträglichkeit angegeben. Wohingegen nur 23 (33,33%) der 69 Patienten ohne Zahnmaterialunverträglichkeit -und somit signifikant seltener- eine Metallunverträglichkeit berichtet hatten.

Bei Patienten mit Zahnmaterialunverträglichkeit waren auch signifikant häufiger Metall-Epikutantestreaktionen aufgetreten (8 von 13, d.h. 61,54% vs. 19 von 69, d.h. 27,54%).

Bei der Bewertung von Epikutantestreaktionen auf Knochenzementkomponenten im Hinblick auf eine Zahnmaterialunverträglichkeit wurde Gentamicin nicht eingeschlossen, da dies im Gegensatz zu Acrylaten und Additiva bei Dentalmaterialien nicht vorkommt.

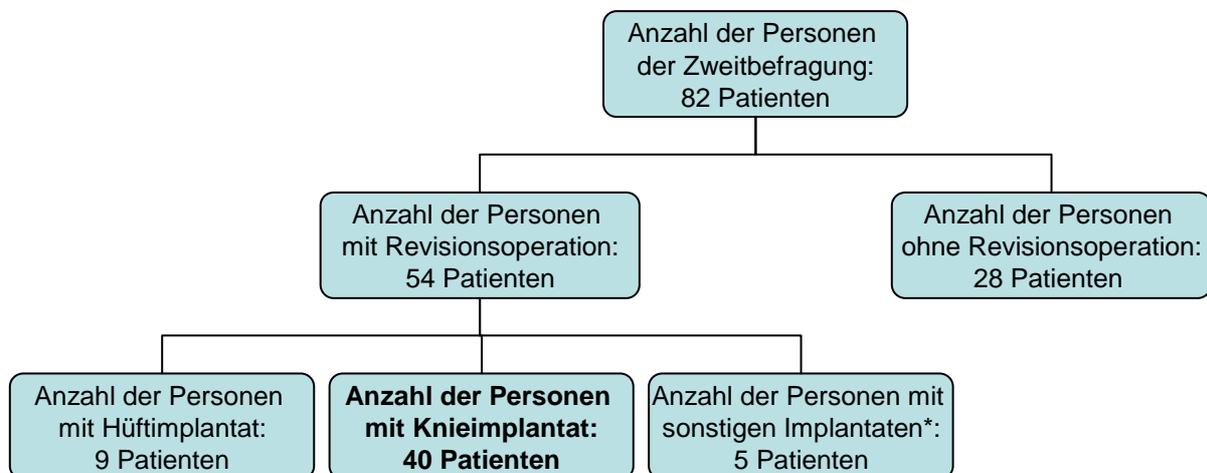
Personen mit einer Zahnmaterialunverträglichkeit reagierten mit 4 (30,77%) von 13 Patienten ebenfalls häufiger positiv auf Knochenzementkomponenten (außer nur auf Gentamicin) als Personen ohne Zahnmaterialunverträglichkeit. Hier hatten nur 6 (8,70%) der 69 Patienten positiv reagiert. Die Daten sind in Tabelle E 16 zusammengefasst.

	Patienten mit Angabe einer Zahnmaterial-unverträglichkeit (13 Patienten)		Patienten ohne Angabe einer Zahnmaterial-unverträglichkeit (69 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Bekannte Metallunverträglichkeit	9	69,23%	23	33,33%
Positive Reaktion auf Metalle im ECT	8	61,54%	19	27,54%
Positive Reaktion auf Knochenzementkomponenten im ECT	4	30,77%	6	8,70%

**Tabelle E 16: Angabe Metallunverträglichkeit sowie Epikutantestreaktionen auf Metalle und Knochenzementkomponenten bei Patienten mit sowie ohne Angabe einer Zahnmaterialunverträglichkeit \*außer nur auf Gentamicin**

### 4.3 Verlaufsbeobachtung an einem speziellen Kollektiv

Von den 82 Patienten hatten 54 eine Revisionsoperation erhalten. Dies waren 9 Personen mit Hüft-, 40 Patienten mit Knieendoprothetik und 5 Personen mit „sonstigen Implantaten“ (siehe auch Abbildung E 8).



**Abbildung E 8: Auswahl des Unterkollektiv; \*sonstige Implantate: Osteosynthesen, Sprung- und Kiefergelenksprothese**

Bei einem ersten Überblick fällt auf, dass bei Hüft- und Knieendoprothesenträgern unterschiedliche Beschwerdemuster aufgetreten waren und -mit der Einschränkung der verschiedenen Fallzahlen- bei Hüftendoprothesenträgern eher Beschwerdefreiheit oder Beschwerdeverbesserung durch die Revisionsoperation erreicht wurde. Die Daten sind in Tabelle E 17 dargestellt.

Die anamnestische Angabe von *Metallunverträglichkeit* war mit 3 von 9 (33,33%) bei Hüft- und 14 von 40 (35%) bei Knieendoprothesenträgern ähnlich. Ebenso verhielt sich die Metallsensibilisierungsrate (d.h. ECT und/oder LTT positiv) in beiden Kollektiven: 5 von 9 (55,6%) vs. 25 von 40 (62,5%).

	Hüftgelenksrevision (9 Patienten)		Kniegelenksrevision (40 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
<b>Beschwerdeart**</b>				
Rötung/Ekzem	0	0%	6	15%
Schwellung/Erguss	0	0%	19	47,5%
Bewegungseinschränkungen	1	11,11%	11	27,5%
Schmerzen	6	66,67%	31	77,5%
Sonstiges	0	0%	10	25%
<b>Beschwerdeverlauf</b>				
Besserung	7	77,78%	24	60%
davon beschwerdefrei*	3	33,33%	7	17,5%
Unverändert/Verschlechterung	2	22,22%	16	40%

**Tabelle E 17: Verlaufscharakteristika nach Revisionsoperation bei 9 Patienten mit Hüft-, und 40 Patienten mit Knieendoprothetik;**

\* Patienten mit Beschwerdefreiheit sind ein Teil der Gruppe *Besserung der Beschwerden*;

\*\* Mehrfachnennungen

Im Folgenden werden die Verlaufscharakteristika der 40 Knieendoprothesenträger weiter analysiert.

#### **4.3.1 Beschwerdenverlauf und Metallsensibilisierung/Metallunverträglichkeit bei 40 Patienten mit Knieprothesen und Revisionsoperation**

Es zeigt sich, dass eine Beschwerdenbesserung nach OP bei 10 von 14 (71,43%) Patienten mit der Anamneseangabe *Metallunverträglichkeit* bzw. 16 von 25 (64%) Patienten mit Metallsensibilisierung (ECT und/oder LTT positiv) auftrat. Dies war somit häufiger als bei Patienten ohne *Metallunverträglichkeit* (14 von 26; 53,85%) bzw. ohne Metallsensibilisierung (8 von 15; 53,33%). Die Überblicksdaten sind in Tabelle E 18 dargestellt.

	Beschwerdenverlauf „Verbesserung“ (24 Patienten)		Beschwerdenverlauf „Gleich bleibend“ (4 Patienten)		Beschwerdenverlauf „Verschlechterung“ (12 Patienten)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Bekannte Metall- unverträglichkeit (14 Patienten)	10	41,67%	1	25%	3	25%
Keine Metall- unverträglichkeit (26 Patienten)	14	58,33%	3	75%	9	75%
Metallsensibilisierung (25 Patienten)	16	66,67%	2	50%	7	58,33%
Keine Metall- sensibilisierung (15 Patienten)	8	33,33%	2	50%	5	41,67%

**Tabelle E 18: Beschwerdeverlauf und Metallsensibilisierung (ECT und/oder LTT-Reaktion)/  
Metallunverträglichkeit (anamnestische Angabe) bei 40 Patienten mit Knieendoprothesen und  
Revisionsoperation**

#### **4.3.2 Beschwerdenverlauf und Art der Implantatlegierungen bei 40 Patienten mit revidierten Knieprothesen**

Von den 40 Patienten erhielten zwei Patienten eine Kniegelenksversteifung; bei 38 Patienten wurde die Endoprothese gewechselt. Die Materialien der ursprünglichen Implantate und des Revisionsimplantats sind in Tabelle E 19 dargestellt. Die 24 Patienten mit Beschwerdebesserung und die 16 Patienten mit gleich bleibenden/verschlechterten Beschwerden sind hier getrennt aufgeführt.

Es wurden Prothesen einer Nickel-Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierung (NiCrCoMo) oder Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung (TiAlVa) bzw. Titan-Niob-Oberflächenbeschichtung (TiNb) benutzt. Ein Teil der Patienten hatte auch Prothesen, die aus beiden Legierungen (beides) bestanden.

Ursprüngliches Implantat	Anzahl	Implantat nach Revisionsoperation		Beschwerdenverlauf (Anzahl)	
			Anzahl	besser	gleich/schlechter
NiCrCoMo	10	NiCrCoMo	1	0	1
		TiAlVa/TiNb	6	5	1
		Beides*	0	0	0
		Unbekannt**	1	1	0
		Versteifung	2	0	2
TiAlVa/TiNb	10	NiCrCoMo	3	2	1
		TiAlVa/TiNb	6	4	2
		Beides*	1	0	1
		Unbekannt**	0	0	0
Beides (=NiCrCoMo und TiAlVa/TiNb)	4	NiCrCoMo	0	0	0
		TiAlVa/TiNb	2	2	0
		Beides*	1	1	0
		Unbekannt**	1	1	0
Unbekannt*	16	NiCrCoMo	3	0	3
		TiAlVa/TiNb	5	5	0
		Beides*	1	0	1
		Unbekannt**	7	3	4

**Tabelle E 19: Beschwerdenverlauf und Implantatmaterialien bei 40 Kniendoprothesenträgern mit Revisionsoperation;**

\*Unbekannt = Legierungsmaterial nicht bekannt

Insgesamt zeigt sich, dass bei Patienten mit einer Beschwerdebesserung der überwiegende Teil nämlich 16 von 24 Patienten (66,67%) ein Kniegelenk aus TiAlVa oder mit TiNb-Beschichtung in der Revisionsoperation erhalten hat; die ursprünglichen Implantate waren etwa gleich verteilt aus NiCrCoMo bzw. TiAlVa/TiNb-Beschichtung.

Bei den Patienten mit einer Verschlechterung/gleich bleibenden Beschwerden wurden hingegen häufig, nämlich bei 5 von 16, d.h. 31,25% der Patienten, Gelenke aus NiCrCoMo in der Revisionsoperation verwendet; diese Legierung stellte auch den Großteil der ursprünglichen Endoprothesen.

#### **4.3.3 Art der Legierung vor und nach Revisionsoperation bei 24 Patienten mit einer Besserung und Vorhandensein/Fehlen einer Metallunverträglichkeit**

Nach Wechsel ihres Kniegelenkimplantats hatten 24 Patienten eine Besserung ihrer Beschwerden. 10 (41,67%) dieser Patienten hatten bei der Erstbefragung eine bekannte Metallunverträglichkeit angegeben. Auffällig ist, dass als neue Legierung bei 8 der 10 Patienten (80%) ein TiAlVa oder TiNb-beschichtetes Implantat verwendet wurde. Bei den übrigen 2 Patienten (20%) ist die Legierung des Implantats unbekannt. Implantate aus NiCrCoMo oder beiden Legierungen wurden nicht verwendet.

Bei den 14 Patienten ohne Metallunverträglichkeit in der Erstbefragung wurde ebenfalls am häufigsten in der Revisionsoperation TiAlVa bzw. eine TiNb-Beschichtung verwendet (8 von 14; 57,14%). Somit wurden TiAlVa oder TiNb-beschichtete Legierungen bei Patienten mit einer Besserung häufig in der Gruppe ohne Metallunverträglichkeit eingesetzt und sogar fast ausschließlich in der Gruppe mit Metallunverträglichkeit (siehe Tabelle E 20).

	Anzahl	Ursprüngliches Implantat		Implantat nach Revisionsoperation	
			Anzahl		Anzahl
Bekannte Metallunverträglichkeit	10	NiCrCoMo	3	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	3
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		TiAlVa/TiNb	3	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	3
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		Beides*	2	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	0
				Unbekannt**	1
		Unbekannt**	2	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	0
				Unbekannt**	1
keine Metallunverträglichkeit	14	NiCrCoMo	3	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	2
				Beides*	0
				Unbekannt**	1
		TiAlVa/TiNb	3	NiCrCoMo	2
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		Beides*	2	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	1
				Unbekannt**	0
		Unbekannt**	6	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	4
				Beides*	0
				Unbekannt**	2

**Tabelle E 20: Art der Legierung des ursprünglichen Implantats bzw. nach Kniegelenksrevision bei 24 Patienten mit Beschwerdebesserung in Bezug auf das Vorhandensein einer Metallunverträglichkeit (=anamnestische Angabe);**

\*Beides = NiCrCoMo und TiAlVa/TiNb;

\*\*Unbekannt = Legierungsmaterial nicht bekannt

#### **4.3.4 Art der Legierung vor und nach Revisionsoperation bei 24 Patienten mit einer Besserung und mit/ohne Metallsensibilisierung**

Nach Wechsel ihres Kniegelenkimplantats hatten 24 Patienten eine Besserung ihrer Beschwerden. 16 dieser 24 Patienten (66,67%) zeigten eine Metallsensibilisierung (positive Reaktion auf mindestens ein Metall im ECT und/oder LTT). Als neue Legierung wurde bei 12 Patienten (75%) ein TiAlVa oder TiNb-beschichtetes Implantat verwendet, jedoch kein einziges aus NiCrCoMo.

Insgesamt zeigte sich hier auch mit 4 von 8 Patienten (50%) ohne Metallsensibilisierung sowie 12 von 16 Patienten (75%) mit Metallsensibilisierung eine Bevorzugung von TiAlVa oder TiNb-beschichtete Legierungen (siehe Tabelle E 21).

	Anzahl	Ursprüngliches Implantat		Implantat nach Revisionsoperation	
			Anzahl		Anzahl
Bekannte Metallsensibilisierung	16	NiCrCoMo	5	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	5
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		TiAlVa/TiNb	2	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	2
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		Beides*	3	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	1
				Unbekannt**	1
		Unbekannt**	6	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	4
				Beides*	0
				Unbekannt**	2
Keine Metallsensibilisierung	8	NiCrCoMo	1	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	0
				Beides*	0
				Unbekannt**	1
		TiAlVa/TiNb	4	NiCrCoMo	2
				TiAlVa/TiNb	2
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		Beides*	1	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	0
				Unbekannt**	0
		Unbekannt**	2	NiCrCoMo	0
				TiAlVa/TiNb	1
				Beides*	0
				Unbekannt**	1

**Tabelle E 21: Art der Legierung des ursprünglichen Implantats bzw. nach Kniegelenksrevision bei 24 Patienten mit Beschwerdebesserung in Bezug auf das Vorhandensein einer Metallsensibilisierung (= positive Reaktion auf mindestens ein Metall im ECT und/oder LTT);**

\*Beides= NiCrCoMo und TiAlVa/TiNb;

\*\*Unbekannt= Legierungsmaterial nicht bekannt

## 5 Diskussion

In einer immer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Anzahl der Implantationen von Gelenkprothesen stetig zu. Zwar gibt es mittlerweile gute Langzeitergebnisse mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von über 90% der Prothesen [1], dennoch ist das Endoprothesenversagen ein bedeutsames Problem. Zu den häufigen Ursachen zählen die Infektion, die Lockerung durch „abriebpartikelinduzierte Entzündung“ oder mechanische Ursachen wie die Dislokation.

Als weitere -wenn auch seltenere- Ursache werden allergiebedingte Reaktionen angesehen [21;131]. Um solche Patienten näher zu beschreiben, wurden die Charakteristika von 103 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf Implantatallergie aus der Anfangsphase (bis Dezember 2005) der Implantatallergiesprechstunde ausgewertet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Parameter dieser konsekutiven Patientenauswertung wiedergegeben und im Kontext von Fachliteratur diskutiert.

### 5.1 Diskussion der Erstvorstellung

#### 5.1.1 Charakteristika des Patientenguts

##### Geschlechtsverteilung

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 2:3. Somit sind Frauen in dieser Patientengruppe häufiger vertreten. Dies stimmt mit der Geschlechtsverteilung einer großen schwedischen Studie an Hüftimplantatträgern exakt überein [66]. Das schwedische Knieimplantatregister berichtet bei Revisionsoperationen sogar über einen Frauenanteil von 67% [74].

Eine von Claus et al. veröffentlichte Studie zeigt, dass zwar Männer häufiger von unmittelbar postoperativen Komplikationen betroffen sind [19], die Implantatprobleme allerdings in diesem Patientenkollektiv zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten auftraten. Erwähnenswert ist, dass die Arthrose bei Frauen in Deutschland die zweithäufigste Ursache einer stationären Aufnahme ist [91]. Hinzu kommt noch die höhere Lebenserwartung einer Frau. Des Weiteren treten Kontaktallergien und damit möglicherweise eine Ursache für die Metallimplantat-unverträglichkeit häufiger bei Frauen auf [32;101;125]. Alle diese Aspekte können daher den höheren Frauenanteil erklären.

##### Alter

Der Altersmedian dieser 103 Patienten beträgt 67 Jahre, das Durchschnittsalter 65,36 Jahre. Bei den jüngeren Patienten (< 40 Jahre) handelt es sich meist um Osteosynthese-Patienten. Die Altersstruktur der Endoprothesenträger mit Komplikationen ist somit durchaus mit denen anderer Studien vergleichbar [7;19;34;45;66;74;86;127].

##### Rauchgewohnheiten

Von den 103 Patienten war die überwiegende Anzahl Nichtraucher (69 Patienten = 66,99%).

Diese Zahlen sind also vergleichbar mit einer Studie von Doll et al., in der 23,1% bzw. 16,8% der Personen zwischen 60 und 65 bzw. 65 und 70 als Raucher angegeben werden [26].

Somit ist das Rauchverhalten insgesamt (Einzelfälle ausgenommen) nicht als globaler Risikofaktor im untersuchten Kollektiv aufgefallen. Espehaug et al. hatten nämlich gezeigt, dass starkes Rauchen ein erhöhtes Risiko für eine frühe Revisionsoperation birgt [31]. Das Risiko einer Kontaktallergie -insbesondere einer Nickelkontaktallergie- ist ebenfalls für langjährige Raucher signifikant erhöht [75].

#### Medikamenteneinnahme

Da sowohl eine Kortikosteroideinnahme das Osteoporoserisiko erhöhen und eine Epikutantestreaktion dämpfen kann [13] als auch orale Antidiabetikaeinnahme auf die diabetes-assoziierte Infektneigung hinweisen dürfte [31], wurde nach diesen beiden Medikamentengruppen gesucht.

Im untersuchten Kollektiv sind diese Effekte vermutlich sehr gering, da nur jeweils drei Patienten Antidiabetika oder Kortikosteroide einnahmen.

### **5.1.2 Daten aus der fragebogengestützten Anamnese**

#### Art des Metallimplantats und Verwendung von Knochenzement

Die Metallimplantate wurden in die Kategorien *Knieendoprothesen*, *Hüftendoprothesen* und *sonstige Implantate* eingeteilt. Bei den sonstigen Implantaten handelte es sich überwiegend um Osteosynthesen.

Auffällig war, dass im untersuchten Kollektiv speziell Patienten mit beschwerdebehaftetem Kniegelenksersatz zu finden waren (62,14%). Demgegenüber hatten Pitto et al gemessen an den Erstimplantationsraten (=ErstIm) über mehr Revisionsoperationen (=RevOP) bei Hüftgelenken (ErstIm 7000/RevOP 1100) als bei Kniegelenken berichtet (ErstIm 3000/RevOP 250) [95]. Andererseits scheint im Vergleich „Hüfte“ versus „Knie“ die Patientenzufriedenheit bei künstlichen Hüftgelenken besser [8].

Frühere Mobilisierungsmöglichkeiten [84] und andererseits erschwerte Revisionsoperationen führen dazu -wie auch beim untersuchten Kollektiv erkennbar-, dass Knochenzement bei älteren Patienten bevorzugt wird [82;104].

#### Metallunverträglichkeit

Die Frage nach kutaner Metallunverträglichkeit, also nach z.B. Juckreiz, Rötung oder Ekzem durch Modeschmuck oder einen Jeansknopf, liefert Hinweise auf eine mögliche Metall- (speziell Nickel-) Allergie. In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass eine anamnestische Metallunverträglichkeit mit einer erhöhten Rate von positiven Reaktionen im ECT einhergeht [32;102]. Andererseits fanden Josefson et al. heraus, dass nur bei etwa 30 % der Patienten mit Angaben einer kutanen Metallunverträglichkeit auch eine Nickelallergie im Hauttest verifizierbar war [63]. Die Autoren diskutierten, dass auch irritative Reaktionen (speziell bei leichter irritierbarer „Neurodermitishaut“) aus Patientensicht als „Nickelallergie“ überinterpretiert werden könnten.

Wegen vermehrt positiver LTT-Reaktionen bei Patienten mit Metall(implantat)unverträglichkeit [52] und häufiger berichtete kutane Metallunverträglichkeit bei Patienten mit beschwerdebehafteter Endoprothetik [44;45;49;70;86;116], wurden diese Aspekte genauer hinterfragt. 41 der untersuchten 103 Patienten berichteten über eine kutane Metallunverträglichkeit, sodass mit der Einschränkung eines möglichen „Selektions-Bias“ die Beziehung einer kutanen Metallunverträglichkeit zu weiteren Parametern untersucht wurde.

### Art der Beschwerden

Die Patientenangaben zu den Beschwerden wurden in folgende fünf Kategorien eingeteilt: *Ekzem/Rötung*, *Schwellung/Erguss*, *Bewegungseinschränkung*, *Schmerzen* und *sonstige Beschwerden*. Als häufigste *sonstige Beschwerdeart* wurde die „Lockerung der Prothese“ in 20 Fällen angegeben. Hier floss bei vielen Patienten die Information des Orthopäden z.B. zur Röntgendiagnostik mit ein.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden noch keine weiteren scorebezogenen Fragebögen zur Beurteilung der (subjektiven) Beschwerdeeinschätzung eingesetzt, wie beispielsweise der Harris-Hip-Score bzw. der Womac-Score [35;36;107;108]. Somit lagen im untersuchten Patientenkollektiv keine detaillierten Angaben zu Schmerzausprägung und Bewegungsausmaß wie auch Beeinträchtigung von Tätigkeiten des allgemeinen Lebens vor. Die Verlaufsbefragung nach Revisionsoperation erfolgte telefonisch zu denselben Parametern (siehe 3.5). Erwähnenswert ist, dass Scores auch Grenzen haben: So können niedrige Werte im Harris-Hip-Score durchaus auch bei zufriedenen und schmerzfreien Patienten auftreten [35], sodass die Erhebung von eher subjektiven Parametern -wie sie hier stattfand- auch Aussagen erlaubt. Es wurde klar erkennbar, dass die häufigste Beschwerdeart *Schmerzen* sind und kutane Komplikationen (*Rötung/Ekzem*) eher selten vorkommen.

### Atopische Erkrankungen

In diesem -eher älteren- Patientenkollektiv lag die Rate der atopischen Erkrankungen bei 25,24%. Im Einzelnen litten von den 103 Patienten 16,50% an Heuschnupfen, 2,91% an einem atopischen Ekzem und 7,77% an allergischem Asthma. Patienten mit atopischem Ekzem waren also selten und können nicht für die häufig im Kollektiv berichtete kutane Metallunverträglichkeit („irritierbare Haut“) verantwortlich sein. Andererseits fällt im untersuchten Kollektiv die erhöhte Atopiker-Rate auf.

Verglichen mit einer Heuschnupfenrate von 22% bei Personen mit beruflichen Metallkontakt bzw. 25% bei Personen ohne berufliche Metallexposition, die van Wendel de Joode et al. bei einem niederländischen Kollektiv ermittelten, scheint die Rate von 16,50% beim untersuchten Münchner Kollektiv eher gering. Allerdings war bei der zitierten Studie die Fallzahl mit 80 (beruflicher Metallkontakt) bzw. 67 (kein beruflicher Metallkontakt) Personen recht klein und das Durchschnittsalter lag mit 37 bzw. 38 Jahren deutlich unter dem des hier behandelten Patientenkollektivs [126]. Eine Studie an 1501 Jugendlichen zeigte Häufigkeiten von 15,7% (Heuschnupfen) 6,9% (allergisches Asthma) sowie eine Gesamtrate an atopischen Erkrankungen von 31,3% [83]. Besser vergleichbar sind aber Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung, bei denen eine „Patientenselektion“ vermieden wurde. So hat die KORA-Studie an 4261 Erwachsenen in 13,5% Heuschnupfen, in 6,1% allergisches Asthma und in 5,1% der Fälle ein atopisches Ekzem ermittelt [102]. Bei der SAPALDIA-Studie wurden 8329 Personen zwischen 18 und 60 Jahren untersucht. Mit 16,3% ergab sich eine ähnlich hohe Rate an Heuschnupfen, mit 1,8% ein deutlich geringerer Anteil an Personen mit allergischem Asthma [123]. Am besten vergleichbar ist allerdings eine im Saarland durchgeführte Studie von Wang et al., da hier ein älteres Kollektiv (4271 Personen, Altersdurchschnitt 61,8 Jahren) untersucht wurde. Im Vergleich zum untersuchten Münchener Kollektiv waren die Raten für atopische Erkrankungen (14,6%), Heuschnupfen (8,3%) und Asthma (5,2%) deutlich niedriger. Lediglich das atopische Ekzem ist mit 3,0% ähnlich häufig [128].

So scheint das untersuchte Münchener Kollektiv unter Berücksichtigung des Alters eine erhöhte Rate an atopischen Erkrankungen und hier vor allem an Heuschnupfen zu haben. Damit stellt sich die Frage, ob sich Zusammenhänge mit einer Metallsensibilisierung oder Kontaktallergie auf potentielle Knochenzementkomponenten zeigen würden.

### 5.1.3 Ergebnisse der Allergiediagnostik

#### Reaktionen auf Metalle im ECT

Es gibt noch keine Vergleichsdaten zu Epikutantest-Reaktionshäufigkeiten bei größeren Kollektiven von beschwerdefreien Endoprothesenträgern. Allerdings sind bei epidemiologischen Studien Daten zur Allgemeinbevölkerung erhoben worden -speziell bei KORA und MONICA. Hier wurde eine mittlere Nickelkontaktallergierate von 13.1% bzw. 9,9% berichtet [101;102;].

Man könnte vermuten, dass zur Frage „Metallimplantatalergie“-Abklärung vorgestellte Patienten einen „Selektions-Bias“ haben dürften. Die Angabe einer kutanen Metallunverträglichkeit (wie *Rötung/Juckreiz* durch Modeschmuck oder Jeansknopf) führt wegen Nickelallergie-Verdacht zur bevorzugten Vorstellung solcher Patienten.

Josefson et al. [63] zeigten jedoch kürzlich, dass trotz der Angabe „Modeschmuck- und Uhrarmbandunverträglichkeit“ nur bei 60,3% jener Patienten eine Nickelkontaktallergie gefunden worden war. Sie argumentierten, dass einerseits irritative Reaktionen durch Reibung, Schwitzen oder Okklusion von den Patienten als „Nickelallergie“ fehlinterpretiert werden und andererseits speziell bei Atopie häufiger Ekzemreaktionen wegen leichter irritierbarer Haut entstehen ohne Korrelat einer Nickelallergie.

Im Münchener Kollektiv fand sich eine Atopierate von 25,24%, welche signifikant häufig mit einer *kutanen Metallunverträglichkeit* korrelierte, jedoch keine Signifikanz bezüglich einer verifizierbaren Metall- (Nickel-) Kontaktallergie. Andererseits fällt eine hohe Nickelkontaktallergierate von 20,39% im Münchener Kollektiv auf: Diese liegt höher als die mittlere Nickelkontaktallergierate von 12,3% – 17,2% [90;125;132] bei den im Informationsverbund der dermatologischen Kliniken (IVDK) gesammelten Daten zu Ekzempatienten der dermatologischen Kliniken.

Gegenüber Kobalt, einem weiteren typischen Legierungsmetall in Endoprothesen, hatten ebenfalls mehr Patienten (11,65%) im Münchener Kollektiv eine Kontaktallergie als die über ECT untersuchten Ekzempatienten der dermatologischen Kliniken. Der IVDK gibt zu letzteren eine mittlere Rate von 4,6% bis 7,1% an [90;125;132]. Noch deutlicher ist der Unterschied zur Allgemeinbevölkerung (MONICA-Studie: 1,5%; KORA-Studie: 2,4%) [101;102].

Ähnliche Unterschiede fanden sich zur Chromkontaktallergie: 7,77% zeigten diese im Münchener Kollektiv, was ungewöhnlich viele Patienten im Vergleich zu 0,8% bzw. 1,1% in den Studien MONICA bzw. KORA [101;102] und 3,9% bzw. 5,3% in den IVDK-Daten (1997 bis 2004, Ekzempatienten) waren [90;125;132]. Eine Übersicht bietet Tabelle D 1.

	<b>Münchener Kollektiv</b>	<b>MONICA</b>	<b>KORA</b>	<b>IVDK (1997 bis 2004)</b>
Nickel	20,39%	9,9%	13,1%	12,3%- 17,2%
Kobalt	11,65%	1,5%	2,4%	4,6%- 7,1%
Chrom	7,77%	0,8%	1,1%	3,9%- 5,3%

**Tabelle D 1: Sensibilisierungsraten für Nickel, Kobalt und Chrom im untersuchten Münchener Kollektiv, der Allgemeinbevölkerung anhand der MONICA- und KORA-Studie sowie bei Ekzempatienten (Untersuchungen des IVDK in den Jahren 1997 bis 2004)**

Die Testpräparationen für Titan, Mangan, Molybdän und Vanadium wurden mitgeführt mit der Einschränkung, dass es hier keine validierten Testsubstanzen gibt, sondern nur in Fallserien oder kleineren Untersuchungsreihen mögliche Testpräparationen beschrieben sind. Geier et al. [39] haben 2008 auf dieses Problem hingewiesen und von einer allgemeinen Verwendung dieser Substanzen abgeraten.

Im Münchener Kollektiv traten vier Reaktionen auf Molybdän, zwei Reaktionen auf Vanadium sowie eine Reaktion auf Titan auf. Mangan löste keine positive Reaktion aus. Vergleichsdaten in der Allgemeinbevölkerung gibt es nicht. So wurde anschließend in einer Pilotphase auch über den IVDK bei den verschiedenen Hautkliniken vorgestellte Implantatpatienten diese Substanzwahl mit getestet: Auf Molybdän gab es drei positive Reaktionen (ca. 800 Patienten getestet), auf Vanadium sogar vier (669 Patienten getestet). Eine Reaktion wurde auf Titan beobachtet (> 2000 Patienten getestet), auf Mangan gab es keine einzige eindeutig positive Reaktion (396 Patienten getestet) [39].

Da weiterhin die klinische Relevanz von Hautreaktionen auf Präparationen dieser vier Metalle unklar ist [39], wird bei den weiteren Bewertungen insbesondere Bezug auf Kontaktallergien gegen Nickel, Kobalt und Chrom genommen.

Die weitere Diskussion erfolgt mit der Einschränkung, dass bisher noch keine Vergleichsdaten aus einem größeren Kollektiv beschwerdefreier Implantatträger vorliegen. Auf das Problem nur kleiner Vergleichsgruppen hatte schon vor über 13 Jahren J. Black hingewiesen [11].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben über erhöhte Metallallergieraten bei komplikationsbehafteter Endoprothetik berichtet: So zeigte sich bei Milavec-Puretic et al. eine Metallallergierate von 22,5% (9 von 40) bei Patienten mit gelockerten Hüftendoprothesen (ECT-Testsubstanzen mit positivem Ergebnis: Chrom, Nickel, Kobalt oder Endoprothesenproben) [81]. Bei Cancilleri et al. lag die Metallallergierate im ECT bei 15,1%, d.h. 10 von 66 Hüftendoprothesenträgern, wovon 12 gelockerte Endoprothesen aufwiesen (verschiedene Metalle getestet, u.a. Vanadium) [17]. Ein pauschaler Vergleich der Kontaktallergieraten im ECT bei 242 Personen vor und nach Einsetzen orthopädischer Metallimplantate ergab präoperativ für Nickel bei 1,3%, für Chrom bei 0,2% und für Kobalt bei 1,8%. Postoperativ lagen die Sensibilisierungsraten für Nickel bei 3,8%, für Chrom bei 2,7% und für Kobalt bei 3,8% [111]. Es wird allerdings noch kontrovers diskutiert, inwiefern eine kutane Metallallergie (im ECT identifiziert) zu Komplikationen im periimplantären Gewebe führt [39].

In seiner Übersichtsarbeit zu periimplantärer Osteolyse diskutiert R. J. Looney [76] auch die Hypothese einer bei Metallallergie durch T-Lymphozyten vermittelten Osteoklasteninduktion. Granchi et al. fanden im Vergleich von 53 Patienten mit stabilen sowie 104 mit gelockerten Hüftendoprothesen heraus, dass bei Metall- bzw. Knochenzementallergie die 10-Jahres-Überlebensdauer der Endoprothesen kürzer war (im Mittel 41,3% vs. 50,5%) [45]. Es wird auch hier betont, dass eine kutane Metallallergie nicht „1:1“ mit Komplikationen nach Endoprothetik verknüpft ist.

In einer neueren Studie von Granchi et al. werden 20 Patienten ohne Implantat mit 27 Patienten mit stabiler und 47 Patienten mit gelockerter Knieendoprothese verglichen [44]. Auf mindestens ein Metall reagierten positiv 44,4% der Personen mit komplikationslosem und 57,4% der Personen mit gelockertem Implantat, was deutlich über der Rate von 30,10% des untersuchten Münchener Kollektivs liegt. Allerdings sind die beiden Gruppen mit Fallzahlen von 27 und 47 sehr klein und es erscheint die Kontaktallergierate gegen Vanadium (getestet wurde Vanadiumchlorid) von 33% für festsitzende, 19,1% für gelockerte Knieendoprothesen angesichts der Ausführung von Geier et al. [39] sehr hoch. Dies beeinflusst die Gesamtallergierate in der Studie von Granchi et al. Betrachtet man die Metalle Nickel, Chrom und Kobalt, so ergaben sich für Nickel 7,4% (festsitzendes Implantat) und 23,4% (gelockertes Implantat), was unter bzw. vergleichbar mit der Sensibilisierungsrate von 20,39% im Münchener Kollektiv ist. Die Reaktionsraten auf Chrom sind 7,4% (stabiles Knieimplantat) und 19,1% (gelockertes Knieimplantat) bei Granchi et al. im Vergleich zu 7,77% im Münchener Kollektiv, die für Kobalt 11,1% (stabiles Knieimplantat) bzw. 12,8% (gelockertes Knieimplantat) bei Granchi et al. während im Münchener Kollektiv 11,65% gefunden wurden.

Die Gruppe der Patienten mit gelockertem Implantat ist bei Granchi et al. sehr heterogen: Sie beinhaltet z.B. Patienten mit Infektionen oder mechanischer Fehlstellung, während sich im untersuchten Münchener Kollektiv nur Patienten befinden, bei denen von den überweisenden Orthopäden/Chirurgen häufige Problemauslöser nach Implantation (z.B. Infekte oder mechanische Ursachen) ausgeschlossen worden waren.

Die Rolle von Infekten zur Bahnung einer Immunantwort auf Implantatmaterialien wurde schon vor 30 Jahren diskutiert. So fanden Hierholzer et al. bei niedrigem pH-Wert (wie auch in infiziertem Gewebe) eine erhöhte Implantatkorrosion [57;58]. Es wurde auch das Zusammentreffen von periimplantärem Infekt und Allergie berichtet [57;58]. Aktuelle Arbeiten weisen daraufhin, dass über Nickelexposition eine TLR-vermittelte Zellaktivierung möglich ist [103]. So könnten hier Synergismen bestehen, z.B. über LPS-induzierte TLR-vermittelte Zellaktivierung.

Insgesamt werden die im Münchener Kollektiv der beschwerdebehafteten Endoprothesenträger gesehenen erhöhten Metall-(Nickel-, Kobalt, Chrom-)Allergieraten auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt. Weiterführende Untersuchungen wie das histologische Bild der periimplantären Reaktion, Zytokinfreisetzung metallstimulierter PBMC im Vergleich mit beschwerdefreien Patienten und noch stringenterer „low-grade“-Infektausschluss sind bei zukünftigen Studien nötig, um die klinische Bedeutung der im ECT gefundenen Metallkontaktallergien zu klären.

Inwiefern eine gefundene (kutane) Metallallergie klinische Relevanz bei komplikationsbehafteter Endoprothetik hat, könnte in Zusammenschau weiterer Diagnostikschritte (wie der Analyse des periimplantären Gewebe-Reaktionsmusters) oder dem klinischen Verlauf nach Revision mit einem hypoallergenem (z.B. beschichteten) Endoprothesenmodell beurteilt werden. Diese Aspekte werden unter 5.2 diskutiert.

### Reaktionen auf Knochenzementkomponenten im ECT

Knochenzemente sind im Wesentlichen acrylat-basiert [15]. Die Ausgangsmaterialien Acrylat-Monomere und -polymere, Additiva zur Aushärtungsreaktion (üblicherweise Hydrochinon und Benzoylperoxid) und beigefügte Antibiotika –meist Gentamicin– können potentielle Allergieauslöser sein. Zumindest wurden für Acrylate im zahnärztlichen Bereich [23;64;68;77;117;133] oder auch nach Anbringen von Acrylatfingernägeln [131] kontaktallergische Reaktionen berichtet. Es gibt auch einen Fallbericht, in dem eine Patientin mit massiver Kontaktdermatitis auf Acrylatfingernägel bei einer späteren zementierten Endoprothese eine Implantatunverträglichkeit entwickelte [54]. In der Zusammenschau mit hier gefundener Acrylatallergie und beschwerdefreiem Verlauf nach Wechsel auf eine unzementierte Prothese wurde dies als „Knochenzementallergie“ interpretiert.

Es gibt auch Fallberichte über Allergien gegen Knochenzementbestandteile [47;48;65;97;117;130], bei denen Kontaktallergien gegen Acrylat-Komponenten, Benzoylperoxid oder Hydrochinon mit Endoprothesenlockerung, Schmerzen oder Fistelbildung in Verbindung gebracht wurden.

In dem hier untersuchten Münchener Kollektiv wurden teilweise (da erst im Laufe der Patientenbetreuung als Testpanel „Knochenzementkomponenten“ sukzessive eingeführt) potentielle Knochenzementkomponenten mit getestet. Insgesamt wurden 75 der 103 Patienten auf ein bis fünf Substanzen getestet. Hierbei fanden sich zwei positive Reaktionen auf 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), zehn auf Benzoylperoxid, dreizehn auf Gentamicinsulfat und zwei auf Hydrochinon.

In Entsprechung zu dem gängigen orthopädisch-chirurgischem Vorgehen waren die Knieendoprothesen im Münchener Kollektiv häufiger zementiert [74].

In der Studie von Granchi et al. [45] wurden bei Hüftendoprothesenträgern Sensibilisierungsraten von 1,5% (1 Patient) auf HEMA bei 66 Patienten ohne Implantat bzw. 3,8% (2

Patienten) auf HEMA bei 50 Patienten mit gelockerter Hüftendoprothese gefunden. Weiterhin ergaben sich positive Reaktionen für Benzoylperoxid bei 2 der 66 Patienten (2,67%) ohne Implantat, bei Implantatträgern zeigten sich keine positiven Reaktionen.

Auf Hydrochinon reagierten 2 der 66 Personen (3,0%) ohne Implantat und 4 der 50 Patienten (7,7%) mit gelockerter Hüftendoprothese.

Welche klinische Bedeutung haben nun diese gefundenen Kontaktallergien gegen potentielle Knochenzementkomponenten? Hierzu gibt es verschiedene Aspekte.

Erstens: Die Epikutantestung muss durch erfahrene Allergologen erfolgen, speziell bei der Einstufung „kontaktallergische Reaktion“ auf eine Testpräparation mit irritativem Potential. Hier gilt, wie von Geier et al. richtigerweise betont [39], dass Benzoylperoxid eine problematische Testsubstanz ist, da es viele irritative Reaktionen gibt und von den ca. 9% positiv getesteten Patienten vermutlich viele ein falsch positives Ergebnis haben [39]. Zumindest sind die Testpräparationen für HEMA und Gentamicin zuverlässige Indikatoren für eine Sensibilisierung und die Substanzen wirken selten irritativ.

Zweitens: Wenn eine Kontaktallergie gefunden wurde, so sollte die Sensibilisierungsquelle hinterfragt werden. Beispielsweise bei Acrylat-Kontaktallergie: Kontaktstomatitis auf Acrylat-Zahnprothesen oder Kontaktdermatitis auf acrylatbasierte Kleber; bei Gentamicinallergie: Kontaktdermatitis auf gentamicinhaltige Externa; bei Benzoylperoxidallergie: Kontaktstomatitis auf Zahnprothesenmaterialien [2;13;38]. Inwiefern Acrylat-Oligomere oder das bei der Polymerisation eigentlich aufgebrauchte Benzoylperoxid noch „vor Ort“ freigesetzt und als Allergieauslöser wirken könnten, ist wohl noch nicht näher untersucht.

Man muss kritisch anmerken, dass es nur zur protrahierten Freisetzung von Gentamicin aus Knochenzement Daten gibt [115]. Da Gentamicin über längere Zeit aus dem Knochenzement freigesetzt wird, könnte es ein relevantes Allergen bezüglich einer Implantatunverträglichkeit sein.

Drittens: Ob eine gefundene Kontaktallergie als Beschwerdenauslöser relevant ist, könnte neben zeitlichem und örtlichem Zusammentreffen von Beschwerden und Allergenkontakt auch durch Beschwerdefreiheit nach Allergenvermeidung untermauert werden. Hierzu gibt es nur einzelne Fallberichte für den Bereich Knochenzement [10;47;54;97]. Insofern sind hier weitere Untersuchungen zum Themenbereich Knochenzementallergie notwendig.

### Reaktionen auf Metalle im LTT

Für den LTT gilt generell, dass er kein Allergietest ist, sondern eine In-vitro-Methode zur Identifizierung von einer Sensibilisierung gegen ein Antigen. Meist wird der LTT als wissenschaftliche Zusatzmethode bei der Frage Medikamentenüberempfindlichkeit [94] oder bei Untersuchungen zu Nickelreaktivität In-vitro eingesetzt. Für andere Metalle sowie viele sonstige Antigene ist die Methode nicht im großen Kontrollansätzen evaluiert [98].

Im LTT zeigten 45 Patienten (43,69%) mindestens eine Reaktion auf ein Metall, mit 39,81% am häufigsten auf Nickel (41 Patienten). Auf Kobalt wurden fünf positive Reaktionen (4,85%), auf Chrom vier (3,88%), auf Molybdän zwei (1,94%) und auf Mangan eine (0,97%) positive Reaktion beobachtet. Der LTT auf Titan blieb immer negativ.

Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten über erhöhte LTT-Reaktivität auf Nickel bei nickelallergischen Personen [16;50;52;113], während zu Kobalt oder Chrom kaum Daten vorliegen [16]. Allerdings gibt es nahezu keine Studien zu diesem Thema an größeren Kollektiven. Zudem ist der Vergleich schwierig, da am Münchener Kollektiv durchgeführte LTTs erst ab einem Stimulationsindex (SI) >3 als positive Reaktion gewertet wurden, während beispielsweise die nordamerikanische Arbeitsgruppe um Hallab bereits ab SI >2 positive Reaktionen angeben. Hallab et al. [52] fanden bei 8 von 17 Hüftendoprothesenträgern (mit keinen, milden oder moderaten Osteolysen) einen positiven LTT, was der Rate im Münchener Kollektiv nahe kommt. Im Einzelnen fanden Hallab et al. bei 29% einen positiven LTT auf Chrom, bei 6% auf Nickel und bei 18% der Patienten auf Kobalt, wobei der niedrige

Schwellenwert für positive Reaktionen den Unterschied zum Münchener Kollektiv erklären könnte. Bei 18 Patienten ohne Implantat, aber mit Arthrose zeigten hingegen 40% einen positiven LTT auf Nickel, 15% auf Chrom sowie 10% auf Kobalt. Die Zahlen erscheinen sehr hoch, allerdings waren 12 der 18 Patienten Metall-allergisch (8 gegen Nickel, 2 gegen Kobalt und 1 gegen Chrom). Dementsprechend wurde speziell für Nickel eine höhere Zahl positiver LTT-Resultate (66% der Patienten) berichtet.

Die hohe Koinzidenz von Epikutantestreaktionen und LTT-Reaktionen auf Nickel wurden von Hallab et al. [50;52] wie auch von Summer et al. [110] und Werfel et al. [129] berichtet. Auch das Robert-Koch-Institut stellt fest, dass nur für bestimmte Arzneistoffe, Nickel und Beryllium dem LTT eine gewisse Aussagekraft zum Sensibilisierungsnachweis zukommt [98]. Demgegenüber werden die Existenz einer Titansensibilisierung und deren Nachweisbarkeit im LTT angezweifelt [49;51;51;53;98]. Die Wertung einer im LTT gefundenen „Metall-Reaktivität“ muss allerdings mit Vorsicht erfolgen, da Vergleichsdaten an größeren Kollektiven beschwerdefreier Endoprothesenträger erst in derzeit laufenden Studien erhoben werden.

#### **5.1.4 Vergleichende Beurteilung von Metallunverträglichkeit/-sensibilisierung**

Wie im Ergebnisteil unter 4.1.4 beschrieben, hatte sich gezeigt, dass positive Metall-ECT oder LTT-Reaktionen („Sensibilisierungen“) häufiger bei berichteter Metallunverträglichkeit an der Haut auftraten -speziell bei Nickelkontaktallergie. Im Münchener Kollektiv wurde bei 48,78% der Patienten mit bekannter Metallunverträglichkeit mindestens eine positive ECT-Reaktion auf Metalle gefunden. Dies ähnelt der Übereinstimmungsrate von 53,8% bei Schäfer et al. [102] und liegt über der Rate von 34,2% bei Dotterud et al. [27]. Die „Unschärfe“ der Patientenangabe *Metallunverträglichkeit* im Hinblick auf allergische Reaktionen ist bereits in Entsprechung zu [63;102] unter 5.1.2 diskutiert.

Bei einem kleinen Teil von Patienten mit Revisionsoperation ist ein periimplantäres, lymphozytäres Entzündungsinfiltrat als Sonderkonstellation beschrieben [6;21;43;60;105;113;120], sodass hier eine lymphozytär vermittelte Unverträglichkeitsreaktion denkbar ist. Für die Haut lässt sich -auch wenn Epikutantestreaktionen nicht zu 100% reproduzierbar sind [42;62;67]- zumindest bei berichteter *Metallunverträglichkeit* der Kontaktallergieanteil ermitteln. Damit ist auch die klinische Relevanz der Allergie erkennbar, d.h. die Verknüpfung berichteter Metallunverträglichkeit an der Haut (z.B. Ekzem, Rötung, Juckreiz) und kontaktallergischer Ekzemreaktion (z.B. auf Nickel) im ECT [33].

Der LTT ist im Gegensatz zum ECT ein eher wissenschaftlicher Ansatz, der den Hinweis auf eine erfolgte immunologische Auseinandersetzung mit einem Antigen (d.h. erfolgte Sensibilisierung) anzeigen kann, ohne zwischen physiologisch und krankmachend zu unterscheiden [14;51;114]. Zwar werden der LTT oder verwandte Verfahren von manchen Arbeitsgruppen zum Nachweis einer Nickel- oder Arzneistoff-Sensibilisierung verwendet [49;50;86], jedoch sind -wie unter 5.1.3 diskutiert- weder das Verfahren noch seine Testsubstanzen ausreichend standardisiert [39;49;52].

Im Münchener Patientenkollektiv findet sich dementsprechend bei berichteter *Metallunverträglichkeit* an der Haut signifikant häufig auch eine Metall-Kontaktallergie im ECT, während es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen *Metallunverträglichkeit* und einer positiven Reaktion im LTT gibt. Dies zeigt sich speziell für Nickel: Im ECT gab es 21 kontaktallergische Reaktionen, davon 17 (80,95%) bei Patienten mit bekannter *Metallunverträglichkeit*, während von den 41 positiven Reaktionen im LTT nur 16 (39,02%) auf diese Personengruppe fielen. Insofern sind weitere Untersuchungen nötig, um die Aussagekraft des LTT bezüglich periimplantärer Unverträglichkeitsreaktionen zu werten.

### **5.1.5 Vergleichende Beurteilung von Atopie und Metallunverträglichkeit an der Haut/Metallsensibilisierung**

#### Atopie und bekannte Metallunverträglichkeit an der Haut

Zwischen einer atopischen Erkrankung und einer *Metallunverträglichkeit* an der Haut besteht im Münchener Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang.

Eine Assoziation zwischen anamnestischer Metallunverträglichkeit und atopischer Erkrankung bzw. atopischem Ekzem wurde in zwei Studien gefunden [83;100]. Eine Studie fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Nickelallergie und atopischer Erkrankung [32]. Wie schon erwähnt ist allerdings bei Atopie die Haut irritierbarer und damit auch unspezifisch bei Metallkontakt (Uhrarmband, Jeansknopf) reizbarer.

#### Atopie und positive Reaktion auf Metalle im ECT/LTT

Im Münchener Kollektiv hatten von den Patienten mit Atopie 42,31% auch eine positive Reaktion auf Metalle im ECT, während von den Patienten ohne Atopie lediglich 25,97% eine positive ECT-Reaktion auf Metalle zeigten. Auch bei der MONICA-Studie fand man mehr positive Reaktionen im ECT bei Personen mit atopischem Ekzem oder einer Typ-1-Sensibilisierung, jedoch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang aufzeigen [101;102].

Dotterud et al. sehen Atopie durchaus als möglichen Einflussfaktor auf eine im ECT nachweisbare Metallkontaktallergie bei Mädchen [27], da diese bei Atopikerinnen fast doppelt so häufig war. Hegewald et al. haben den Zusammenhang von Reaktionen auf Nickel bzw. Chrom im ECT und atopischem Ekzem untersucht und fanden für Nickel keine Häufungen, Chrom jedoch zeigte gehäuft positive Reaktionen bei Personen mit atopischem Ekzem -unter Umständen in Assoziation mit erhöhter Irritation [55]. Inwiefern Atopie mit Kontaktallergieneigung verknüpft ist, könnte auch mit Filaggrin-Mutationen und damit erhöhter Hautpermeabilität zusammenhängen [121].

Bezüglich Atopie und Häufigkeit einer parallel im LTT gefundenen Metallsensibilisierung gibt es keine bekannten Veröffentlichungen.

### **5.1.6 Geschlechtsabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter**

#### Atopie und weibliches Geschlecht

Eine atopische Erkrankung trat im Münchener Kollektiv bei Frauen deutlich häufiger auf als bei Männern (32,26% vs. 14,63%). Dies passt zu Daten von Mortz et al., die Atopie signifikant häufiger bei Frauen fanden [83].

#### Assoziation zwischen Metallunverträglichkeit sowie positiven Reaktionen auf Metalle im ECT/LTT und weiblichem Geschlecht

Frauen sind im Münchener Kollektiv häufiger von einer Metallallergie betroffen (siehe 4.1.3, 4.1.4, 4.1.7). Auch dies entspricht veröffentlichten Studien [12;27;32;44;55;83;92;101;102;116;132].

### **5.1.7 Altersabhängige und implantatabhängige Verteilungsmuster bei Fragebogen-/Testparameter**

#### Alter und Geschlecht/Art des Metallimplantats

Im Münchener Kollektiv ist die Geschlechtsverteilung in allen Altersgruppen relativ homogen mit einem leichten Frauenüberschuss bei den älteren Patienten, was sich vermutlich durch die höhere Lebenserwartung und das häufigere Erkranken an Arthrose [72;91] erklären lässt.

#### Alter und Metallunverträglichkeit sowie positive Reaktionen auf Metalle im ECT/LTT

Im Münchener Kollektiv fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen bezüglich einer Metallunverträglichkeit. So war diese häufiger bei den jüngeren Patienten (Altersgruppe 1) und seltener bei den älteren Patienten (Altersgruppe 3) vertreten. Auch wenn das Münchener Kollektiv natürlich selektiert war, so passt dies zu Daten des IVDK, die vergleichsweise höhere Metall- (speziell Nickel-) Kontaktallergieraten bei jüngeren Frauen zeigten [132].

Sowohl Metallunverträglichkeit als auch Nickelkontaktallergie werden sehr häufig im Zusammenhang mit Modeschmuck berichtet [101;124]. Gerade Jugendliche und junge Erwachsene sind hier besonders exponiert [12;27;116;132].

#### Alter und Atopie

Zwischen dem Alter und dem Vorliegen einer atopischen Erkrankung bestand zwar wie bei Goh et al. [41] kein signifikanter Zusammenhang, allerdings waren jüngere Patienten in Entsprechung zu veröffentlichten Daten häufiger betroffen [83;128]

## **5.2 Diskussion der Verlaufsbefragung**

Bei 82 der 103 Patienten konnte eine Verlaufsbefragung durchgeführt werden. Um zu prüfen, ob es durch die niedrigere Patientenzahl zu einer unbeabsichtigten Selektion gekommen ist, wurden die 82 Patienten nochmals hinsichtlich einiger signifikanter Parameter wie Geschlecht, Atopierate, Metallunverträglichkeitsrate und Rate der positiven ECT-Reaktionen auf Metalle geprüft. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Selektion bzw. wesentliche Änderungen dieser Parameterausprägungen im Vergleich zur Ausgangsgruppe der 103 Patienten.

### **5.2.1 Beschwerdenverlauf und Patientencharakteristika**

Die Selbsteinschätzung des Beschwerdeverlaufs durch die Patienten ist natürlich subjektiv und die „Zufriedenheit“ mit der Endoprothetik muss nicht mit der Ausprägung messbarer Parameter (wie Bewegungsumfang) übereinstimmen [35;36]. Über die Angaben zu Gehhilfenbenutzung und Schmerzmitteleinnahme war die Patientenaussage *Beschwerdverschlechterung* allerdings objektivierbar, da beides parallel ging. Nach Revisionsoperation nahmen Schmerzen insgesamt kaum ab; Ekzem/Rötung und Schwellung/Erguss jedoch insgesamt schon. Daher wurde bei den von einer Revisionsoperation profitierenden Patienten nach erkennbaren Charakteristika gesucht:

Ein Einfluss von Geschlecht oder Alter ließ sich nicht erkennen.

Nun gab es Patienten, die weitere Metallimplantate hatten. Wenn hierzu ebenfalls Beschwerden berichtet wurden, so fand sich in dieser Patientengruppe häufiger Metallunverträglichkeit bzw. Metallsensibilisierung.

Auch zeigte sich bei den von einer Revisionsoperation profitierenden Patienten eine erhöhte Atopierate. Ob Atopie zu erhöhter Kontaktallergierate und Metallsensibilisierung führt, bzw. ein Risikofaktor für Endoprothetik ist, ist nicht mittels Literaturquellen eruierbar. Es wäre

aber denkbar, dass ein Filaggrin-Defekt mit gestörter Hautbarriere (bei Atopie) eine Metallsensibilisierung fördert [121].

Metallische Werkstoffe und acrylatbasierte Kunststoffe werden speziell beim älteren Menschen in der Mundhöhle eingesetzt und könnten bei berichteter Unverträglichkeit eine Prädisposition zu Endoprothesenunverträglichkeit (einschließlich Knochenzement) ankündigen. Wie unter 4.2.8 beschrieben, fand sich bei einigen der Patienten des Münchener Kollektivs die Verknüpfung Zahnmaterialunverträglichkeit und ECT-Reaktion auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten. Ob hier eine Verbindung zu Endoprothesenunverträglichkeit besteht, lässt sich erst anhand eines beschwerdefreien Kontrollkollektivs beurteilen. Diese Untersuchungen werden derzeit durchgeführt -Publikationen gibt es hierzu nicht. Allerdings gibt es eine kasuistische Mitteilung zu einer Patientin, die nach Kontaktallergie auf acrylatbasierte künstliche Fingernägel Jahre später ein Endoprothesenversagen durch Knochenzementunverträglichkeit hatte [54].

Wie unter 5.1.3 ausgeführt, kann die Frage nach Dentalmaterialunverträglichkeit jedoch auf eine potentielle Unverträglichkeit von (Dental-) Metallen und acrylatbasierten Kunststoffen hinweisen und mögliche Risikopatienten aufzeigen [47;48;117].

Alle Beschwerdearten außer Rötung/Ekzem traten bei Patienten mit einem künstlichen Kniegelenk am häufigsten auf -speziell Schmerzen (von 72,41% der Patienten genannt). Otto et al. sehen Schmerzen als einen potentiellen Hinweis auf eine Lockerung an [91]. Genauere Daten liegen für das Münchener Kollektiv nicht vor. Die Knieendoprothetik scheint im Vergleich mit der Hüftendoprothetik häufiger mit Patientenunzufriedenheit bzw. Endoprothesenversagen verknüpft [106].

Auch in einem größeren Kollektiv von 239 Patienten aus der Münchener Implantatsprechstunde sind viele Personen mit Knieendoprothesen (59,41%) enthalten. Dies deutet auf eine höhere Beschwerdehäufigkeit bei einer Knie-TEP hin [30].

Rötung/Ekzem trat kaum bei den Endoprothesenträgern auf, häufig aber bei Patienten mit *Sonstigen Implantaten* (9 dieser 10 Patienten hatten Osteosynthesen).

Osteosynthesematerialien aus rostfreiem Edelstahl enthalten mehr Nickel und liegen hautnah (speziell an den Extremitäten) [60;116]. Dies kann das häufigere Auftreten von Rötung/Ekzem erklären; Fallbeispiele sind in der Literatur häufig beschrieben worden [29;60;70;80;100;105;113;114;118].

## **5.2.2 Beschwerdeverlauf bei 40 Patienten mit Knieendoprothesen-Revision**

Auffallend war, dass bei den 24 Patienten mit Besserung nach Revisionsoperation 18 eine Metallsensibilisierung und/oder anamnestiche Metallunverträglichkeit hatten. Bei diesen 18 Personen war auch häufig, nämlich bei 16 Personen, eine titanbasierte Endoprothetik zur Revision verwendet worden. Einige Veröffentlichungen weisen auf eine bekannte Metallunverträglichkeit als Risikofaktor für ein Metallimplantatversagen hin [44;45;49;70;86;116]. Andererseits gibt es aber keine Veröffentlichungen zu „follow-up“-Untersuchungen bei größeren Kollektiven nach Revisionsoperation mit „hypoallergenen“ Alternativmaterialien. Natürlich sind die Ergebnisse des Münchener Kollektivs an einem kleinen Kollektiv erhoben, es fehlen Kontrollgruppen und eine ausführlichere orthopädisch-chirurgische Datenlage wäre wünschenswert.

Bei Sichtung der Literatur finden sich allerdings Fallbeispiele, bei denen der Beschwerdeverlauf nach Wechsel auf Alternativmaterialien wie z.B. Titanbeschichtung verfolgt wurde. So beschrieben Dietrich et al. 4 Patienten mit Metallallergie und weitgehender Beschwerdefreiheit nach Wechsel auf Titanmaterialien [25]. Thomsen et al. beschrieben eine Patientin mit

Chromallergie, lokalem Ekzem und Schmerzen, die nach Revision mit dem identischen - jedoch oberflächenbeschichteten- Knieendoprothesenmodell beschwerdefrei wurde [119]. Schon in der 2008 veröffentlichten interdisziplinären Stellungnahme zu „Metallimplantatallergie“ wurde auf die lückenhafte Datenlage hingewiesen und ebenfalls von der Verwendung einer Hüftendoprothetik mit Metall-Metall-Paarung abgeraten [20;40;99;116].

### **5.2.3 Ausblick**

Zwar ist das Versagen einer Knieendoprothetik selten, angesichts der hohen Implantationszahlen werden aber auch Revisionsoperationen immer häufiger. In ihrer Übersicht „Why are total knee arthroplasties failing today“ haben Sharkey et al. [106] als häufige Ursache unter anderem aseptische Lockerung, Instabilität, Fehlpositionierung, Infekte und Reaktionen auf Abriebpartikel genannt. Das Thema „Metallallergie“ taucht hier nicht auf. Andererseits nehmen Fallberichte und Untersuchungsreihen zur Assoziation „Metallallergie – Implantatunverträglichkeit“ zu [7;44;56;60;69;86;88;93;127]. Die kürzliche Beobachtung von höheren Versagensraten und Pseudotumorbildung bei bestimmten Modellen der Hüftgelenk-Endoprothetik mit Metall-Metall-Paarung hat die Diskussion über ungewöhnliche bzw. überschießende Reaktionen auf periimplantäre Metallfreisetzung angefacht [71]. Dementsprechend sind weiterführende Untersuchungen zur Rolle von überschießenden Entzündungen und Endoprothesenversagen durch Metallabrieb auch im Hinblick auf Metallallergie bereits von mehreren Arbeitsgruppen in Bearbeitung. Dies soll einer Überbewertung des Themas „Implantatallergie“ vorbeugen, aber auch Patienten besser charakterisieren, die von einem Wechsel auf (oder primärem Ersatz von) Alternativmaterialien ohne nennenswerter Cr-/Co-/Ni-Freisetzung profitieren [20;40;99;116].

## 6 Zusammenfassung

Bei manchen Patienten mit Metallimplantaten kann eine Metallallergie zu Komplikationen führen -beispielsweise nach Osteosynthesen oder Endoprothetik. In dieser Arbeit wurde anhand von Anamnese- und Untersuchungsdaten der Patienten aus den Anfangsjahren der Münchner Implantatallergiesprechstunde untersucht, inwiefern Charakteristika bei Verdacht auf Metallunverträglichkeit erkennbar sind. Bei 103 Patienten mit Verdacht auf eine Metallimplantatunverträglichkeit wurden Daten aus der Erstvorstellung (ECT, LTT und ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen) sowie Daten aus einer Verlaufsbefragung nach Revisionsoperation ausgewertet. Von Interesse war speziell, ob Metallkontaktallergie, Metall-Reaktivität im LTT sowie anamnestische Besonderheiten (wie Metallunverträglichkeit an der Haut oder Atopie-Häufigkeit) erkennbar sind. Auf Metalle traten bei 30% der Patienten positive ECT-Reaktionen und bei knapp 44% erhöhte LTT-Reaktionen auf. Nickel stand im Vordergrund.

Ebenfalls häufig waren die Angaben zu kutaner Metallunverträglichkeit (fast 40% der Patienten) und das Vorliegen einer atopischen Erkrankung (etwa 25% der Patienten). Diese Konstellation war oft verknüpft.

Fast zwei Drittel (64 von 103) der Patienten waren wegen komplikationsbehafteter Knieendoprothetik in der Sprechstunde vorgestellt worden.

Frauen hatten signifikant häufiger eine Metallunverträglichkeit und eine positive ECT-Reaktion und waren auch eher von einer Atopie oder einer positiven LTT-Reaktion betroffen. Bei der Verlaufsbefragung (58 von 82 Patienten mit Knieendoprothese) zeigte sich, dass die Beschwerdearten Erguss/Schwellung, Bewegungseinschränkungen, Schmerzen sowie sonstige Beschwerden bei diesem Implantat häufiger auftraten als bei Hüftendoprothetik oder Osteosynthesen. Rötung/Ekzem hingegen kamen bei sonstigen Implantaten, die zumeist Osteosynthesen waren, am häufigsten vor.

Eine Zahnmaterialunverträglichkeit trat signifikant häufiger mit als ohne Metallunverträglichkeit sowie einer positiven ECT-Reaktion auf.

Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verlaufsbefragung oder in der Vergangenheit Probleme mit weiteren Metallimplantaten angaben, waren häufiger Atopiker.

Bezüglich der Art des verwendeten Materials bei einer Revisionsoperation zeigte sich bei den Knieendoprothesenträgern häufiger eine Beschwerdeverbesserung unter der Verwendung von titanbasierten oder -beschichteten Materialien.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei den mit Verdacht auf Implantatunverträglichkeit in der Sprechstunde vorgestellten Patienten hohe Metallsensibilisierungsraten, häufig atopische Erkrankungen und Besserung bei Revision mit titanbasierten Materialien aufgefallen waren. Natürlich bedürfen diese Aussagen einer Beurteilung im Vergleich mit beschwerdefreien Implantatträgern und größerer Fallzahlen unter Vermeidung einer „Selektions-Bias“, d.h. Sprechstundenvorstellung vornehmlich bei „Allergievorgeschichte“.

Die vorliegenden Auswertungen haben die Grundlage geschaffen, damit weiterführend Charakteristika bei Metallimplantatallergie untersucht werden können.



Aus welchem Material?.....

Zementiert Nein Ja

- ◆ Haben Sie heute Beschwerden im Zusammenhang mit dem Metallimplantat?  
Nein  
Ja (Welche? Schmerzen, Schwellung, Rötung, Bewegungseinschränkung  
sonstige .....

### Allergische Erkrankungen

- ◆ Sind folgende Erkrankungen bei Ihnen aufgetreten?

Heuschnupfen Nein  
Ja (Seit....., Beschwerden von.....bis.....,  
wodurch.....)

Atemnot und/oder Hustenattacken Nein  
Ja (Seit....., Beschwerden von.....bis.....,  
wodurch.....)

Hautausschlag (Rötung oder Quaddeln oder Ekzeme)

- durch Medikamente Nein  
Ja (Wann.....,wodurch.....)
- durch Metallkontakt (z.B. Schmuck, Jeansknopf, Uhrarmband) Nein  
Ja (Wodurch.....)
- durch Nahrungsmittel Nein  
Ja (Wodurch.....)
- durch Bienen-/Wespenstich Nein  
Ja (Wodurch.....)
- durch andere Substanzen Nein  
Ja (Wodurch.....)

- ◆ Welche allergischen Erkrankungen wurden bei Ihnen von ärztlicher Seite festgestellt?.....(Testergebnisse.....)
- ◆ Gibt es Probleme bei Gummikontakt Nein Ja Welche Seit wann  
(z.B. Juckreiz, Rötung, Quaddeln, Ekzeme)  
durch Gummihandschuhe .....  
durch Gummistrümpfe .....  
durch Aufblasen von Luftballons .....  
durch Benützung von Kondomen .....  
durch Gummikontakt bei ärztl. Eingriff .....  
durch sonstige gummihaltige Artikel .....
- ◆ Haben Sie einen Allergiepass? Nein  
Ja (Datum....., Aussteller.....)  
Was ist dort vermerkt.....)
- ◆ Treten bei Ihnen überschießende örtliche Reaktionen nach **Insektenstichen** auf,  
wie beispielsweise  
mehrere Tage verbleibende Schwellung Nein Ja  
mehrere Tage verbleibende Juckreiz/Rötung Nein Ja

## 2. Angaben zur Familienvorgeschichte

Sind folgende Erkrankungen in Ihrer Familie aufgetreten?

Nein Unklar Ja, bei  
(Mutter, Vater, Geschwister Kinder)

- ◆ Heuschnupfen \_\_\_\_\_
- ◆ Allergischer Hautausschlag (z.B. Ekzeme oder Quaddeln) durch:

- |   |  |       |
|---|--|-------|
|   | Nahrungsmittel   | _____ |
|   | Medikamente  | _____ |
|   | Bienen-/Wespenstich  | _____ |
| ◆ | Atemnot/Hustenattacken<br>(„Asthmabeschwerden“)                      | _____ |
| ◆ | Überschießende örtliche Reaktionen (Schwellungen, dicke Narben) auf: |       |
|   | Insektenstiche   | _____ |
|   | Verletzungen   | _____ |
- 

## Fragebogen für die telefonische Rückrufaktion

Patientenname: \_\_\_\_\_

Anzahl der Anrufversuche: \_\_\_\_\_

### 1. Jetziger Zustand:

a) Beschwerdefreiheit:  ja  nein

b) Einschränkungen:

Medikamenteneinnahme wegen Implantatbeschwerden:  ja  nein

Gehhilfen nötig  ja  nein

Gehfähigkeit nach OP\* Skala 1 bis 10: \_\_\_\_\_ (1=Rollstuhl; 10 stundenlanges Wandern/Radeln möglich)

(\* bedeutet: Die Gehfähigkeit nach der letzten Op an diesem Gelenk ist besser als die Gehfähigkeit am unoperierten Knie kurz vor der ersten OP)

### 2. Beschwerdenverlauf:

wie bei Erstvorstellung  Besserung: \_\_\_\_\_

Verschlechterung: \_\_\_\_\_

Medikamenteneinnahme: \_\_\_\_\_

### 3. Aktuelle Beschwerden:

Schmerzen  Schwellung  Rötung  Ekzem  Erguss

Lockerung  Bewegungseinschränkung  Sonstiges \_\_\_\_\_

### 4. Angaben zur alten Prothese (Informationen aus dem Prothesenpass)

a) Zeit/Ort des Protheseneinbau: \_\_\_\_\_

b) Name\*: \_\_\_\_\_

c) Materialien \_\_\_\_\_

d) Zement \_\_\_\_\_

(\*Firma/ Fabrikat)

### 5. Weitere Behandlung nach Erstvorstellung:

a) Konservativ(Invasiv/nichtinvasiv): \_\_\_\_\_

b) Operativ (ja/nein) \_\_\_\_\_

### 6. Revisionsoperation: ja nein; wann/wie oft: \_\_\_\_\_

a) Name: \_\_\_\_\_

b) Materialien: \_\_\_\_\_

c) Zement \_\_\_\_\_

**7. Weitere Metallimplantate:**  ja  nein

a) Wo:  Knie  Hüfte  Osteosynthese  Sonstiges

b) Probleme:  nein  ja:  Schmerzen  Schwellung  Rötung  
 Ekzem  Erguss  Lockerung  Bewegungseinschränkung  
 Sonstiges: \_\_\_\_\_

c) Name der Prothese: \_\_\_\_\_

d) Materialien \_\_\_\_\_

e) Zement \_\_\_\_\_

**8. Bestehen Hinweise auf eine Zahnmaterialunverträglichkeit:**  ja  nein

a) Art:  Prothese  Zahnimplantat  Krone/Brücke  Sonstiges

b) Material:  Kunststoff  Keramik  Metall  Titan  Sonstiges

c) Beschwerden:  Schmerzen  Brennen  offene Stellen im Mund  
 Rötung  Zahnfleiscentzündung  Zahnfleischverdickung  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

**9. Sonstiges:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka danke ich für die Erlaubnis, meine Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. Thomas für die Bereitstellung des Themas und die außergewöhnlich gute Betreuung.

Für die Unterstützung aus der Implantatallergie-Arbeitsgruppe möchte ich mich speziell bei Herrn Dr. rer. hum. biol. B. Summer und Frau S. Maier bedanken.

Herrn Prof. Dr.-Ing. E. Steinhauser von der Fachhochschule München danke ich für die Informationen zu den verwendeten Materialien in verschiedenen Prothesentypen.

Herrn Prof. Dr. med. T. Schäfer von der Dermatologischen Praxis in Immenstadt danke ich für die Hinweise auf die epidemiologischen Daten zu den Themen Metallunverträglichkeit und atopische Erkrankungen.

Für die wertvolle Hilfe bei der Auswertung und grafischen Darstellung der Arbeit danke ich einer Mitarbeiterin vom IBE im Klinikum Großhadern München

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken für ihren steten motivierenden Beistand.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Bader R, Mittelmeier W, Steinhauser E: Versagensanalyse von Knieendoprothesen. Grundlagen und methodische Ansätze zur Schadensanalyse. *Orthopäde* 35:896, 898-3, 2006
- [2] Bandmann HJ, Agathos M: Die posttherapeutische Benzoylperoxidkontaktallergie bei Ulcus-cruris-Patienten. *Hautarzt* 36:670-674, 1985
- [3] Barceloux DG: Chromium. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:201-206, 1999
- [4] Barceloux DG: Cobalt. *Clin Tox* 37:201-216, 1999
- [5] Barceloux DG: Nickel. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:239-258, 1999
- [6] Baur W, Honle W, Willert HG, Schuh A: Pathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall-Metall-Gleitpaarungen. *Orthopäde* 34:225-233, 2005
- [7] Benson MK, Goodwin PG, Brostoff J: Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties. *Br Med J* 4:374-375, 1975
- [8] Beverland D: Patient satisfaction following TKA: Bless them all! *Orthopedics* 33:657, 2010
- [9] Bhamra MS, Case CP: Biological effects of metal-on-metal hip replacements. *Proc Inst Mech Eng [H ]* 220:379-384, 2006
- [10] Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K: Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 66:20-26, 2012
- [11] Black J: Allergic Foreign-Body Response. pp. 215-232. In Black J (ed): *Biological Performance of Materials*. Marcel Dekker, Inc.; New York Basel, 1999
- [12] Brasch J, Schnuch A, Uter W: Strong allergic patch test reactions may indicate a general disposition for contact allergy. *Allergy* 61:364-369, 2006
- [13] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W, Landthaler M: *Dermatologie und Venerologie*. Springer, 2005
- [14] Brehler R, Merk H: In-vitro-Tests zum Nachweis von Kontaktallergien. *Hautarzt* 56:1141-1143, 2005
- [15] Breusch SJ, Kuhn KD: Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat. *Orthopäde* 32:41-50, 2003
- [16] Büdinger L, Hertl M: Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 55:108-115, 2000

- [17] Cancilleri F, De Giorgis P, Verdoia C, Parrini L, Lodi A, Crosti C: Allergy to components of total hip arthroplasty before and after surgery. *Ital J Orthop Traumatol* 18:407-410, 1992
- [18] Carlsson A, Moller H: Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 69:62-66, 1989
- [19] Claus A, Asche G, Brade J, Bosing-Schwenkglens M, Horchler H, Muller-Farber J, Schumm W, Weise K, Scharf HP: Identifizierung von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen in der primären Knieendoprothetik. *Unfallchirurg* 109:5-12, 2006
- [20] Cobb AG, Schmalzreid TP: The clinical significance of metal ion release from cobalt-chromium metal-on-metal hip joint arthroplasty. *Proc Inst Mech Eng [H ]* 220:385-398, 2006
- [21] Davies AP, Willert HG, Campbell PA, Learmonth ID, Case CP: An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 87:18-27, 2005
- [22] De Gruyter: Pschyrembel. Berlin New York, S.1724, 2002
- [23] Dejobert Y, Piette F, Thomas P: Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 46:177-178, 2002
- [24] Delaunay C, Petit I, Learmonth ID: Metal-on-metal bearings total hip arthroplasty: The cobalt and chromium ions release concern. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 96:894-904, 2010
- [25] Dietrich KA, Mazoochian F, Summer B: Unverträglichkeitsreaktionen auf Knieendoprothetik bei Patienten mit Nickel/Kobalt-Allergie und Verschwinden der Symptome nach Revisionsoperation mit Titan-basierte Endoprothesen. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:410-413, 2009
- [26] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328:1519, 2004
- [27] Dotterud LK, Falk ES: Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 31:308-313, 1994
- [28] Drees P, Eckardt A, Gay RE, Gay S, Huber LC: Mechanisms of disease: Molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:165-171, 2007
- [29] du Preez LA, Butow KW, Swart TJ: Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy?--Report of a case. *SADJ* 62:22, 24-22, 25, 2007
- [30] Eben R, Walk R, Summer B, Maier S, Thomsen M, Thomas P: Implantatallergieregister – ein erster Erfahrungsbericht. *Orthopäde* 38:557-562, 2009
- [31] Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Langeland N, Vollset SE: Patient-related risk factors for early revision of total hip replacements. A population register-based case-control study of 674 revised hips. *Acta Orthop Scand* 68:207-215, 1997

- [32] Fedler R, Stromer K: Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 29:65-69, 1993
- [33] Fournier E: [Incidents and side effects of metallic orthopedic and odontologic prostheses]. *Bull Acad Natl Med* 179:507-516, 1995
- [34] Furnes A, Havelin LI, Engesaeter LB, Lie SA: [Quality control of prosthetic replacements of knee, ankle, toe, shoulder, elbow and finger joints in Norway 1994. A report after the first year of registration of joint prostheses in the national registry]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 116:1777-1781, 1996
- [35] Garellick G, Herberts P, Malchau H: The value of clinical data scoring systems: are traditional hip scoring systems adequate to use in evaluation after total hip surgery? *J Arthroplasty* 14:1024-1029, 1999
- [36] Garellick G, Malchau H, Herberts P: Specific or general health outcome measures in the evaluation of total hip replacement. A comparison between the Harris hip score and the Nottingham Health Profile. *J Bone Joint Surg Br* 80:600-606, 1998
- [37] Gawkrödger DJ: Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol* 148:1089-1093, 2003
- [38] Gebhardt M, Geier J: Evaluation of patch test results with denture material series. *Contact Dermatitis* 34:191-195, 1996
- [39] Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P: Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. Eine Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG). *Hautarzt* 59:594-597, 2008
- [40] Gerritsma-Bleeker CL, Deutman R, Mulder TJ, Steinberg JD: The Stanmore total hip replacement. A 22-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 82:97-102, 2000
- [41] Goh CL, Ling R: A retrospective epidemiology study of contact eczema among the elderly attending a tertiary dermatology referral centre in Singapore. *Singapore Med J* 39:442-446, 1998
- [42] Gollhausen R, Przybilla B, Ring J: Reproducibility of patch test results: comparison of TRUE Test and Finn Chamber test results. *J Am Acad Dermatol* 21:843-846, 1989
- [43] Goodman SB: Does the immune system play a role in loosening and osteolysis of total joint replacements? *J Long Term Eff Med Implants* 6:91-101, 1996
- [44] Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A: Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials* 29:1494-1500, 2008
- [45] Granchi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N: Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 77:257-264, 2006
- [46] Grevers G, Röcken M: *Taschenatlas Allergologie*: S.28-37, S.64-88, 2008

- [47] Haddad FS, Cobb AG, Bentley G, Levell NJ, Dowd PM: Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br* 78:546-549, 1996
- [48] Haddad FS, Levell NJ, Dowd PM, Cobb AG, Bentley G: Cement hypersensitivity: a cause of aseptic loosening? *J Bone Joint Surg Br* 77:329-330, 1995
- [49] Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ: Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:428-436, 2001
- [50] Hallab NJ: Lymphocyte transformation testing for quantifying metal-implant-related hypersensitivity responses. *Dermatitis* 15:82-90, 2004
- [51] Hallab NJ, Anderson S, Caicedo M, Skipor A, Campbell P, Jacobs JJ: Immune responses correlate with serum-metal in metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19:88-93, 2004
- [52] Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ: Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 23:384-391, 2005
- [53] Hallab NJ, Mikecz K, Vermes C, Skipor A, Jacobs JJ: Orthopaedic implant related metal toxicity in terms of human lymphocyte reactivity to metal-protein complexes produced from cobalt-base and titanium-base implant alloy degradation. *Mol Cell Biochem* 222:127-136, 2001
- [54] Haughton AM, Belsito DV: Acrylate allergy induced by acrylic nails resulting in prosthesis failure. *J Am Acad Dermatol* 59:S123-S124, 2008
- [55] Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A: A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy* 60:372-378, 2005
- [56] Hennig FF, Raithel HJ, Schaller KH, Dohler JR: Nickel-, chrom- and cobalt-concentrations in human tissue and body fluids of hip prosthesis patients. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 6:239-243, 1992
- [57] Hierholzer S, Hierholzer G: Untersuchungen zu Metallallergie nach Osteosynthesen. *Unfallchirurgie* 8:347-352, 1982
- [58] Hierholzer S, Hierholzer G, Sauer KH, Paterson RS: Increased corrosion of stainless steel implants in infected plated fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 102:198-200, 1984
- [59] Hindsén M, Bruze M, Christensen OB: Individual variation in nickel patch test reactivity. *Am J Contact Dermat* 10:62-67, 1999
- [60] Holzwarth U, Thomas P, Kachler W, Goske J, Schuh A: Metallkundliche Differenzierung von Kobalt-Chrom-Legierungen für Implantate. *Orthopäde* 34:1046-1051, 2005
- [61] Imai S, Konttinen YT, Jumppanen M: High levels of expression of collagenase-3 (MMP-13) in pathological conditions associated with foreignbody reaktion. *J Bone Joint Surg Br* 80:701-710, 1998

- [62] Jensen CD, Andersen KE: Course of contact allergy in consecutive eczema patients patch tested with TRUE Test panels 1 and 2 at least twice over a 12-year period. *Contact Dermatitis* 52:242-246, 2005
- [63] Josefson A, Färm G, Meding B. Validity of self-reported nickel allergy. *Contact Dermatitis* 62, 289-293, 2010.
- [64] Kanerva L, Alanko K, Estlander T: Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. *Allergy* 54:1316-1321, 1999
- [65] Kaplan K, Della Valle CJ, Haines K, Zuckerman JD: Preoperative identification of a bone-cement allergy in a patient undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 17:788-791, 2002
- [66] Kärrholm J, Garellick G, Herberts P. The Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 2005. Department of Orthopaedics Sahlgrenska University Hospital. 2005.
- [67] Kleinhans D. Interpretation negativer Ergebnisse beim Epikutantest. *Allergo J* 15, 582-584, 2006.
- [68] Koutis D, Freemann S: Allergic contact dermatitis caused by an acrylic monomer in a denture. *Australas J Dermatol* 42:203-206, 2001
- [69] Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Bakowicz-Mitura K: Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure. *Int J Occup Med Environ Health* 19:178-180, 2006
- [70] Kubba R, Taylor JS, Marks KE: Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 117:554-560, 1981
- [71] Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing. *J Bone Joint Surg.Br.* 93, 164-171, 2011.
- [72] Lavernia CJ: Higher incidence of total knee arthroplasty in women than in men. *Orthopedics* 31:460-461, 2008
- [73] Liden C, Norberg K: Nickel on the Swedish market. Follow up after implementation of the Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 52:29-35, 2005
- [74] Lidgren L: Annual report 2002 - The Swedish Knee Arthroplasty Register. Swedish Knee Arthroplasty Register . 2002
- [75] Linneberg A, Nielsen NH, Menne T, Madsen F, Jorgensen T: Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol* 111:980-984, 2003
- [76] Looney RJ, Schwarz EM, Boyd A, O'Keefe RJ: Periprosthetic osteolysis: an immunologist's update. *Curr Opin Rheumatol* 18:80-87, 2006
- [77] Lunder T, Rogl-Butina M: Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 43:232-233, 2000

- [78] Malchau H, Herberts P, Södermann P, Oden A. Prognosis of total hip replacement. 2000. Orlando. 67th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons.
- [79] Marti A, Gasser B, Mathys R: Metallische Implantatwerkstoffe: ...über Kobaltbasislegierungen, die Festigkeit und die Verschleißproblematik. OP-Journal 16: 2000
- [80] Merritt K, Brown SA: Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. Clin Orthop Relat Res S233-S243, 1996
- [81] Milavec-Puretic V: Allergy to endoprostheses. Arh Hig Rada Toksikol 55:193-196, 2004
- [82] Mittelmeier H: Hüftgelenkersatz bei jungen Menschen. Z Orthop Ihre Grenzgeb 122:20-26, 1984
- [83] Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE: Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. Br J Dermatol 144:523-532, 2001
- [84] Müller M: Traumatologie. pp. 383-385. Chirurgie. Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2006
- [85] Nasser S: Orthopedic metal immune hypersensitivity. Orthopedics 30:89-91, 2007
- [86] Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Yatabe T, Kondo M, Yoshimine F, Toyama Y: Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. Biomaterials 26:1019-1026, 2005
- [87] Nowak D: Arbeitsmedizin. S.179-181, S.92,2006
- [88] Oiso N, Komeda T, Fukai K, Ishii M, Hirai T, Kugai A: Metal allergy to implanted orthopaedic prosthesis after postoperative Staphylococcus aureus infection. Contact Dermatitis 51:151-153, 2004
- [89] Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T, Kobayashi K: Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. Biomaterials 25:5913-5920, 2004
- [90] Oppel T, Schnuch A: Häufigste Auslöser allergischer Kontaktekzeme. Dtsch Med Wochenschr 131:1584-1589, 2006
- [91] Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S: Abriebpartikel. Pathologe 27:447-460, 2006
- [92] Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, Ostlere S, Athanasou N, Gill HS, Murray DW: Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. J Bone Joint Surg Br 90:847-851, 2008
- [93] Pandit H, Vlychou M, Whitwell D, Crook D, Luqmani R, Ostlere S, Murray DW, Athanasou NA: Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune response. Virchows Arch 453:529-534, 2008

- [94] Pichler WJ, Tilch J: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 59:809-820, 2004
- [95] Pitto RP, Lang I, Kienapfel H, Willert HG: The German Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand Suppl* 73:30-33, 2002
- [96] Renz H, Becker W-M, Bufe A: In-vitro-Allergiediagnostik. *JDDG* 1:72-85, 2006
- [97] Richter-Hintz D, Rieker J, Rauch L, Homey B: Prothesenunverträglichkeit bei Typ-IV-Sensibilisierung gegen Knochenzement. *Hautarzt* 55:987-989, 2004
- [98] Robert-Koch-Institut. "Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest"-Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin". *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 51, 1070-1076, 2008.
- [99] Rooker GD, Wilkinson JD: Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 62-B:502-505, 1980
- [100] Rushing GD, Goretsky MJ, Gustin T, Morales M, Kelly RE, Jr., Nuss D: When it is not an infection: metal allergy after the Nuss procedure for repair of pectus excavatum. *J Pediatr Surg* 42:93-97, 2007
- [101] Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J: Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56:1192-1196, 2001
- [102] Schafer T, Heinrich J, Bohler E, Klemm E, Merkl J, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Wichmann HE, Ring J: Allergien bei Erwachsenen. *Gesundheitswesen* 67 Suppl 1:S187-S192, 2005
- [103] Schmidt M, Raghavan B, Muller V, Vogl T, Fejer G, Tchaptchet S, Keck S, Kalis C, Nielsen PJ, Galanos C, Roth J, Skerra A, Martin SF, Freudenberg MA, Goebeler M: Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 11:814-819, 2010
- [104] Scholz C, Matthes M, Kar H, Boenick U: Die Knochenzemententfernung mit dem Laser. *Biomed Tech (Berl)* 36:120-128, 1991
- [105] Schuh A, Thomas P, Kachler W, Goske J, Wagner L, Holzwarth U, Forst R: Das Allergiepotehtial von Implantatwerkstoffen auf Titanbasis. *Orthopäde* 34:327-3, 2005
- [106] Sharkey PF, Hozack WJ, Rothmann RH: Why are total knee arthroplasties are failing today? *Clin Orthop Relat Res* 404:7-13, 2002
- [107] Soderman P, Malchau H: Validity and reliability of Swedish WOMAC osteoarthritis index: a self-administered disease-specific questionnaire (WOMAC) versus generic instruments (SF-36 and NHP). *Acta Orthop Scand* 71:39-46, 2000
- [108] Soderman P, Malchau H: Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res* 189-197, 2001

- [109] Summer B. In-vitro-Charakteristika der Nickel-Kontaktallergie unter Einbeziehung der periimplantären Immunreaktion bei Hüftimplantatträgern. Dissertationsarbeit S.25-26, 2006.
- [110] Summer B, Paul C, Mazoochian F, Rau C, Thomsen M. Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni. *Contact Dermatitis* 63[1], 15-22, 2010.
- [111] Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J, McNair P, Welch M: Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 15:86-89, 2001
- [112] Teeny SM: Long-Term follow-up care recommendations after total hip and knee arthroplasty: results of the American Association of Hip and Knee Surgeons' member survey. *J Arthroplasty* 18:954-962, 2003
- [113] Thomas P. Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde* 32, 60-64, 2003.
- [114] Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B: Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 55:199-202, 2006
- [115] Thomas P, Schuh A, Eben R, Thomsen M: Allergie auf Knochenzementbestandteile. *Orthopäde* 37:117-120, 2008
- [116] Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M: Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. *Hautarzt* 59:220-229, 2008
- [117] Thomas P, Schuh A, Summer B, Mazoochian F, Thomsen M: Knochenzementallergie. *Orthopäde* 35:956, 958-956, 960, 2006
- [118] Thomas P, Summer B, Sander CA, Przybilla B, Thomas M, Naumann T: Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy* 55:969-972, 2000
- [119] Thomsen M, Rozak M, Thomas P: Pain in a chromium-allergic Patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface-coated TKA -a case report. *Acta Orthop* 82:386-388, 2011
- [120] Thomssen H, Hoffmann B, Schank M, Hohler T: Cobalt-specific T lymphocytes in synovial tissue after an allergic reaction to a cobalt alloy joint prosthesis. *J Rheumatology* 28:1121-1128, 2001
- [121] Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menne T, Johansen JD. Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br.J Dermatol.* 166, 1255-1261, 2012.
- [122] Toms AP, Nolan J, Barker T, Darrah C, Malcolm P: Early failure of a Birmingham resurfacing hip replacement with lymphoreticular spread of metal debris: pre-operative diagnosis with MR. *Br J Radiol* 82:e87-e91, 2009
- [123] Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger JP, Karrer W, Brandli O: Current allergic asthma and rhinitis:

- diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 53:608-613, 1998
- [124] Uter W, Fuchs T, Hausser M, Ippen H: Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. *Contact Dermatitis* 32:135-142, 1995
- [125] Uter W, Ludwig A, Balda BR, Schnuch A, Pfahlberg A, Schafer T, Wichmann HE, Ring J: The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *J Clin Epidemiol* 57:627-632, 2004
- [126] Van Wendel De Joode B, Vermeulen R, Heederik D, Van Ginkel K, Kromhout H. Evaluation of two self-administered questionnaires to ascertain dermatitis among metal workers and its relation with exposure to metal working fluids. *Contact Dermatitis* 57, 14-20, 2007.
- [127] Verma SB, Mody B, Gawkrödger DJ: Dermatitis on the knee following knee replacement: a minority of cases show contact allergy to chromate, cobalt or nickel but a causal association is unproven. *Contact Dermatitis* 54:228-229, 2006
- [128] Wang H, Rothenbacher D, Low M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL: Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer* 119:695-701, 2006
- [129] Werfel T, Hentschel M, Kapp A, Renz H. Dichotomy of blood- and skin-derived IL-4-producing allergen-specific T cells and restricted beta repertoire in nickel-mediated contact dermatitis. *J Immunol.* 158[5], 2500-2505, 1997.
- [130] Wetzels S, Thomas P: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. S.817-818, Springer, Berlin Heidelberg New York, 2004
- [131] Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, Lohmann CH: 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, 2005
- [132] Worm M, Brasch J, Geier J, Uter W, Schnuch A: Epikutantestungen mit der DKG-Standardreihe 2001-2004. Ergebnisse des IVDK. *Hautarzt* 56:1114-1124, 2005
- [133] Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH: Relevant contact sensitivity in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 42:177-182, 2000