

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der
Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Gerd Gross

**Retrospektive Studie zur Häufigkeit von
Implantatwerkstoffallergien bei einem selektierten
orthopädischen Patientengut nach Implantation von Knie-
und Hüftendoprothesen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Heyne, Anja, geb. in Berlin
aus Crivitz

Rostock, 2011
Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Gross
Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
der Universität Rostock
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. W. Mittelmeier
Direktor der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Rostock
3. Gutachter: Herr PD Dr. med. J. Geier
Mitarbeiter des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken
(IVDK) und erster Vorsitzender der Deutschen Kontaktallergie-
Gruppe e.V. (DKG)

Datum der Einreichung: 07.01.2011

Datum der Verteidigung: 08.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Anhangsverzeichnis	10
1 Einleitung	11
2 Literatur	13
2.1 Implantatwerkstoffe als mögliche Auslöser von allergischen Reaktionen	13
2.2 Implantatwerkstoffe in der Knie- und Hüftendoprothetik	16
2.2.1 Materialcharakteristika und Inhaltsstoffe	16
2.2.1.1 Bestandteile von Metalllegierungen	16
2.2.1.2 Bestandteile des Knochenzements	17
2.3 Klinisches Bild bei Implantatwerkstoffallergien	19
2.4 Kontaktallergien - Immunologische Grundlagen	20
2.5 Diagnostik bei Implantatwerkstoffallergien	22
2.5.1 Allergologische Anamnese	22
2.5.2 Epikutantestung	23
2.5.3 Präoperative Epikutantestung	26
2.5.4 Ergänzende diagnostische Verfahren	27
2.5.4.1 Histologische Untersuchung	27
2.6 Alternative Werkstoffe für Patienten mit Metallallergie	28
3 Material und Methoden	30
3.1 Ermittlung der allergologischen Daten	30
3.2 Ermittlung von Vergleichsdaten für Sensibilisierungshäufigkeiten	32

3.3	Ermittlung der orthopädischen Daten	33
3.4	Kooperierende Einrichtungen	34
3.5	Statistische Auswertung	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Ergebnisse der allergologischen Analysen	36
4.1.1	Altersverteilung des Patientenkollektivs	36
4.1.2	Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten	37
4.1.2.1	Kontaktallergieraten bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 138 Patienten	37
4.1.2.2	Kontaktallergieraten bezogen auf die Teilgesamtheiten der Patienten mit CoCrMo-Implantaten und zementierten Endoprothesen	39
4.1.2.3	Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Sensibilisierungshäufigkeit	40
4.1.2.4	Beurteilung der Testreaktionen im Epikutantest nach 72 (D3) und 96 (D4) Stunden	44
4.2	Vergleich der ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten mit Daten des IVDK	47
4.3	Ergebnisse der Untersuchung zur Abhängigkeit des Zeitabstan- des zwischen Endoprothesenimplantation und Epikutantestung von dem Patientenstatus und vom Geschlecht	49
4.4	Ergebnisse der orthopädischen Analysen	51
4.4.1	Zusammenstellung der verwendeten Implantatwerkstoffmateria- lien	51
4.4.2	Ergebnisse der ermittelten Beschwerدهäufigkeiten	53
4.4.3	Ergebnisse der labordiagnostischen und röntgenologischen Untersuchung	55
4.4.4	Ergebnisse zum Anteil der zum Epikutantest überwiesenen Patienten an den durchgeführten Knie- und Hüftgelenksopera- tionen	56

4.4.5	Postoperativer klinischer Verlauf bei präoperativ im Epikutantest getesteten Patienten	57
4.4.6	Beschwerdeverlauf bei sensibilisierten Patienten nach Revision von Knieendoprothesen	59
4.4.7	Ergebnisse der Prüfung des Einflusses verschiedener Knieendoprothesentypen auf die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen	61
5	Diskussion	63
6	Schlussfolgerungen und Ausblick	79
7	Zusammenfassung	85
8	Literaturverzeichnis	87

Anhang

Thesen

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arithmetisches Mittel
Aqu.	Aqua
BPO	Benzoylperoxid
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Co	Kobalt
CoCrMo	Kobalt-Chrom-Molybdän
CRP	C-reaktives Protein
Cu	Kupfer
D3	Day 3/ Tag 3
D4	Day 4/ Tag 4
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DUK	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock
ECT	Epikutantest
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken
KI	Konfidenzintervall
KZ	Knochenzement
KZ+G	Knochenzement + Gentamicin
MMA	Methylmethacrylat
Nb	Niob
Ni	Nickel
n.t.	nicht getestet
OUK	Orthopädische Klinik und Poliklinik der Universität Rostock
PMMA	Polymethylmethacrylat
SD	Standardabweichung
TEP	Totalendoprothese
TiAlV	Titan Aluminium Vanadium
TiN	Titannitrid
Vas.	Vaseline
ZrNb	Zirkonium Niob

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Typische Komponenten Acrylat-basierter Knochenzemente. (In Anlehnung an Thomas et al., 2006)
- Tab. 2: In der Studie berücksichtigte Allergene
- Tab. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs differenziert nach dem Geschlecht
- Tab. 4: Kontaktallergieraten gegenüber Metallen (n=138 Patienten)
- Tab. 5: Kontaktallergieraten gegenüber Knochenzementkomponenten (KZ-Komponenten) (n= 138 Patienten)
- Tab. 6: Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen bei n=78 Patienten mit CoCrMo-Implantaten
- Tab. 7: Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Knochenzementkomponenten bei n=76 Patienten mit zementierten Endoprothesen
- Tab. 8: Positive Reaktionen im ECT auf ausgewählte Allergene (Metalle und Knochenzementkomponenten) am Tag 3 (D3) und Tag 4 (D4) bei n=138 Patienten
- Tab. 9: Sensibilisierungshäufigkeiten ausgewählter Allergene (Metalle und Knochenzementkomponenten) am Tag 3 (D3) und Tag 4 (D4) bei 49 Reagenten von insgesamt 138 Patienten
- Tab. 10: Vergleich der ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten mit Daten des IVDK der Jahre 2005-2009
- Tab. 11: Arithmetisches Mittel in Monaten, Standardabweichung und 95%iges Konfidenzintervall des Zeitabstandes zwischen Endoprothesenimplantation und Epikutantestung in Abhängigkeit vom Patientenstatus und Geschlecht

- Tab. 12: Häufigkeiten der Implantatarten bei 138 Patienten mit Verdacht auf Implantatunverträglichkeit
- Tab. 13: Verwendete Implantatmaterialien bei n=99 Patienten
- Tab. 14: Knochenzementtypen bei n=99 Patienten
- Tab. 15: Beschwerdehäufigkeit bei n=101 Patienten (36 sensibilisierte und 65 nicht sensibilisierte Patienten)
- Tab. 16: Ergebnisse der labordiagnostischen und röntgenologischen Untersuchungen
- Tab. 17: Anteil der zum Epikutantest in die DUK überwiesenen Patienten an den Fallzahlen der OUK in den Jahren 2005 bis 2009
- Tab. 18: Klinischer Verlauf präoperativ im ECT getesteter Patienten (n=13)
- Tab. 19: Beschwerdeverlauf nach Revision von Knieendoprothesen bei n=13 Patienten
- Tab. 20: Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten von Prothese A und B bei n=65 Patienten

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung des Patientenguts differenziert nach dem Geschlecht

Abb. 2: Sensibilisierungshäufigkeiten nach Alter bei n=50 (I) bzw. n=88 (II) Patienten

Abb. 3: Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen und Knochenzementkomponenten nach Alter bei n=50 (I) bzw. n=88 (II) Patienten

Abb. 4: Sensibilisierungshäufigkeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht im ECT bei n=138 Patienten

Abb. 5: Positive Reaktionen im Epikutantest auf Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Gentamicin und Benzoylperoxid an D3 und D4

Abb. 6: Boxplot zum Nachweis des Verteilungstyps

Abb. 7: Beschwerdehäufigkeiten bei 101 Patienten (65 nicht sensibilisierte und 36 sensibilisierte Patienten)

Abb. 8: Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen bei Verwendung verschiedener Prothesentypen

Anhangsverzeichnis

1. Dokumentationsblatt „Implantatallergie“ zur verschlüsselten Eingabe in das Implantatallergie-Register
2. IVDK-Kontrollgruppe, n=34.707, der Jahre 2005-2009, Sensibilisierungshäufigkeiten bei „Implantat-Allergenen“

1 Einleitung

Implantatwerkstoffe werden seit längerem als mögliche Ursache für postoperative allergische Reaktionen bis hin zum vollständigen Versagen von Endoprothesen diskutiert. Die Unverträglichkeitsreaktionen werden unter dem klinischen Bild von lokalen bzw. generalisierten Ekzemen, Wundheilungsstörungen, Ergüssen, chronischen Schmerzen, persistierenden Schwellungen, Urtikariaschüben und vereinzelt auch als Implantatlockerung beschrieben. Endoprothesen bestehen aus Komponenten wie Stahl, Titan, Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen, Keramik und Kunststoffen. Sie werden mit Knochenzement oder mechanisch im Knochen fixiert und verbleiben dauerhaft im Körper.

Insgesamt gibt es nur wenige Übersichtsdaten zur Häufigkeit des Auftretens und zur Ausprägung von Implantatwerkstoffallergien. Immer mehr Studien beschäftigen sich mit dem Thema der Unverträglichkeit gegenüber Metallimplantaten, was die zunehmende Problematik zeigt, die durch den Einsatz von Endoprothesen und Osteosynthesematerialien entsteht. Besonders in der Endoprothetik zeichnet sich ein immer jünger werdendes Patientengut ab, so dass eine gute und lang anhaltende Verträglichkeit des Implantatmaterials gewährleistet sein muss. Die steigende Sensibilisierung der Bevölkerung insbesondere gegenüber Metallbestandteilen könnte in Zukunft zu Problemen in der Gelenkersatzchirurgie führen. Möglicherweise hat dies ein großes Patientenkollektiv zur Folge, mit der potenziellen Komplikation einer allergischen Reaktion auf Implantatmaterialien. Über eine Allergie auf Knochenzementbestandteile ist bisher noch seltener berichtet worden.

Der Epikutantest steht unter Einschluss einer Implantatmetall- und Knochenzementreihe und nach Ausschluss anderer möglicher Differentialdiagnosen in der Allergiediagnostik von Kontaktallergien an erster Stelle, auch wenn er möglicherweise nicht alle periimplantären allergischen Reaktionen insbesondere von tieferen Gewebestrukturen erfasst.

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine retrospektive dermatologische Studie zur Häufigkeit von allergischen Reaktionen gegenüber Legierungs- oder Knochenzementkomponenten bei Patienten mit implantatassoziierten Beschwerden nach einer Knie- und Hüftendoprothesenimplantation durchgeführt, die in der Zeit von 2005 bis 2009 an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesen wurden. Grundlage der Auswertungen waren die an

diesen Patienten durchgeführten umfangreichen Epikutantestungen. Einen Schwerpunkt der Analyse stellen die Ergebnisse aus der Implantatmetall- und Knochenzementreihe dar. Die ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten werden den Kontaktallergieraten einer vom Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) generierten Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Neben den dermatologischen Daten werden auch orthopädische Daten in die Auswertung einbezogen, wobei Angaben wie die Implantatart, die Implantatmaterialien, der Knochenzementtyp, das klinische Beschwerdebild und die Ergebnisse der bakteriologischen, histologischen und röntgenologischen Untersuchung in die Betrachtung einfließen.

In einer ausgewählten Patientengruppe, die präoperativ einem Epikutantest unterzogen wurde, wird der klinische Verlauf beobachtet. In einer anderen Gruppe wird der Beschwerdeverlauf nach einem Revisionseingriff bei sensibilisierten Patienten dokumentiert.

Bei den Untersuchungen soll geprüft werden, ob das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien haben. Desweiteren wird analysiert, welche Bedeutung der Ablesezeitpunkt im Epikutantest für das Testergebnis hat. Außerdem soll ermittelt werden, ob es Unterschiede hinsichtlich der Beschwerdehäufigkeit zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten gibt und sich die verwendete Implantatart und der verwendete Implantattyp auf die Sensibilisierungshäufigkeit auswirken.

Die Arbeit soll einen Beitrag zur Verbesserung der bisherigen Datenlage zur Häufigkeit von Allergien gegen Implantatwerkstoffe liefern und dazu beitragen, dass allergischen Reaktionen als mögliche Ursache von Endoprothesenunverträglichkeiten im klinischen Alltag, sowohl prä- als auch postoperativ, eine größere Aufmerksamkeit beigemessen wird.

2 Literatur

2.1 Implantatwerkstoffe als mögliche Auslöser von allergischen Reaktionen

In Deutschland werden jährlich etwa 145.000 Hüft- und 125.000 Knieendoprothesen implantiert und in den meisten Fällen komplikationslos vertragen (THOMAS et al., 2008 b). Treten postoperativ Beschwerden auf, können neben häufigeren Auslösern wie Infekten oder biomechanischen Ursachen auch allergische Reaktionen mögliche Diagnosen darstellen (REICH et al., 2010).

Die Rolle allergischer Komponenten bei Beschwerden nach Endoprothesenimplantation wird weiterhin kontrovers diskutiert (THOMAS et al., 2008 b). Krankmachende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Implantatwerkstoffen scheinen selten zu sein (THOMAS et al., 2006 b), sind aber bereits in den 1960er Jahren erwähnt worden (FOUSSEREAU und LAUGIER, 1966). Nach der ersten „Hochphase“ des Oberflächenersatzes wurden hohe Raten von Hautreaktionen nach Implantation von Metall-Metall-Gleitpaarungen beobachtet, die für Gewebereaktionen auf die hohen Mengen an Korrosionspartikeln gehalten wurden (THOMSEN, 2008). Eine große Anzahl von Studien beschäftigt sich mit der allergischen Reaktion auf Metalle (unter anderem Nickel, Kobalt, Chrom), die in der Endoprothetik verwendet werden und mit Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Knochenzementkomponenten (unter anderem Acrylate, Gentamicin, Benzoylperoxid) (CAMPBELL et al., 2008; DEUTMAN et al., 1977; DUCHNA et al., 1998; GAWKRODGER, 2003; THOMAS et al., 2006 b). In Kasuistiken werden lokalisierte und generalisierte Ekzeme, Urtikariaschübe, persistierende Schmerzen, Schwellungen, Wundheilungsstörungen und aseptische Implantatlockerung als allergische Reaktionen gegenüber Implantatwerkstoffen beschrieben (BENSON et al., 1975; CHRISTIANSEN et al., 1979; RICHTER-HINTZ et al., 2004; GRANCHI et al., 2006). Über die Häufigkeit und Ausprägung dieser Reaktionen gibt es kaum Übersichtsdaten (SCHUH et al., 2008). Vermutlich wird bei der differentialdiagnostischen Abklärung dieser endoprothesenassoziierten Beschwerden nicht immer an eine Implantatwerkstoffallergie gedacht (THOMAS et al., 2006 b), so dass potenziell betroffene Patienten selten eine allergologische Diagnostik erhalten (THOMAS et al., 2008 b).

Durch eine standardisierte Epikutantestung wurden hohe kutane Metall-Sensibilisierungen in der Bevölkerung nachgewiesen (RAU et al., 2008). In einer 2001 von

SCHÄFER et al. veröffentlichten Studie fanden sich in Süddeutschland Kontaktallergieraten der Allgemeinbevölkerung gegen Nickel bei 13,1% (Frauen 20,4%, Männer 5,8%), gegen Kobalt bei 2,4% (Frauen 3,4%, Männer 1,4%) und gegen Chrom bei 1,1% (Frauen 1,5%, Männer 0,7%). Diese Sensibilisierungsraten sind beim Patientengut dermatologischer Kliniken selektionsbedingt noch höher, wie WORM et al. (2005) in den Übersichtsdaten des IVDK von 2001 bis 2004 berichten. Hier beträgt die Reaktionshäufigkeit bei Nickel 16,9%, bei Kobalt 7,1% und bei Chrom 5,3%. Die Autoren zeigen weiterhin, dass speziell bei der Nickelkontaktallergie deutlich mehr Frauen unter 40 Jahren betroffen sind. Besonders das Tragen von nickelhaltigem Modeschmuck und das Durchstechen der Haut spielen hier eine entscheidende Rolle (BRASCH et al., 1998; GARNER, 2004; STRAFF und SCHNUCH, 2006). Ebenfalls werden Kreuzreaktionen bei Nickel und anderen Metallen beschrieben, die weniger auf die nahe Verwandtschaft als auf das gemeinsame Vorkommen, z.B. in Legierungen, zurückgeführt werden (HOELLER OBRIGKEIT et al., 2005; OPPEL und SCHNUCH, 2006). Neben Nickel als häufigstes Kontaktallergen sollte auch Kobalt, als Bestandteil von Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen und somit möglicher Allergieauslöser, mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden (SUMMER et al., 2007). Aufgrund dieser Sachlage vermutet THOMSEN (2008), dass auf die Gelenkersatzchirurgie in Zukunft möglicherweise ein großes Patientenkollektiv mit der potenziellen Komplikation einer allergischen Reaktion auf Implantatmaterialien zukommen wird.

Die Häufigkeit einer Unverträglichkeitsreaktion auf Implantate im Rahmen einer Endoprothesenversorgung scheint gering, wobei genaue Zahlen aufgrund der schwierig zu stellenden Diagnose bislang nicht bekannt sind (RAU et al., 2008). Voraussetzung für die Entstehung einer Implantatunverträglichkeit ist die Sensibilisierung des Immunsystems oder eine bereits bestehende Allergie gegen Metallionen (THOMAS, 2003). Der Autor geht davon aus, dass verschiedene Faktoren auf diese Immunreaktion Einfluss nehmen, wie z.B. die Immunkompetenz, eine vorausgegangene Exposition mit entsprechenden Substanzen und die Menge an Korrosionspartikeln. Nach der Einteilung von Coombs und Gell handelt es sich bei der Hypersensibilitätsreaktion gegenüber Metallimplantaten um eine Typ-IV-Reaktion (Spätreaktion) (RAU et al., 2008).

Über das implantatassoziierte Risiko einer Hypersensibilisierung werden in der Literatur kontroverse Diskussionen geführt. DUCHNA et al. (1998) sehen in ihrer

prospektiven Studie keine erhöhten Sensibilisierungsraten nach Implantation von Metall-Metall-Gleitpaarungen. Dagegen dokumentieren HALLAB et al. (2001) ein höheres Sensibilisierungsrisiko für endoprothetisch versorgte Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Autoren beschreiben in ihrer Publikation eine Metallallergierate von bis zu 25% bei guter Implantatfunktion, was einem 2,5fachen Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung entspricht. Im Falle einer schlechten Implantatfunktion bzw. Implantatlockerung haben HALLAB et al. (2001) sogar eine Metallallergierate von 60% gemessen.

GRANCHI et al. (2006) konnten eine Metall- sowie Knochenzementkontaktallergie zwar nicht direkt mit einem Implantatversagen in Verbindung bringen, aber mit einer signifikant kürzeren 10-Jahres-Implantatüberlebensdauer verknüpfen. Darüber hinaus werden auch Kasuistiken beschrieben, in denen zunächst präoperativ eine Metallallergie vorlag, postoperativ aber eine Metalltoleranz (im Sinne einer Hyposensibilisierung aufgrund der Metallionenfreisetzung) eingetreten ist (ROOKER und WILKINSON, 1980). Gegenstand aktueller Studien des IVDK und der Orthopädischen Klinik in Heidelberg sind die Kontaktallergieraten in einem komplikationslosen Patientenkollektiv von Endoprothesenträgern (THOMAS et al., 2008 b).

Neben der Immunkompetenz und der vorausgegangenen Allergenexposition beeinflusst auch die Menge an freigesetzten Implantatpartikeln die Immunreaktion bei einer Implantatunverträglichkeit (RAU et al., 2008). BENSON et al. (1975) berichten über eine 10-mal höhere Konzentration von Implantatpartikeln im periprothetischen Gewebe bei Metall-Metall-Gleitpaarungen im Vergleich zu Metall-Polyethylen-Gleitpaarungen. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten auch erhöhte Serum- und Urinkonzentrationen von Nickel, Kobalt und Chrom gemessen (SUNDERMAN et al., 1989; STEENS et al., 2006).

Es ist aber durchaus möglich, dass trotz präoperativ bekannter kutaner Metallallergie die entsprechenden implantierten Metalle reaktionslos vertragen werden (THOMAS, 2003). CARLSSON und MÖLLER (1989) und GAWKRODGER (1993) berichten in ihren Studien von Patienten, die über Jahre hinweg nach Erhalt eines Metallimplantats nachuntersucht wurden, gegen welches sie eine Hypersensibilisierung zeigten. Bei keinem dieser Patienten konnten eine kutane Reaktion oder postoperative Beschwerden festgestellt werden.

Ob eine Implantatwerkstoffallergie vorliegt, lässt sich erst in Zusammenschau mehrerer Befunde, unter anderem Anamnese, klinischer Befund und Epikutantest-

reaktion, feststellen (THOMAS und THOMSEN, 2008). Aus zahlreichen Patientenberichten geht hervor, dass die möglicherweise implantatwerkstoffassoziierten Beschwerden nach Revision und Entfernung des entsprechenden Materials rasch rückläufig waren (KUBBA et al., 1981; EDWARDS und GARDINER, 2007; DIETRICH et al., 2009).

Aufgrund dieses Sachverhaltes empfiehlt es sich im klinischen Alltag, Patienten explizit über die Möglichkeit der Allergie auf Endoprothesenmaterialien und Knochenzement aufzuklären und dies genau zu dokumentieren (SCHUH et al., 2008; ZAMZOW, 2008).

2.2 Implantatwerkstoffe in der Knie- und Hüftendoprothetik

2.2.1 Materialcharakteristika und Inhaltsstoffe

2.2.1.1 Bestandteile von Metallegierungen

Metallische Werkstoffe, die für orthopädisch/chirurgische Implantate genutzt werden, enthalten klassische Kontaktallergene wie Nickel, Chrom oder Kobalt (THOMAS, 2003). Die Legierungen der Metall-Metall-Gleitpaarung bestehen meistens aus etwa 64% Kobalt, 28% Chrom und 6% Molybdän (HOLZWARTH et al., 2005). Es können weiterhin Spuren von Nickel, Mangan oder Eisen enthalten sein (HEISEL et al., 2008). Der Nickelgehalt schwankt in der Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung (CoCr28Mo6) zwischen 0,3 und 1% (HOLZWARTH et al., 2005). Bereits kleine Mengen von Nickel können bei Allergieklienten Kontaktekzeme hervorrufen (MÖLLER, 1990), so dass dem Nickelanteil in Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen (CoCrMo) eine wichtige Rolle als möglicher implantatassoziiertes Allergieauslöser beigemessen wird (HOLZWARTH et al., 2005). Nickel ist seit Jahren das häufigste Kontaktallergen (HOELLER OBRIGKEIT et al., 2005). Auch Kobalt stellt ein wichtiges potenzielles Allergen bei Implantatträgern dar und wird in der Literatur häufig als Auslöser einer Unverträglichkeitsreaktion auf Endoprothesenmaterialien vermutet (MUNRO-ASHMAN und MILLER, 1976).

Durch Artikulation der Implantatoberflächen kommt es zu Reibung und Verschleiß, wobei Korrosionspartikel freigesetzt werden, die sich im periprothetischen Gewebe

und im gesamten Organismus verteilen können (HEISEL et al., 2008). Die Autoren berichten weiterhin, dass das hohe Oberflächenvolumenverhältnis dieser Partikel zu einer beachtlichen Gesamtoberfläche aller Partikel führt und somit eine große Reaktionsfläche für Wechselwirkungen mit Körperflüssigkeiten darstellt.

Titanlegierungen werden in der Endoprothetik zunehmend als alternative Werkstoffe bei Patienten mit Sensibilisierungen gegen die in den Implantaten enthaltenen Metalle verwendet (BADER et al., 2008). Diese Legierungen haben immer einen Titangehalt von mindestens 87% und bestehen außerdem aus entweder 6% Aluminium und 4% Vanadium oder 6% Aluminium plus 7% Niob (THOMAS et al., 2008 b). Zudem wird auch Reintitan in orthopädischen Implantaten verwendet, doch auch in diesen Alternativmaterialien für Allergieklienten sind Spuren von Nickel enthalten (SCHUH et al., 2005), die ein Kontaktekzem bei Personen mit einer Nickelallergie auslösen können (MÖLLER, 1990).

2.2.1.2 Bestandteile des Knochenzements

Knochenzemente auf Polymethylmethacrylatbasis (PMMA) dienen der Verankerung von künstlichen Gelenken und sind als Zweikomponentensysteme aus Pulver und Flüssigkeit erhältlich (BREUSCH und KÜHN, 2003). Das Pulver besteht aus einer Polymerkomponente, dem Polymethylmethacrylat (PMMA) und/oder Methylmethacrylat (MMA)-Copolymeren. Als Starter für die Polymerisationsreaktion werden Benzoylperoxid, N,N-Dimethyl-p-Toluidin oder 2-4-Dimethylaminophenylethanol eingesetzt (THOMAS et al., 2008 b). Weitere Zusätze sind ein Röntgenkontrastmittel, ein Stabilisator/Inhibitor (Hydrochinon) zur Vermeidung einer vorzeitigen Polymerisation und fakultativ ein Farbstoff (z.B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex) (THOMAS et al., 2006 b). Nach Zusammenmischen der Flüssigkeits- und Pulverkomponenten nimmt die Zähigkeit (Viskosität) des Zements bis zur vollständigen Aushärtung zu (BREUSCH und KÜHN, 2003).

Einige dieser Knochenzementkomponenten sind ebenfalls in Dentalkunststoffen enthalten und wurden bereits bei einigen Patienten als potentielle Allergieauslöser erkannt (GEBHARDT und GEIER, 1996). Weiterhin beschreiben die Autoren Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Dentalkunststoffen als Kontaktstomatitis, oraler

Lichen ruber planus und Urtikariaschüben. Besonders bei Zahntechnikern konnten höhere Sensibilisierungsraten beobachtet werden (RICHTER, 1996).

Um einen perioperativen Infektionsschutz zu erreichen, wird meistens ein Antibiotikum zugesetzt (HAEBERLE und WITTNER, 2009). Aufgrund des breiten antibakteriellen Wirkspektrums und der guten Freisetzung aus dem ausgehärteten Knochenzement ist Gentamicin das Antibiotikum der Wahl (BREUSCH und KÜHN, 2003; JIRANEK et al., 2006). Da Gentamicin über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird, sind auch hier klinisch relevante Sensibilisierungen möglich (LINDBERG et al., 1991; GEIER et al., 2008).

In der folgenden Tabelle 1 ist die typische Zusammensetzung von Knochenzementen auf Acrylatbasis wiedergegeben.

Tab. 1: Typische Komponenten Acrylat-basierter Knochenzemente. (In Anlehnung an Thomas et al., 2006)

Pulverinhaltsstoffe	
Polymer:	Polymethylmethacrylat und/oder Copolymere mit Methylmethacrylat
Initiator:	Benzoylperoxid
Röntgenkontrastmittel:	Zirkoniumdioxid, Bariumsulfat
Antibiotikum:	Gentamicin/ Clindamicin, Tobramycin/ Erythromycin/ Colistin
Farbstoff:	z.B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex
Flüssigkeitsinhaltsstoffe	
Monomer:	Methylmethacrylat, Butylmethacrylat
Aktivator:	DmpT (N,N-Dimethyl-p-Toluidin), DMAPE (2-[4-(N,N-Dimethyl-amino)phenyl]ethanol)
Inhibitor/ Stabilisator:	Hydrochinon
Farbstoff:	z.B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex

In der Literatur werden zahlreiche Kasuistiken von Patienten mit nachgewiesener Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Knochenzementbestandteilen nach Implantation einer zementierten Totalendoprothese beschrieben (HADDAD et al., 1995; HADDAD et al., 1996; RICHTER-HINTZ et al., 2004; SCHUH et al. 2006; EDWARDS und GARDINER, 2007).

Sensibilisierungen gegen Knochenzemente und deren Inhaltsstoffe gewinnen weiter an klinischer Relevanz, so dass sie als Differentialdiagnose bei endoprothesen-assoziierten Beschwerden in Betracht gezogen und weiter verfolgt werden sollten (KAPLAN et al., 2002; THOMAS et al., 2006 b).

2.3 Klinisches Bild bei Implantatwerkstoffallergien

Metallische Komponenten in den Endoprothesen und potenzielle Allergene im Knochenzement können Überempfindlichkeitsreaktionen bei Implantatträgern auslösen (JÄGER und BALDA, 1979; HADDAD et al., 1995; HADDAD et al., 1996; RICHTER-HINZ et al., 2004; SCHUH et al., 2006; THOMAS et al., 2006 b).

KUBBA et al. (1981) berichteten bereits in den 80er Jahren in einer Reihe von Patientenberichten von lokalen Ekzemen, rezidivierenden Rötungen und Schwellungen, die in Zusammenhang mit einer Metallallergie gebracht wurden. In einigen Kasuistiken wurde die Entwicklung eines generalisierten Ekzems beschrieben (RIDLEY, 1977). Dabei handelt es sich wohl um hämatogene Kontaktekzeme (THOMAS, 2003), die durch im Körper zirkulierende Metallpartikel und -ionen aufgrund von Reibung an den artikulierenden Implantatoberflächen entstehen (HEISEL et al., 2008). Ebenfalls sind Wundheilungsstörungen durch „skin clips“ bei Patienten mit Metallallergie gesehen worden (LHOTKA et al., 1998).

ROSTOKER et al. publizierten 1987 über eine Dermatitis, die als Hautreaktion im Rahmen einer Metallunverträglichkeit nach Implantation eines Metallimplantats auftrat und zwei Monate nach Entfernung der Prothese wieder rückläufig war. THOMAS et al. (2006 b) kamen aber zu dem Ergebnis, dass Ekzemreaktionen bei Hüftendoprothesen noch seltener beobachtet werden als bei Knieendoprothesen. Hauteinblutungen im Sinne einer Vaskulitis und Urtikariaschübe können ebenso klinische Manifestationen darstellen, wurden aber bisher selten beschrieben (THOMAS et al., 2008 b).

Jedoch berichten andere Autoren, dass sich eine Implantatallergie nicht nur als Ekzem oder Wundheilungsstörung äußern kann. So beschreiben KAPLAN et al. (2002), CAMPBELL et al. (2008) und NIKOLAOU et al. (2009) die Möglichkeit des anhaltenden Schmerzes in Assoziation mit der Hypersensibilisierung gegenüber Metallen und im Knochenzement enthaltenen Allergenen, wobei das Symptom des persistierenden Schmerzes schwer einzuordnen ist, weil zahlreiche Auslöser dafür verantwortlich gemacht werden können, unter anderem Infektionen oder Dislokationen.

Weitere klinische Bilder sind rezidivierende Ergüsse, Überwärmung, zunehmende Funktionseinschränkung (RICHTER-HINTZ et al., 2004), Fistelbildung (WIGREN, 1982) und aseptische Implantatlockerung. Auf Endoprothesenlockerungen als mögliche Manifestation einer Metall- und/oder Knochenzementallergie wurde bereits 1979 von CHRISTIANSEN et al. hingewiesen. In weiteren Kasuistiken und Studienkollektiven wurde über den Zusammenhang zwischen der Implantatwerkstoffallergie und der aseptischen Implantatlockerung berichtet (GOODMAN, 1996; HADDAD et al., 1996; SCHUH et al., 2004). Immer noch ist unklar, ob eine Allergie gegen Metalle und Knochenzementkomponenten die Implantatlockerung begünstigt oder die Implantatlockerung durch erhöhten Materialabrieb und somit vermehrter Partikelfreisetzung eine allergische Reaktion fördert (ELVES et al., 1975; HADDAD et al., 1995; GRANCHI et al., 2006; EDWARDS und GARDINER, 2007).

Die Folge einer Endoprothesenlockerung können ausgeprägte Osteolysen sein, die sich nach Wechsel der Gleitpaarung wieder zurückbilden (THOMAS et al., 2008 b). Diese makrophageninduzierten osteoklastischen Knochenresorptionsprozesse werden meist durch entzündliche Reaktionen des periprothetischen Gewebes auf Korrosionspartikel ausgelöst (SCHUH et al., 2004) und somit mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Implantatwerkstoffen in Verbindung gebracht (EVANS, 1974; SCHUH et al., 2004).

2.4 Kontaktallergien – Immunologische Grundlagen

Nach dem Einbringen von Implantatmaterialien setzt eine unterschiedlich stark ausgeprägte Entzündungsreaktion ein, die durch das Operationstrauma selbst und die Interaktion zwischen Implantatlager und Metall ausgelöst wird (THOMAS 2003).

Intensität und Verlauf der Immunantwort des Organismus hängen von der Reaktionsbereitschaft des Patienten, der Freisetzung von Metallionen sowie Art und Ausmaß der Korrosionspartikel bei gelenkbildenden Implantaten ab (THOMAS et al., 2001). Wenn bereits eine Überempfindlichkeit gegenüber Implantatwerkstoffen (Metalle und/oder Knochenzementkomponenten) besteht oder wenn sich eine spezifische Sensibilisierung von Lymphozyten im periimplantären Gewebe ausbildet, können klinische Manifestationen einer Spättypallergie (Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell) auftreten (THOMAS et al., 2001). Dazu zählen Hautreaktionen wie Ekzeme, aber auch Wundheilungsstörungen, pseudolymphomartige Schwellungen und Implantatlockerung (KUBBA et al., 1981; GRANCHI et al., 2006; EBEN et al., 2009).

Kontaktallergien werden durch eine direkte Schädigung der Haut oder eine hypererge Antwort des Immunsystems auf die spezifische Erkennung eines Allergens hervorgerufen (BRASCH et al., 2007). Kontaktallergene sind Moleküle (Haptene), die zunächst an ein Peptid oder Protein gebunden werden müssen, damit sie immunologisch weiter prozessiert werden können (STRAFF und SCHNUCH, 2006). Bei Kontaktallergenen kommt es im Unterschied zu anderen Allergenen zu so genannten verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen (delayed type hypersensitivity reactions), die durch antigenspezifische Effektor-T-Zellen vermittelt werden (STRAFF und SCHNUCH, 2006). Der Auslösephase geht eine initiale Sensibilisierungsphase voraus, in der der erste Kontakt des Immunsystems mit dem Antigen stattfindet (THOMAS, 2003). In dieser Induktionsphase kommt es zu einer Aufnahme des Antigens durch antigenpräsentierende Zellen (z.B. Langerhans-Zellen) und anschließender Wanderung in die regionären Lymphknoten, in denen dann der Erstkontakt mit den T-Zellen erfolgt (STRAFF und SCHNUCH, 2006). Bei einem weiteren Antigenkontakt kann eine Spättypreaktion (Typ-IV-Reaktion) einsetzen (THOMAS, 2003).

Bei einigen Patienten mit Endoprothesenlockerung wurden periimplantäre lymphozytäre Infiltrate mit Charakteristika von Spättypüberempfindlichkeitsreaktionen beschrieben (WILLERT et al., 2000). Trotzdem ist die Interpretation dieser Infiltrate als Zeichen einer spezifischen Immunantwort bisher nur bei Vorliegen weiterer Befunde (z.B. klinisches Bild und Epikutantestreaktion) möglich (THOMAS, 2003).

Eine Kontaktallergie ist unheilbar, denn auch nach Abheilung eines Kontaktekzems bzw. bei Beschwerdefreiheit bleibt die Sensibilisierung selbst bestehen, so dass der

Patient das Allergen/die Allergene meiden muss, um keine Überempfindlichkeitsreaktion auszulösen (OPPEL und SCHNUCH, 2006).

2.5 Diagnostik bei Implantatwerkstoffallergien

2.5.1 Allergologische Anamnese

Bereits präoperativ sollte in den Kliniken für Orthopädie eine ausführliche Patienten-anamnese durchgeführt werden (WATERMAN und SCHRIK, 1985). Es wird nach Metall- und Medikamentenunverträglichkeiten und sonstigen potenziellen Allergien gefragt (THOMAS et al., 2008 b). Einige Patienten verfügen schon über einen Allergiepass mit Ergebnissen bereits durchgeführter Allergietests, so dass bei nachgewiesenen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Metallen, Acrylaten oder Antibiotika (z.B. Gentamicin) alternative Werkstoffe (BADER et al., 2008) eingesetzt werden können bzw. zementfrei operiert werden kann (KAPLAN et al., 2002), um das Risiko einer allergischen Reaktion nach Implantation einer Endoprothese zu minimieren (PELLENGAHR et al., 2003).

Kommt es nach Einsetzen einer Totalendoprothese zu Beschwerden wie lokale oder generalisierte Ekzeme, Urtikariaschübe, persistierende Schmerzen, Schwellung, Rötung, rezidivierende Ergüsse oder sogar zu Implantatlockerung, dann ist eine Unverträglichkeit gegenüber den verwendeten Implantatmaterialien oder Knochenzementkomponenten eine wichtige Differentialdiagnose (BADER et al., 2006; DIETRICH et al., 2008).

Die weitere allergologische Diagnostik besteht primär aus einer ausführlichen allergologischen Anamnese (KAPLAN et al., 2002). Erfragt werden die aktuellen Beschwerden und mögliche Komplikationen bei früheren Eingriffen, eine mögliche Unverträglichkeit von Dentalmaterialien, die einen Hinweis auf eine Kontaktallergie gegen Acrylate und Benzoylperoxid gibt und eine kutane Metallüberempfindlichkeit (THOMAS et al. 2008 b). Das Vorliegen einer atopischen Diathese (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und/oder atopisches Ekzem) ist ein weiteres Kriterium (THOMAS et al., 2008b).

Soweit im Implantatpass vermerkt oder eine Epikrise vorliegt, werden Angaben zum Implantatmodell und Legierung, Beschichtung und Zementtyp im Anamnesebogen

dokumentiert (EBEN et al., 2009), so dass nach einem Allergietest eine mögliche Kausalität hergestellt werden kann.

An der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München wurde für die Erfassung der in der allergologischen Anamnese erhobenen Daten ein Implantatallergieregister eingerichtet. Die Erhebung der Daten erfolgt nach einem speziell dafür erstellten Fragebogen (siehe Anlage 1), der zusätzliche Angaben zu bereits durchgeführten Untersuchungen, wie z.B. Histologie und radiologische Diagnostik enthält (EBEN et al., 2009).

2.5.2 Epikutantestung

Der Epikutantest ist das einzige für die Routinediagnostik geeignete und validierte Testverfahren zum Nachweis von Kontaktallergien (BREHLER und MERK, 2005; SCHNUCH et al., 2008). OPPEL und SCHNUCH (2006) und BRASCH et al. (2007) berichten, dass die 1-Jahresprävalenz für allergische Kontaktekzeme etwa 7% beträgt und 15 bis 20% gegen eines der häufigen Allergene sensibilisiert sind. In Abhängigkeit von der Testmethode und dem Allergen beträgt die synchrone Reproduzierbarkeit 60 bis 90% (SCHNUCH et al., 2008; KLEINHANS, 2007).

Für die einheitliche Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen haben die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Leitlinien herausgegeben, die 2008 im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Band 6, S. 770-775) veröffentlicht wurden. Diese erstmalig am 14. November 1998 erstellten Leitlinien werden einer regelmäßigen Revision unterzogen. Sie tragen empfehlenden Charakter und sollen ermöglichen, dass die Durchführung des Epikutantests nach einheitlichen Kriterien erfolgt, die Qualität verbessert wird und die Epikutantestergebnisse einer vergleichenden Überprüfung zugänglich gemacht werden können (SCHNUCH et al., 2008).

Besteht der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Implantatwerkstoffen, wird die Durchführung eines Epikutantests empfohlen, der die Standardreihe (enthält Nickel-, Chrom- und Kobaltpräparationen), eine erweiterte Metallreihe (Mangan-, Molybdän-, Vanadium- und Titanpräparationen) und die Knochenzementreihe (Acrylate und Additiva wie Benzoylperoxid, Gentamicin und Hydrochinon)

umfasst (THOMAS und THOMSEN, 2008; THOMAS et al., 2008 b). Es sollte eine Reaktionsablesung nach Abnahme der Testpflaster und 72 (oder 96) Stunden nach Anlegen des Tests erfolgen (SCHNUCH et al., 2008).

TODD et al. (1996) kamen in ihrer Studie zu der Erkenntnis, dass am Tag 4 bei einer alleinigen Ablesung weniger falsch-negative Ergebnisse als bei der einzigen Ablesung am Tag 3 gezeigt wurden. Gegebenenfalls werden deshalb auch Spät-ablesungen nach 7 Tagen empfohlen, da Allergene wie Gentamicin (GEIER et al., 2008) und die Metalle verzögerte Reaktionen im Epikutantest auslösen können (GEIER et al., 1999; JONKER und BRUYNZEEL, 2000; Reed et al., 2008). Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sollten ausschließlich mit der Testmethode Vertraute die Reaktionen interpretieren und eventuell als Kontaktallergie einstufen (THOMAS und THOMSEN, 2008).

Aus der Epikutantest-Standardreihe stehen Nickel-, Kobalt- und Chromsalze als zuverlässige Präparationen für die Testung zur Verfügung (Nickelsulfat 5% Vas., Kobaltchlorid 1% Vas. und Kaliumdichromat 0,5% Vas.) (GEIER et al., 2008). Nickel, Kobalt und Chrom gehören zu den häufigsten Kontaktallergenen (WORM et al., 2005). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer atopischen Diathese geboten, da es hier zu falsch positiven Reaktionen kommen kann (MÖLLER, 1990).

Benzoylperoxid (BPO 1% Vas.) ist eine problematische Testsubstanz, da sie ein starkes irritatives Potenzial aufweist (HAUSTEIN et al., 1985; GEIER et al., 2008). Die Autoren berichten über einzelne Fallberichte von Kontaktallergien gegenüber BPO bei Zahntechnikern, Ulcus cruris-Patienten und Patienten, die entsprechende Aknetherapeutika erhielten. Bei ca. 9% aller mit BPO 1% Vas. epikutan getesteten Personen handelt es sich nach GEIER et al. (2008) um nahezu ausschließlich falsch positive, somit irritative Reaktionen. Da BPO nach Aushärtung des Knochenzements zu etwa 99% umgesetzt ist und es bei Kontakt mit Blut oder Serum innerhalb von Sekunden zu Benzoesäure und Sauerstoff zerfällt, ist es relativ unwahrscheinlich, dass BPO eine länger anhaltende Unverträglichkeitsreaktion verursacht (TREUDLER und SIMON, 2007). Trotzdem berichteten JÄGER und BALDA (1979) und EDWARDS und GARDINER (2007) in Kasuistiken über Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber BPO nach Implantation einer zementierten Totalendoprothese.

Aus der Knochenzementreihe werden außerdem Acrylate, Gentamicin, Hydrochinon, N,N-Dimethyl-p-toluidin und Kupfer(II)-sulfat getestet. Klinisch relevante Sensibilisierungen gegen Gentamicin sind möglich, da dieses Antibiotikum über einen

längeren Zeitraum aus dem Knochenzement freigesetzt wird (LINDBERG et al., 1991; GEIER et al., 2008; HAEBERLE und WITTNER, 2009).

Im Gegensatz zum BPO handelt es sich bei den Acrylaten unstrittig um Allergene, denn die Testsubstanzen 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) 1% Vas. und Methylmethacrylat (MMA) 2% Vas. sind zuverlässige Indikatoren für eine Sensibilisierung (GEIER et al., 2008). Bereits 1941 wurde über ein Kontaktekzem nach MMA-Exposition berichtet (STEVENSON, 1941). Auch hier gibt es Studien, die belegen, dass gehäuft Zahntechniker eine Allergie auf MMA aufweisen (GEBHARDT und GEIER, 1996; RICHTER, 1996). RICHTER-HINTZ et al. (2004) publizierten einen Fallbericht mit multiplen Beschwerden, wie Schmerz, Schwellung, Ekzem und aseptischer Lockerung nach Implantation einer zementierten Endoprothese und nachgewiesener Sensibilisierung gegenüber MMA.

Für Mangan, Molybdän, Titan oder Vanadium gibt es keine geprüften, zuverlässigen Testpräparationen für den Epikutantest zum Nachweis einer Kontaktallergie, so dass im Epikutantest die Gefahr falsch negativer und – seltener – falsch positiver Reaktionen besteht (GEIER et al., 2008).

Ob die Häufigkeit von positiven Hautreaktionen gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten nach der Implantation von Endoprothesen steigt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. GRANCHI et al. (2008) stellten in ihrer Studie eine deutlich höhere Sensibilisierungshäufigkeit bei Patienten mit einer Knieendoprothese im Vergleich zur Normalbevölkerung fest. Auch DEUTMAN et al. (1977) und SWIONTKOWSKI et al. (2001) kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten nach einem Gelenkersatz häufiger im Epikutantest positiv gegenüber Metallen reagierten als vor dem Eingriff. DUCHNA et al. (1998) und RAU et al. (2008) konnten in ihren Untersuchungen diese Aussagen nicht bestätigen.

Nicht immer verlaufen kontaktallergische Reaktionen an Haut und periimplantärem Gewebe parallel (THOMAS, 2003). Das Potenzial der Metalle bei offenem Hautkontakt im Allergietest (bei dem Langerhans-Zellen der Epidermis hauptsächlich für eine allergische Reaktion verantwortlich sind) unterscheidet sich von der geschlossenen, periprothetischen In-vivo-Situation (HEISEL et al., 2008). Trotzdem lässt der Epikutantest entsprechend allergische Personen erkennen (THOMAS et al., 2008 b). Auch muss bei einer histologisch nachgewiesenen periimplantären Überempfindlichkeitsreaktion mit einer fehlenden Epikutantestreaktion gerechnet werden (THOMAS, 2003).

2.5.3 Präoperative Epikutantestung

THOMAS et al. (2008 b) empfehlen, dass eine präoperative Epikutantestung ausschließlich dann erfolgen sollte, wenn der Patient in der ausführlichen allergologischen Anamnese Angaben zu einer kutanen Metallunverträglichkeit gemacht hat oder eine Überempfindlichkeit gegenüber Dentalkunststoffen bekannt ist. Die Autoren raten außerdem zu einer Allergiediagnostik, wenn Unverträglichkeiten von Osteosynthese-/Implantatmaterialien in der Vergangenheit vom Patienten angegeben werden. Besonders bei jüngeren Patienten muss darauf geachtet werden, weil hier die Sensibilisierungsquoten für Metalle noch höher ausfallen als bei älteren Personen (z.B. Nickelallergie bei Frauen <40 Jahren 32,5%, >40 Jahren 13,2%) (SCHNUCH et al., 2004; RAU et al., 2008).

Bei einem Verdacht auf eine Sensibilisierung gegenüber Metallen und/oder Dentalkunststoffen sollte ein Epikutantest unter Einschluss der Implantatmetallreihe und Knochenzementkomponenten durchgeführt werden (NATER et al., 1976; HADDAD et al., 1996; KAPLAN et al., 2002). Ist beim Patienten eine Hautreaktion auf Nickel, Kobalt, Chrom oder auf eine Knochenzementsubstanz zu dokumentieren, muss die klinische Relevanz geprüft werden (GEIER et al., 2008; THOMAS et al., 2008 b). Bei diesen Patienten sollten Implantatwerkstoffe gewählt werden, die keine potenziell Allergie auslösenden Substanzen enthalten (LYELL, 1979; BADER et al., 2008).

Ein „prophetischer“ Test vor Prothesenimplantation ist aber nicht empfehlenswert (JÄGER und BALDA, 1979; WATERMAN und SCHRIK 1985; THOMAS et al. 2008 b), da eine Sensibilisierung durch den Epikutantest selbst nicht auszuschließen ist (RAPAPORT, 1980; BREHLER und MERK, 2005). Im Einzelfall sollte eine prophylaktische Testung für „Hochrisikopatienten“ (z.B. Zahntechniker) diskutiert werden (RICHTER-HINTZ et al., 2004).

2.5.4 Ergänzende diagnostische Verfahren

2.5.4.1 Histologische Diagnostik

Die histologische Untersuchung dient zur weiteren Abklärung von persistierenden oder frühzeitig nach Endoprothesenimplantation auftretenden Beschwerden

(WILLERT et al., 2005). Zu diesem Gebiet fehlen jedoch große epidemiologische Untersuchungen, so dass es schwierig ist, die in kleinen Serien von Revisionspräparaten von Metall-Metall-Gleitpaarungen histologisch gesicherte periimplantäre lymphozytäre Überreaktion zu bewerten (THOMAS et al., 2008 b). Bei Patienten mit revidierter Metall-Metall-Gleitpaarung und periimplantär lymphozytärer Entzündungsreaktion konnte aber eine hohe Koinzidenz von kutaner Kontaktallergie und metallassoziierter T-Zell-Hyperreaktivität in vitro gesehen werden (THOMAS et al., 2009).

Eine genaue Definition für histologische Reaktionsmuster, die bei einer Implantatallergie zu vermuten sind, gibt es noch nicht (THOMAS und THOMSEN, 2008). WILLERT et al. (2005) und BAUR et al. (2005) beschrieben aber ein Zusammenreffen von perivaskulär aggregierten T- und B-Lymphozyten und Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten, einer Fibrinexsudation, feinkörnigen Einschlüssen im Plasma von Makrophagen, „high endothelial venules“, Nekrosen, teilweise Lockerungen und vereinzelt Metallpartikeln.

BAUR et al. (2005) dokumentieren in ihren Untersuchungen eine ausgeprägte riesenzellige Fremdkörperreaktion, während WILLERT et al. (2005) lediglich eine milde Riesenzell-Fremdkörperantwort in ihrer Studie beschrieben haben. Dennoch ist es für die Autoren unklar, ob sich die in den Untersuchungen gefundenen Hinweise für eine Hypersensitivitätsreaktion aufgrund von Abriebpartikeln der Gleitpaarung entwickelt haben oder ob die Veränderungen aufgrund einer vorbestehenden Metallallergie entstanden sind. In weiteren histologischen Studien von Metall-Polyethylen- und Metall-Keramik-Gleitpaarungen konnte dieses Reaktionsmuster nicht beschrieben werden (MORAWIETZ et al., 2006).

Ob eine Implantatallergie vorliegt, lässt sich erst in Zusammenschau mehrerer Befunde, unter anderem Anamnese, klinischer Befund und Epikutantestreaktion, feststellen (THOMAS und THOMSEN, 2008). Die histologische Untersuchung liefert wertvolle Zusatzinformationen, da periprothetische Überempfindlichkeitsreaktionen auch ohne begleitende epikutane Testreaktion auftreten können (THOMAS, 2003; BAUR et al., 2005; RAU et al., 2008). THOMAS (2003) vermutet, dass kutane und periimplantäre Spättypüberempfindlichkeitsreaktionen nur teilweise parallel auftreten, so dass eine periimplantäre allergische Reaktion trotz fehlender Epikutantestreaktion möglich scheint.

Aufgrund dieser Ergebnisse müssen weiterführende Langzeitstudien und histopathologische Untersuchungen erfolgen, um die Bedeutung von Hypersensitivitätsreaktionen auf Implantatwerkstoffe zu klären (BAUR et al., 2005).

2.6 Alternative Werkstoffe für Patienten mit Metallallergie

Im Gegensatz zu Hüftendoprothesen ist in der Knieendoprothetik die Auswahl der Werkstoffe sehr eingeschränkt (AGNESKIRCHNER und LOBENHOFFER, 2004), so dass die femorale und tibiale Komponente in der Regel aus metallischen Legierungen, die Kobalt, Chrom und Nickel enthalten, besteht (BADER et al., 2008). Diese Substanzen sind als klassische Kontaktallergene bekannt (GOH, 1986; MERRIT und BROWN, 1981) und können implantatassoziierte Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (REICH et al, 2010).

Beim Vorliegen einer Allergie gegenüber metallischen Implantatbestandteilen sollten für die Primärimplantation bzw. Revision mehrere Lösungsmöglichkeiten eruiert werden (BADER et al. 2008). Die Autoren ziehen unter anderem den Einsatz von Implantatwerkstoffen ohne metallische Komponente (z.B. Keramik) in Betracht. Weitere Alternativen sind die Verwendung von metallischen Materialien, die bislang nahezu keine Unverträglichkeitsreaktion ausgelöst haben (z.B. Titan- oder ZrNb-Legierungen) und die Verwendung sensitiver metallischer Werkstoffe mit geeigneter Beschichtung (z.B. mit TiN). MUNRO-ASHMAN und MILLER (1975) und SCHUH et al. (2005) empfehlen ebenfalls die Verwendung von Titanimplantaten oder Titanlegierungen bei Patienten mit Nickel-, Kobalt- oder Chromallergie aufgrund der fehlenden Sensibilisierung und der höheren Korrosionsresistenz.

In einer Untersuchung zum Allergiepotezial von Implantatwerkstoffen auf Titanbasis fanden SCHUH et al. (2005) in allen untersuchten Proben Spuren von Nickel. Diese niedrigen Gehalte an Nickel könnten bei Patienten mit Nickelallergie bereits eine allergische Reaktion auslösen (MÖLLER, 1990). Diese Überempfindlichkeitsreaktion ist dann aber nicht dem Titan oder der Titanlegierung zuzuschreiben, sondern der Nickelverunreinigung (SCHUH et al., 2005).

Unverträglichkeitsreaktionen gegen Titanwerkstoffe wurden aber durchaus schon in der Literatur beschrieben. THOMAS et al. (2006 a) berichten über einen Patienten mit lokalisiertem Ekzem nach Osteosynthese mit Titanwerkstoffen. Nachdem der

Epikutantest keine Reaktion auf Titan zeigte, konnte aber im Lymphozytentransformationstest eine T-Zell-Proliferation in vitro gesehen werden. Nachdem das Titanmaterial entfernt wurde, klang das Ekzem rasch wieder ab.

In der Klinik für Orthopädie an der Universität Rostock werden bei Patienten mit Metallallergie bei Primärimplantationen und Revisionen zum größten Teil Ti(Nb)N-beschichtete Knieimplantate eingesetzt, die aus einer Kobalt-Chrom- oder Titanlegierung bestehen (BADER et al., 2008).

Bei einer nachgewiesenen Allergie gegenüber Knochenzementkomponenten sollte die Verwendung eines Zements ohne jene Substanzen erfolgen oder auf zementfreie Endoprothetik zurückgegriffen werden (KAPLAN et al., 2002; TREUDLER und SIMON, 2007; THOMAS et al., 2008 a).

HADDAD et al. (1995) und EDWARDS und GARDINER (2007) publizierten Kasuistiken von Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Knochenzementbestandteilen, die vermutlich persistierenden Schmerz, Schwellung und Endoprothesenlockerung ausgelöst haben. In beiden Fällen sind die Beschwerden nach Revision mit Zemententfernung und zementfreier Reimplantation rasch rückläufig gewesen.

3 Material und Methoden

3.1 Ermittlung der allergologischen Daten

Gegenstand der Betrachtung sind 138 Patienten, die in der Zeit vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2009 mit Verdacht auf eine Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Implantatwerkstoffen (Metalle und/oder Knochenzementkomponenten) zur Epikutantestung an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesen wurden. Von diesen 138 Patienten wurden 125 Patienten postoperativ und 13 Patienten präoperativ im Epikutantest getestet. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs beträgt $66,56 \pm 9,24$ Jahre (Minimum: 34 Jahre; Maximum 83 Jahre). Die Grundgesamtheit der 138 Patienten besteht aus 96 weiblichen Personen mit einem Durchschnittsalter von $67,2 \pm 9,61$ Jahren (Minimum: 34 Jahre; Maximum: 83 Jahre) und 42 männlichen Personen mit einem Durchschnittsalter von $65,12 \pm 8,3$ Jahren (Minimum: 45 Jahre; Maximum: 79 Jahre). Die Epikutantestung wird nach den von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) herausgegebenen Leitlinien durchgeführt (veröffentlicht 2008 im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Band 6, S.770-775)). Im Rahmen der Allergiediagnostik mittels Epikutantest kamen folgende Testreihen zum Einsatz:

- DKG Standardreihe,
- DKG Dentalmetalle
- DKG Kunstharze/Kleber
- DKG Zahntechniker-Hauptreihe
- Titan
- Ergänzung Kunststoffe

Die Testreaktionen wurden mindestens dreimal abgelesen. Eine erste Ablesung erfolgte beim Entfernen der Testpflaster nach 24 bzw. 48 Stunden. Weitere Ablesungen wurden nach 72 und 96 Stunden durchgeführt. In einzelnen Fällen erfolgten außerdem Spätablesungen nach 144 bzw. 168 Stunden. Die Beurteilung des Testergebnisses erfolgte nach den Kriterien der Deutschen Kontaktallergie-

gruppe (DKG). Die Testreaktionen wurden nach jeder Ablesung in einem Testprotokoll dokumentiert, elektronisch gespeichert und halbjährlich der Zentrale des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken in Göttingen übermittelt.

In der retrospektiven Studie zur Analyse der Sensibilisierungshäufigkeiten wurden die in Metalllegierungen und im Knochenzement enthaltenen Allergene einer besonderen Betrachtung unterzogen. Bei den Allergenen in Metalllegierungen handelt es sich um Nickel (II)-sulfat, Kobalt (II)-chlorid, Kaliumdichromat und Titan-IV-oxid. Als Allergene im Knochenzement wurden Gentamicin, Benzoylperoxid, Methylmethacrylat, 2-Hydroxy-Ethyl-Methacrylat (HEMA), Hydrochinon sowie Kupfer (II)-sulfat in die Analyse einbezogen. Das Allergen Vanadiumpentoxid, das im Zusammenhang mit Titanlegierungen zu Sensibilisierungen führen kann, wurde erst ab 2008 im Epikutantest berücksichtigt. Da es für Mangan und Molybdän keine geprüften, zuverlässigen Testpräparationen für den Epikutantest zum Nachweis einer Kontaktallergie gibt, wurde auf diese Allergene nicht getestet.

Eine Übersicht der in dieser Studie betrachteten Allergene enthält die nachfolgende Tabelle 2.

Tab. 2: In der Studie berücksichtigte Allergene

Substanz	Konzentration	Vehikel
Nickel (II)-sulfat	5,0%	Vas
Kobalt (II)-chlorid	1,0%	Vas
Kaliumdichromat	0,5%	Vas
Titan-IV-oxid	0,1%	Vas
Kupfer (II)-sulfat	1,0%	Aqu
2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)	1,0%	Vas
Methylmethacrylat	2,0%	Vas
Benzoylperoxid	1,0%	Vas
Hydrochinon	0,1%	Vas
Gentamicinsulfat	20,0%	Vas
Vanadiumpentoxid	10,0%	Vas

Vas, Vaseline; Aqu, Wasser

Zur Ermittlung der Sensibilisierungshäufigkeiten im Patientenkollektiv wurden die Epikutantest-Protokolle der 138 Patienten gesichtet, die Testergebnisse für die vorgenannten Allergene ausgewertet und die Kontaktallergieraten berechnet.

Weiterhin wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Sensibilisierungshäufigkeit geprüft. Zudem wurde untersucht, ob es eine Abhängigkeit zwischen dem Durchschnittsalter der Testpersonen und dem jeweiligen Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) gibt.

Aus der Grundgesamtheit der 138 Patienten wurde für eine Teilgesamtheit von 78 Patienten, bei denen Endoprothesenmaterialien mit einer CoCrMo-Legierung implantiert wurden, die Sensibilisierungshäufigkeiten für Nickel (II)-sulfat, Kobalt (II)-chlorid und Kaliumdichromat ermittelt. In gleicher Weise wurde aus der Grundgesamtheit der 138 Patienten eine Teilgesamtheit von 76 Patienten gebildet, bei denen Knochenzement verwendet wurde. Auch für dieses selektierte Patientengut wurden die Kontaktallergieraten auf Gentamicin, Benzoylperoxid, Methylmethacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, Hydrochinon und Kupfer (II)-sulfat analysiert.

Im Rahmen der Analysen wurde auch geprüft, ob Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Testreaktion nach 72 (D3) bzw. 96 (D4) Stunden festzustellen sind und die Kontaktallergierate möglicherweise durch falsch-negative Ergebnisse beeinflusst wird.

Außerdem wurde die durchschnittliche Zeit zwischen dem Datum der Endoprothesenimplantation und dem Epikutantestdatum in Abhängigkeit vom Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) und vom Geschlecht untersucht.

3.2 Ermittlung von Vergleichsdaten für Sensibilisierungshäufigkeiten

Bei der Analyse handelt es sich um eine retrospektive Studie an einem selektierten Patientengut. Eine Kontrollgruppe zu dem in der Analyse betrachteten Patientenkollektiv kann nicht gebildet werden, weil in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock lediglich Patienten mit einem Verdacht auf Vorliegen einer Kontaktallergie gegenüber Implantatwerkstoffen gezielt mit den in Nummer 3.1.1 genannten Testreihen getestet wurden. Grundsätzlich wäre denkbar, eine definierte Patientengruppe ohne Verdacht auf eine Implantatwerkstoffallergie mit den in Nummer 3.1.1 aufgeführten Testreihen zu testen, jedoch muss aufgrund der

dabei bestehenden Sensibilisierungsgefahr beim Patienten davon abgesehen werden.

Hilfsweise wurden deshalb beim IVDK erfasste Daten zu Sensibilisierungshäufigkeiten als Vergleichsdaten herangezogen.

Bei den vom IVDK bereitgestellten Daten handelt es sich um Daten, die von beim IVDK angeschlossenen dermatologischen Kliniken und Zentren (Deutschland, Österreich und Schweiz) im Rahmen der Allergiediagnostik anfallen und in einem halbjährlichen Rhythmus an die Zentrale des IVDK übermittelt werden. Insoweit stammen auch die beim IVDK erfassten Daten von einem selektierten Patientengut.

3.3 Ermittlung der orthopädischen Daten

Von der Grundgesamtheit der 138 Patienten erhielten 99 Patienten in der Orthopädischen Universitätsklinik Rostock eine Knie- oder Hüftendoprothese. Dabei handelt es sich um 69 weibliche und 30 männliche Patienten.

Den Patientenakten wurden das Datum des operativen Eingriffs, Angaben zur Art der durchgeführten Endoprothesenimplantation (Knie- oder Hüftendoprothese), zu den verwendeten Endoprothesenmaterialien und Knochenzementtypen sowie zu den postoperativ aufgetretenen klinischen Beschwerden entnommen.

Sofern bei Patienten eine histologische, bakteriologische oder röntgenologische Untersuchung erfolgte, wurde auch diese erfasst.

Zur Feststellung des Anteils der von der Orthopädischen Universitätsklinik Rostock zum Epikutantest in die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesenen Patienten wurde die Zahl der in den Jahren 2005 bis 2009 insgesamt durchgeführten Knie- und Hüftendoprothesen ermittelt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob der Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) einen Einfluss auf postoperative Beschwerden hat.

Bei den 13 präoperativ im Epikutantest getesteten Patienten wurden die verwendeten Implantatwerkstoffe und der postoperative klinische Verlauf eruiert.

Für 13 revidierte Personen, die den sensibilisierten Patienten zuzuordnen waren, wurde der Beschwerdeverlauf nach Revision ermittelt.

Bei 65 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Orthopädischen Universitätsklinik Rostock wurden zwei verschiedene Endoprothesentypen verwendet, wobei 47

Patienten Prothese A (CoCrMo-Legierung) und 18 Patienten Prothese B (CoCrMo (Femur)+Titan (Tibia)) erhielten. Es wurde geprüft, ob der verwendete Prothesentyp einen Einfluss auf die Sensibilisierungshäufigkeit hat.

3.4 Kooperierende Einrichtungen

Diese retrospektive Studie wurde unterstützt von der

- Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock
Doberaner Straße 142
18057 Rostock

und

- dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)
IVDK-Zentrale
Institut an der Georg-August-Universität Göttingen
Universitäts-Hautklinik
von-Siebold-Str. 3
37075 Göttingen.

3.5 Statistische Auswertung

Die in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.3 beschriebenen Daten wurden in EXCEL (MS Office) für die deskriptive Analyse erfasst und komprimiert. Für die Auswertung der Untersuchungsdaten wurde auf die statistische Software SPSS 2008 (SPSS for Windows Version 16, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) zurückgegriffen. Die Datenanalyse erfolgte weitgehend hypothesengesteuert.

Bei der beschreibenden Statistik zur Charakterisierung des untersuchten Patientengutes wurden bei metrischen Merkmalen als statistische Kennwerte das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, der minimale und der maximale Wert der Stichprobe sowie das 95%-Konfidenzintervall ermittelt.

Die statistische Hypothesenprüfung zur Analyse von kategorischen und dichotomen Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Vor der Testung zweier unabhängiger, unverbundener Stichproben aus einer Datendatei im Chi-Quadrat-Test wurden die Werte in einer zweidimensionalen Häufigkeitstabelle dargestellt (Vierfeldertafel). In gleicher Weise wurden Merkmalskombinationen getestet, für die keine vollständige Datendatei, sondern nur einzelne komprimierte Verbundhäufigkeiten vorhanden waren. Da es sich bei den erstellten Kreuztabellen um Vierfeldertafeln handelt, führt das SPSS-Programm zusätzlich zum Chi-Quadrat-Test den exakten Test nach Fisher aus.

Für zwei unabhängige Merkmale, die hinsichtlich ihrer Mittelwerte verglichen werden konnten, kam der T-Test zur Anwendung. Der T-Test setzt voraus, dass die Werte der Stichproben normalverteilt sind. Diese Voraussetzung war vor Anwendung des T-Testes zu prüfen. Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels explorativer Datenanalyse in SPSS mittels Boxplot. Im Boxplot-Diagramm konnte gezeigt werden, dass in einem Fall (Ermittlung des Unterschiedes zwischen Patientenstatus und durchschnittlichem Zeitabstand zwischen Datum der Implantation und Testung) keine Normalverteilung vorlag. Hier kam der U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung. Als signifikant wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$ bewertet. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ wurde von einem sehr signifikanten Unterschied zwischen zwei Merkmalen ausgegangen.

Zum Vergleich von Sensibilisierungshäufigkeiten verschiedener Grundgesamtheiten wurden zu den Werten der relativen Häufigkeiten die 95%-Konfidenzintervalle ($\alpha = 0,05$; $f = n-1$; $1-\alpha/2 = 0,975$) nach folgender Formel berechnet:

$$KI_o(\alpha) / KI_u(\alpha) = \frac{x + \frac{u^2}{2} \pm \sqrt{\left(x + \frac{u^2}{2}\right)^2 - \frac{x^2}{n}(n + u^2)}}{n + u^2}$$

für: $\alpha = 0,05$; $u_{1-\alpha/2} = 1,96$

$$u^2 = 3,8416$$

n = Anzahl der Testpatienten

x = Anzahl der im Epikutantest positiven Patienten

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) liegt dann vor, wenn sich die 95%-Konfidenzintervalle nicht überlappen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der allergologischen Analysen

4.1.1 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Zur Verdeutlichung der Altersverteilung des Patientenkollektivs wurden in Tabelle 3 die insgesamt 138 im Epikutantest getesteten Patienten in fünf Altersstufen, beginnend von 34 bis 50 Jahren und dann jeweils in Dekaden bis zum 90. Lebensjahr, eingeteilt. Weiterhin erfolgte eine Unterteilung nach dem Geschlecht der Patienten. Dabei wird deutlich, dass die meisten Patienten in den Altersstufen 61 bis 70 Jahre und 71 bis 80 Jahre zur Testung kamen. Bei der Differenzierung des Patientenguts nach dem Geschlecht zeigt sich, dass dabei mehr als zwei Drittel (69,6%) der getesteten Patienten weiblich und nur ein knappes Drittel (30,4%) männlich sind.

Tab. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs differenziert nach dem Geschlecht

Geschlecht	Altersverteilung					gesamt	%
	34-50	51-60	61-70	71-80	81-90		
weiblich	6	20	32	33	5	96	69,6
männlich	2	8	21	11	0	42	30,4
gesamt	8	28	53	44	5	138	100

Abbildung 1 macht die Verteilung des Patientenguts nach dem Alter und dem Geschlecht grafisch deutlich.

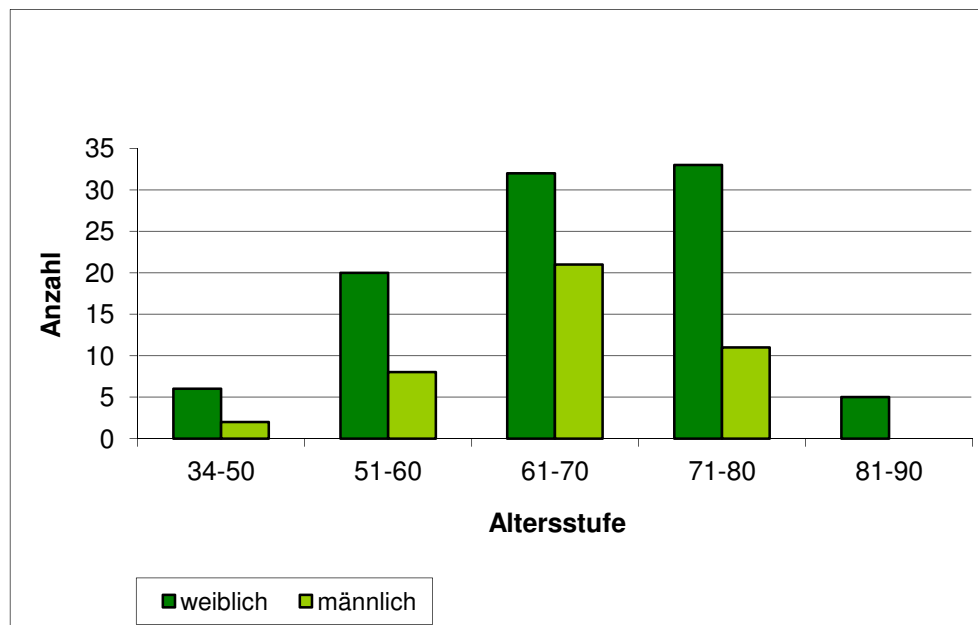


Abb. 1: Altersverteilung des Patientenguts differenziert nach dem Geschlecht

4.1.2 Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten

4.1.2.1 Kontaktallergieraten bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 138 Patienten

Die Ermittlung der Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen im Epikutantest bei den 138 getesteten Patienten ergab die in Tabelle 4 enthaltenen Ergebnisse. Insgesamt zeigten 32 der 138 Patienten (23,2%) im Epikutantest eine Reaktion gegen ein oder mehrere Metalle. Die häufigsten Reaktionen wurden gegen Kobalt(II)-chlorid (11,6%), Nickel(II)-sulfat (10,9%) und Kaliumdichromat (5,1%) festgestellt. Sechs Patienten (4,3%) reagierten gleichzeitig gegen mehrere Metalle.

Tab. 4: Kontaktallergieraten gegenüber Metallen (n=138 Patienten)

Metalle	Reaktionen¹	%
Nickel(II)-sulfat	15	10,9
Kobalt(II)-chlorid	16	11,6
Kaliumdichromat	7	5,1
Vanadiumpentoxid	1	0,7
Titan	0	0
Mangan	0	0
Molybdän	n. t.	-
Reaktion gegen mehrere Metalle	6	4,3
Metalle insgesamt	32	23,2

¹ Teilweise mehrere Reaktionen pro Patient

n.t. nicht getestet

Die Ermittlung der Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Knochenzementkomponenten im Epikutantest bei den 138 getesteten Patienten ergaben die in Tabelle 5 enthaltenen Ergebnisse. Kontaktallergien gegen eine oder mehrere Knochenzementkomponenten fanden sich bei 29 von 138 Patienten (21,0%). Die meisten Reaktionen traten gegenüber Benzoylperoxid (15,2%), Gentamicin (7,2%) und Hydrochinon sowie 2-Hydroxyethylmethacrylat (jeweils 1,4%) auf.

Fünf Patienten (3,6%) reagierten gleichzeitig auf mehrere Knochenzementkomponenten. Gleichzeitige Reaktionen gegen Metalle und Knochenzementkomponenten wiesen 11 der 138 Patienten (8,0%) auf.

Tab. 5: Kontaktallergieraten gegenüber Knochenzementkomponenten (KZ-Komponenten) (n= 138 Patienten)

Knochenzementkomponenten	Reaktionen¹	%
Benzoylperoxid	21	15,2
Gentamicin	10	7,2
Hydrochinon	2	1,4
2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)	2	1,4
Methylmethacrylat	0	0

Kupfer(II)-sulfat	1	0,7
NN-Dimethyl-p-Toluidin	n. t.	-
Reaktionen gegen mehrere KZ-Komponenten	6	4,3
KZ-Komponenten insgesamt	29	21,0
Reaktion gegen Metalle und KZ-Komponenten	11	8,0

¹ Teilweise mehrere Reaktionen pro Patient

n.t. nicht getestet

4.1.2.2 Kontaktallergieraten bezogen auf die Teilgesamtheiten der Patienten mit CoCrMo-Implantaten und zementierten Endoprothesen

Zur Ermittlung der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen konnte aus dem Patientenkollektiv der 138 Patienten eine Teilgesamtheit von 78 Patienten gebildet werden, bei denen nachweislich ein CoCrMo-Implantat verwendet wurde. Tabelle 6 kann entnommen werden, dass bezogen auf diese Teilgesamtheit insgesamt 19 Patienten (24,4%) auf ein oder mehrere Metalle reagierten. Lediglich drei Patienten wiesen Reaktionen auf mehrere Metalle auf. Jeweils 8 Patienten (10,3%) zeigten dabei Reaktionen auf Nickel(II)-sulfat und Kobalt(II)-chlorid. Auf Kaliumdichromat reagierten 6 Patienten (7,7%).

Tab. 6: Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen bei n=78 Patienten mit CoCrMo-Implantaten

Allergen	Häufigkeit (n=78)	%
Nickel (II)-sulfat	8	10,3
Kobalt (II)-chlorid	8	10,3
Kaliumdichromat	6	7,7
Reaktionen gegen mehrere Metalle	3	3,8
Metalle insgesamt	19	24,4

Ebenso wurde zur Ermittlung der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Knochenzementkomponenten aus dem Patientenkollektiv der 138 Patienten eine Teilgesamtheit von 76 Patienten gebildet, die nachweislich eine zementierte Endoprothese erhalten haben. Tabelle 7 zeigt hierzu, dass bezogen auf diese Teilgesamtheit insgesamt 16 Patienten (21,0%) auf eine oder mehrere Knochenzementkomponenten reagiert haben. Die meisten positiven Testergebnisse konnten mit 14,5% bei Benzoylperoxid und 5,3% bei Gentamicin nachgewiesen werden.

Tab. 7: Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Knochenzementkomponenten bei n=76 Patienten mit zementierten Endoprothesen

Allergen	Häufigkeit (n=76)	%
Benzoylperoxid	11	14,5
Gentamicin	4	5,3
Hydrochinon	1	1,3
2-Hydroxyethylmethacrylat	1	1,3
Methylmethacrylat	0	0
Kupfer (II)-sulfat	0	0
KZ-Komponenten insgesamt	16	21,0

4.1.2.3 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Sensibilisierungshäufigkeit

Zur Prüfung des Einflusses des Alters auf die Sensibilisierungshäufigkeit wurde das Patientengut in zwei Altersgruppen unterteilt. Die Altersgruppe I umfasst die Patienten mit einem Alter von 34 bis 65 Jahren (n=50) und die Altersgruppe II alle Patienten im Alter von 66 bis 83 Jahren (n=88). In der Altersgruppe I wiesen 15 Patienten (30%) eine positive und 35 Patienten (70%) eine negative Reaktion im Epikutantest auf. Hingegen reagierten in der Altersgruppe II 36 Patienten (40,9%) positiv und 52 Patienten (59,1%) negativ.

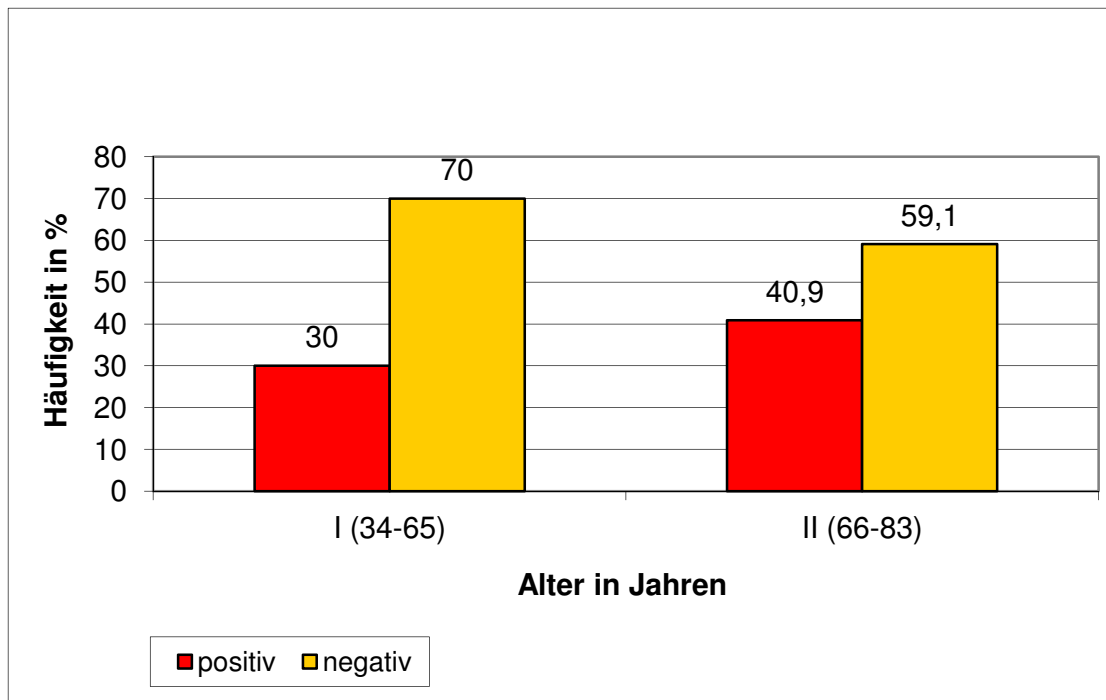


Abb. 2: Sensibilisierungshäufigkeiten nach Alter bei n=50 (I) bzw. n=88 (II) Patienten

Obleich in der Altersgruppe II um 10,9% höhere Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten auftraten, konnte beim Vergleich beider Gruppen im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,271$) ermittelt werden.

In Abbildung 3 werden die Sensibilisierungshäufigkeiten für Metalle und Knochenzementkomponenten innerhalb der beiden Altersgruppen dargestellt. Im Vergleich zur Altersgruppe I zeigt sich in der Altersgruppe II eine um 14,4% höhere Allergierate gegenüber Metallen. Obleich im Chi-Quadrat-Test mit $p=0,061$ noch keine Signifikanz ermittelt werden konnte, gibt dieser Wert jedoch den tendenziellen Anstieg an. Bei den Knochenzementkomponenten hingegen wird mit 26 bzw. 19,3% ein umgekehrter Trend deutlich. Im Chi-Quadrat-Test liegt jedoch mit $p=0,395$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen vor.

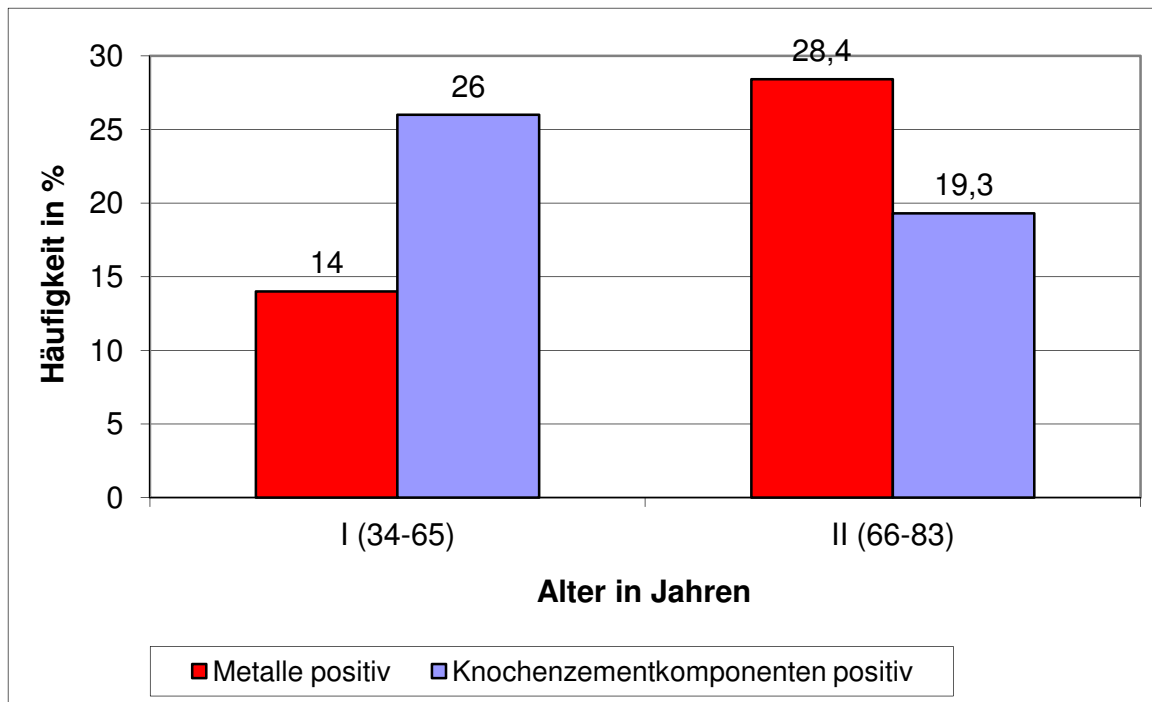


Abb. 3: Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen und Knochenzementkomponenten nach Alter bei n=50 (I) bzw. n=88 (II) Patienten

Abbildung 4 lässt erkennen, dass im Epikutantest von den 138 getesteten Patienten 51 (37%) eine oder mehrere positive Reaktionen und 87 (63%) eine negative Reaktion gezeigt haben. Die 51 Allergiepatienten setzen sich aus 40 Frauen und 11 Männern zusammen. Das entspricht bezogen auf die absolute Häufigkeit der Allergiepatienten von 51 einer relativen Häufigkeit von 78,4 bzw. 21,6%. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von n=138 reagierten 29% der weiblichen und 8% der männlichen Patienten im Epikutantest gegen ein oder mehrere Allergene positiv.

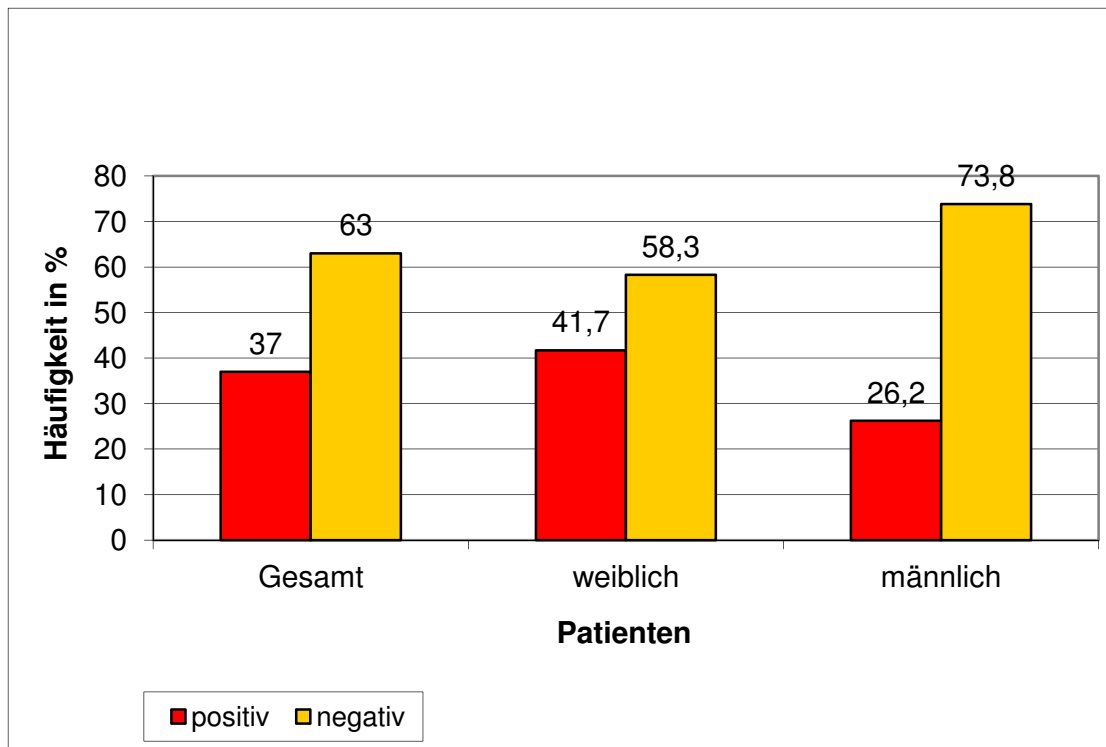


Abb. 4: Sensibilisierungshäufigkeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht im ECT bei n=138 Patienten

Betrachtet man die Sensibilisierungsraten nach dem Geschlecht, liegt diese bei den weiblichen Patienten (n=96) mit 41,7% um 15,5% über der Rate der männlichen Patienten (n=42), die 26,2% beträgt. Auch wenn sich bei den weiblichen Patienten eine deutlich höhere Sensibilisierungshäufigkeit im Vergleich zu den männlichen Patienten zeigte, war im Chi-Quadrat-Test noch keine Signifikanz ($p=0,089$) zwischen beiden Patientengruppen zu ermitteln. Tendenziell weist dieser p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) jedoch in diese Richtung.

Ebenso zeigte sich bei der Prüfung der Abhängigkeit zwischen dem Durchschnittsalter der Testpersonen und dem jeweiligen Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) im T-Test kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Während das Durchschnittsalter der 51 Allergiepatienten $67,98 \pm 9,57$ Jahre (Minimum: 34 Jahre; Maximum: 82 Jahre) beträgt, liegt dieses bei den 87 nicht sensibilisierten Patienten bei $65,72 \pm 8,98$ Jahren (Minimum: 43 Jahre; Maximum: 83 Jahre).

4.1.2.4 Beurteilung der Testreaktionen im Epikutantest nach 72 (D3) und 96 (D4) Stunden

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Analyse der Epikutantestungen auf Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Testreaktionen nach 72 (D3) und 96 (D4) Stunden auf die ausgewählten Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Gentamicin und Benzoylperoxid enthalten. Bei der deskriptiven Analyse zeigt sich bei den Metallen, dass bei Nickel(II)-sulfat die meisten Reaktionen schon nach 72 Stunden auftraten. Das entspricht bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 138 Patienten einem Anteil von 10,1%. Lediglich bei einem Patienten konnte erst am Tag 4 ein positives Ergebnis abgelesen werden, so dass 93,3% der Reagenten bereits am Tag 3 und lediglich 6,7% des Reagentenanteils am Tag 4 zu ermitteln war.

Hinsichtlich Kobalt(II)-chlorid waren die meisten Reaktionen erst nach 96 Stunden festzustellen. Während sich am Tag 4 bei 9 Patienten ein positives Ergebnis im Epikutantest zeigte, war am Tag 3 nur bei 7 Patienten eine Reaktion zu verzeichnen. Somit reagierten bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=138) 4,3% der Patienten an D3 und 6,5% der Patienten an D4. 56,3% aller Reaktionen auf Kobalt(II)-chlorid waren somit erst an D4 zu erkennen.

Auf Kaliumdichromat reagierten sieben von 138 Patienten, davon vier an D3 und drei an D4. 57,2% aller Reaktionen traten somit schon an D3 auf.

Bezüglich der beiden im Knochenzement enthaltenen Allergene Gentamicin und Benzoylperoxid war festzustellen, dass bei Gentamicin insgesamt zehn Patienten ein reaktives Ergebnis zeigten, davon drei an D3 und sieben an D4. Das entspricht bezogen auf das Gesamtkollektiv 2,2 bzw. 5,1%. Hinsichtlich des Reagentenanteils traten somit 70% aller Reaktionen an D4 und nur 30% an D3 auf.

Bei Benzoylperoxid zeigt sich, dass die meisten Reaktionen (10,1%) an D3 auftraten. Das entspricht 14 von insgesamt 21 Reaktionen (66,7%). Lediglich sieben der 21 Patienten (33,3%) reagierten an D4.

Tab. 8: Positive Reaktionen im ECT auf ausgewählte Allergene (Metalle und Knochenzementkomponenten) am Tag 3 (D3) und Tag 4 (D4) bei n=138 Patienten

Allergen	Reaktion an D3	Reaktion an D4	n	% (bei n=138)	% (bezogen auf Reagenten)
Nickel(II)-sulfat	positiv	positiv	14	10,1	93,3
	negativ	positiv	1	0,7	6,7
	positiv	negativ	0	0	
	negativ	negativ	123	89,1	
Kobalt(II)-chlorid	positiv	positiv	6	4,3	37,5
	negativ	positiv	9	6,5	56,3
	positiv	negativ	1	0,7	6,2
	negativ	negativ	122	88,4	
Kaliumdichromat	positiv	positiv	2	1,4	28,6
	negativ	positiv	3	2,2	42,8
	positiv	negativ	2	1,4	28,6
	negativ	negativ	131	94,9	
Gentamicin	positiv	positiv	3	2,2	30,0
	negativ	positiv	7	5,1	70,0
	positiv	negativ	0	0	
	negativ	negativ	128	92,9	
Benzoylperoxid	positiv	positiv	13	9,4	61,9
	negativ	positiv	7	5,1	33,3
	positiv	negativ	1	0,7	4,8
	negativ	negativ	117	84,8	

Beim Vergleich der Teststraten zwischen D3 und D4 im Chi-Quadrat-Test zeigt sich in Tabelle 9, dass bei Nickel(II)-sulfat und Kaliumdichromat kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ablesetages zu verzeichnen ist. Bei Kobalt(II)-chlorid wurde an D4 eine deutlich signifikant höhere Ableserate ($p=0,006$) erzielt. Dieses ist auch bei Gentamicin mit $p=0,003$ der Fall. Bei Benzoylperoxid zeigt sich an D4 mit $p=0,045$ eine signifikant höhere Ableserate als an D3.

Betrachtet man alle genannten Allergene in der Gesamtheit, so ist an D4 mit $p=0,001$ ein hoch signifikanter Unterschied der Ableserate zu D3 festzustellen.

Tab. 9: Sensibilisierungshäufigkeiten ausgewählter Allergene (Metalle und Knochenzementkomponenten) am Tag 3 (D3) und Tag 4 (D4) bei 49 Reagenten von insgesamt 138 Patienten

Allergen	pos. an D3	neg. an D3	pos. an D4	neg. an D4	pos. gesamt	p-Wert
Gesamt	42	27	65	4	69	0,001
Nickel(II)-sulfat	14	1	15	0	15	1,000
Kobalt(II)-chlorid	7	9	15	1	16	0,006
Kaliumdichromat	4	3	5	2	7	1,000
Gentamicin	3	7	10	0	10	0,003
Benzoylperoxid	14	7	20	1	21	0,045

Abbildung 5 verdeutlicht, dass von insgesamt 69 Reaktionen auf diese fünf Allergene bei den 49 von 138 Patienten 65 Reaktionen (94,2%) an D4 und nur 42 (60,9%) an D3 erkannt wurden. Beim alleinigen Ablesen an D3 würden somit 39,1% der Reagenten nicht erkannt werden. Ein ausschließliches Ablesen an D4 hingegen führt nur zu 5,8% falsch negativen Ergebnissen.

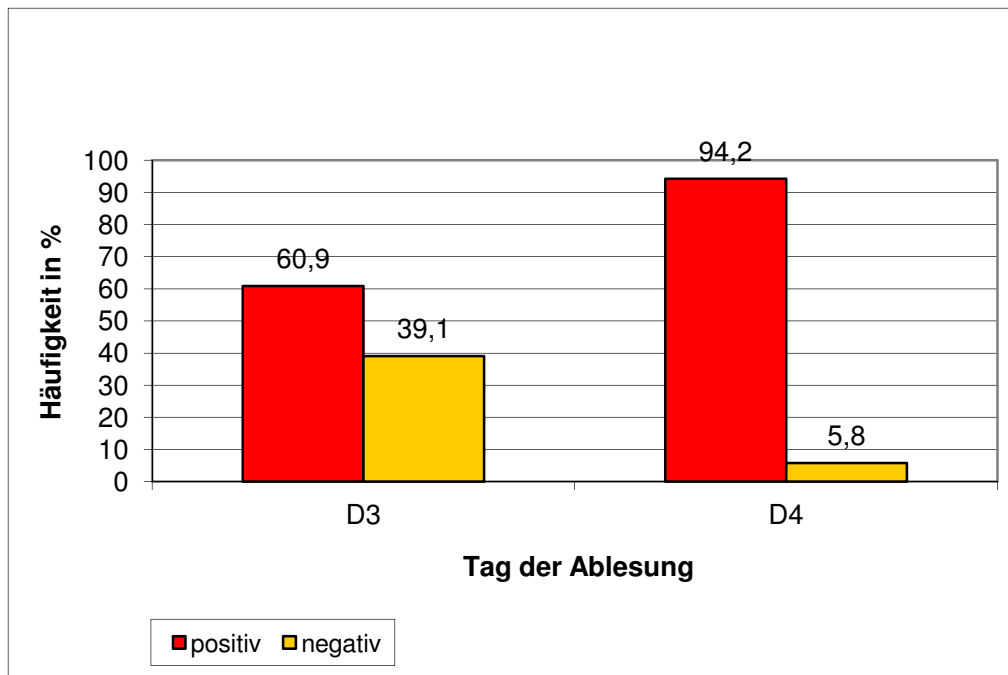


Abb. 5: Positive Reaktionen im Epikutantest auf Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Gentamicin und Benzoylperoxid an D3 und D4

4.2 Vergleich der ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten mit Daten des IVDK

Wie bereits im Abschnitt 3 – Eigene Untersuchungen – in Nummer 3.1.2 beschrieben, ist es aus den dort genannten Gründen nicht möglich, eine Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung zu dem in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock betrachteten Patientenkollektiv (n=138) zu bilden. Um trotzdem entsprechende Vergleiche anzustellen, wurden hilfsweise vom IVDK generierte Daten herangezogen.

Aus den Daten des gesamten IVDK (ohne Daten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock) wurde eine Kontrollgruppe mit nahezu identischen Bedingungen im Vergleich zum eigenen Patientenkollektiv gebildet. Berücksichtigung fanden Patienten im Alter von 40 bis 80 Jahren in den Testjahren 2005 bis 2009. Dabei entstand eine Kontrollgruppe aus 34.707 Patienten, davon 21.343 Frauen (61,5%) und 13.364 Männer (38,5%) (pers. Mitteilung Dr. J. Geier, IVDK-Zentrale, vom 13.04.2010). Der Mittelwert des Alters der Kontrollgruppe lag bei 57,9 Jahren. Die Gruppe ist also insgesamt etwas jünger als das im

Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv, was aber für die epidemiologische Bewertung vernachlässigt werden kann.

Für die Kontrollgruppe wurde das Set von „Implantat-Allergenen“ ausgewertet und das 95%-Konfidenzintervall der „Prozent Positiven“ berechnet.

Der vom IVDK zusammengestellten Kontrollgruppe wurden die eigenen Daten zu dem Set von „Implantat-Allergenen“ gegenüber gestellt.

Ein statistischer Vergleich zwischen der eigenen Patientengruppe von $n=138$ und der Kontrollgruppe des IVDK ist nur dann sinnvoll, wenn die Reaktionshäufigkeit nicht durch andere Faktoren als das Tragen eines Implantates verzerrt wird, d.h. kein systematischer Fehler in der Messung bezüglich der Selektion des Patientengutes besteht. Da nicht alle Allergene in der gesamten Kontrollgruppe getestet wurden, kann nicht eingeschätzt werden, wie restriktiv die Indikation zur Testung gestellt wurde. Damit kommen von den „Implantat-Substanzen“ für einen Vergleich nur die drei Standardreihen-Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat in Betracht.

Ein Vergleich der restlichen „Implantat-Allergene“ ist somit nicht sinnvoll.

Ein weiterer systematischer Fehler in der Messung entsteht durch die Erfassung der Ergebnisse zu unterschiedlichen Ablesezeitpunkten. Die „Prozent Positiven“ der IVDK-Kontrollgruppe enthalten prinzipiell die am Tag 3 gewerteten Reaktionen. Nur wenn am Tag 3 keine, aber am Tag 4 eine Ablesung erfolgte, wird die Reaktion vom Tag 4 für die Auswertung genommen. Für die eigene Patientengruppe von $n=138$ wurden alle positiven Reaktionen am Tag 3 bzw. Tag 3 und Tag 4 in die Auswertung einbezogen.

Der Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten zwischen dem eigenen Patientenkollektiv von $n=138$ und der IVDK-Kontrollgruppe ist aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengröße beider Vergleichsgruppen schwierig, weil die 95%-Konfidenzintervalle für das eigene Patientenkollektiv relativ groß sind. Dadurch entstehen überwiegend Überlappungen der zu vergleichenden Konfidenzintervalle, so dass keine signifikanten Unterschiede vorliegen. Das trifft für alle am Tag 3 ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten zu.

Betrachtet man jedoch die Konfidenzintervalle der Sensibilisierungshäufigkeiten vom Tag 3 und 4 im Vergleich zu denen der IVDK-Kontrollgruppe, zeigen sich für die Allergene Kobalt(II)-chlorid, Benzoylperoxid und Gentamicin im eigenen Patientenkollektiv signifikant höhere Sensibilisierungshäufigkeiten.

Der zusätzlich durchgeführte Chi-Quadrat-Test bestätigt mit $p=0,004$ (Kobalt(II)-chlorid), $p=0,001$ (Benzoylperoxid) und $p=0,025$ (Gentamicin) diese Feststellung. In Tabelle 10 wurden für alle verglichenen Patientengruppen die „Prozent Positiven“ und die dazu berechneten 95%-Konfidenzintervalle sowie die Anzahl der getesteten Personen erfasst.

Die vom IVDK übermittelten Daten finden sich in Anhang 2.

4.3 Ergebnisse der Untersuchung zur Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen Endoprothesenimplantation und Epikutantestung von dem Patientenstatus und vom Geschlecht

Im T-Test bzw. im U-Test konnte hinsichtlich des ermittelten durchschnittlichen Zeitabstandes zwischen dem Datum der Endoprothesenimplantation und dem Epikutantestdatum kein signifikanter Unterschied zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten bzw. männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden (siehe Tab. 11).

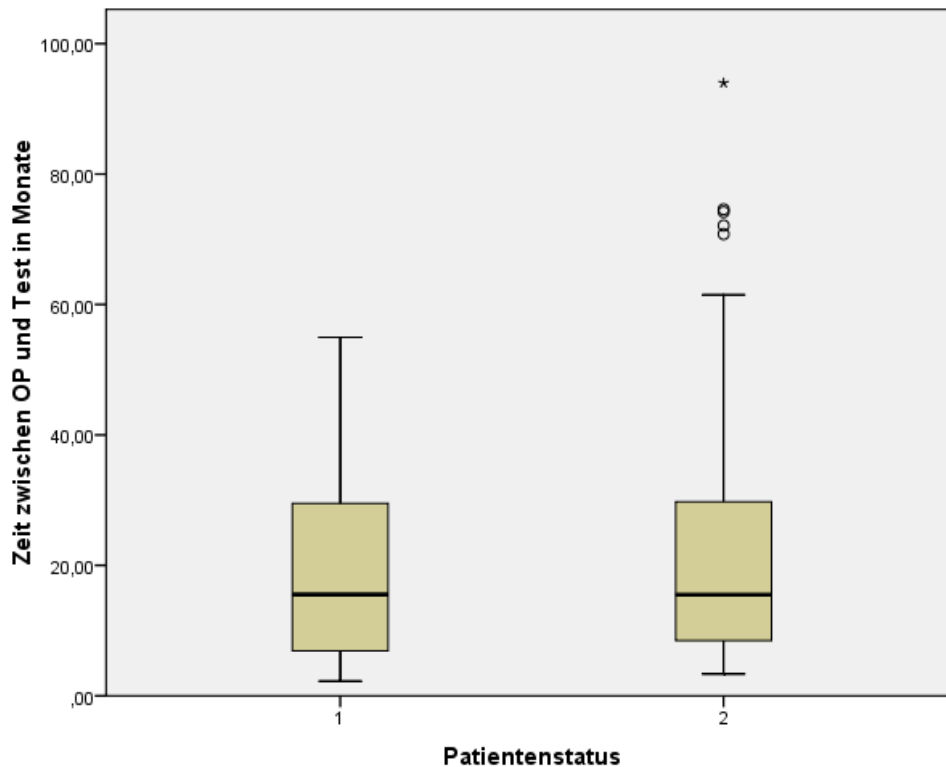
Tab. 11: Arithmetisches Mittel in Monaten, Standardabweichung und 95%iges Konfidenzintervall des Zeitabstandes zwischen Endoprothesenimplantation und Epikutantestung in Abhängigkeit vom Patientenstatus und Geschlecht bei $n=109$ Patienten

	Zeitabstand in Monaten				
	AM \pm SD	95%-KI	Minimum	Maximum	p-Wert
Patientenstatus					
sensibilisiert	19,48 \pm 14,27	14,97 - 23,98	2,23	54,97	0,565
nicht sensibilisiert	23,2 \pm 20,73	18,18 - 28,21	3,37	93,97	
Geschlecht					
weiblich	23,06 \pm 19,86	18,36 - 27,76	2,23	93,97	0,334
männlich	19,44 \pm 15,91	14,21 - 24,66	3,00	74,20	

Tab. 10: Vergleich der ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten mit Daten des IVDK der Jahre 2005-2009

Testsubstanz	Sensibilisierungshäufigkeiten							
	Testzahl	DUK Rostock	95%-KI	DUK Rostock	95%-KI	Testzahl	IVDK	95%-KI
	DUK Rostock	2005-2009 (n=138) Tag 3 %pos		2005-2009 (n=138) Tag 3 und 4 %pos		IVDK	2005-2009 (n=34.707) Tag 3 bzw. 4 %pos	
Nickel(II)-sulfat	138	10,1	6,1-16,3	10,9	6,7-17,2	31301	13,0	12,6-13,4
Kobalt(II)-chlorid	138	5,1	2,5-10,1	11,6	7,3-18,0	31530	5,4	5,1-5,6
Kaliumdichromat	138	2,9	1,1-7,2	5,1	2,5-10,1	31563	5,4	5,1-5,6
Mangan(II)-chlorid	39	0	0-9,0	0	0-9,0	1215	0,3	0,1-0,8
Titan-IV-oxid	138	0	0-2,7	0	0-2,7	2095	0,1	0,0-0,3
Vanadiumpentoxid	39	0	0-9,0	0,7	0,4-13,2	1010	0,5	0,2-1,2
Benzoylperoxid	138	10,1	6,1-16,3	15,2	10,2-22,1	6264	5,7	5,1-6,3
Gentamicin	138	2,2	0,7-6,2	7,2	4,0-12,8	5697	3,2	2,8-3,7
Hydrochinon	138	0,7	0,1-4,0	1,4	0,4-5,1	4535	0,5	0,3-0,7
HEMA	138	0,7	0,1-4,0	1,4	0,4-5,1	5610	2,0	1,6-2,4
Methylmethacrylat	138	0	0-2,7	0	0-2,7	6026	1,1	0,8-1,4
Kupfer(II)-sulfat	138	0,7	0,1-4,0	0,7	0,1-4,0	4423	0,2	0,1-0,4

Die Stichprobe der nicht sensibilisierten Patienten ist - wie das nachfolgende Boxplot-Diagramm in Abbildung 6 zeigt - nicht normalverteilt, so dass hier der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt wurde.



- 1 – sensibilisiert
- 2 – nicht sensibilisiert

Abb. 6: Boxplot zum Nachweis des Verteilungstyps

4.4 Ergebnisse der orthopädischen Analysen

4.4.1 Zusammenstellung der verwendeten Implantatwerkstoffmaterialien

Von den 138 an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesenen Patienten erhielten 109 eine Knie-Totalendoprothese und 13 eine Hüft-Totalendoprothese. Für 16 Patienten konnte die Implantatart nicht ermittelt werden (Tab. 12).

Tab. 12: Häufigkeiten der Implantatarten bei 138 Patienten mit Verdacht auf Implantatunverträglichkeit

Implantat	Weiblich (n=96)	Männlich (n=42)	Gesamt (n=138)
	n	n	n
Knie-TEP	74	35	109
Hüft-TEP	8	5	13
Unbekannt	14	2	16

Von diesen Patienten erhielten 99 Patienten (69 Frauen und 30 Männer) in der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock eine Knie- oder Hüftendoprothese. Bei diesen Patienten kamen die in Tabelle 13 aufgeführten Implantatmaterialien zum Einsatz, wobei in 63,6% der Fälle CoCrMo-Legierungen und bei 21,2% der Patienten eine kombinierte CoCrMo-Legierung (Femur) mit Titanbeschichtung (Tibia) verwendet wurde. Entsprechend den Angaben in Tabelle 13 wurden in einzelnen Fällen weitere Implantatmaterialien eingesetzt.

Tab. 13: Verwendete Implantatmaterialien bei n=99 Patienten

Material	Häufigkeit (n=99)	%
CoCrMo-Legierung	63	63,6
CoCrMo (Femur) + Titanbeschichtung (Tibia)	21	21,2
CoCrMo, titanbeschichtet	7	7,1
Keramik (Femur) + Titanbeschichtung (Tibia)	2	2,0
TiAl ₆ V ₄	6	6,1

In Tabelle 14 sind die verwendeten Knochenzementtypen erfasst. Bei 40,4% der Patienten kam Refobacin Bone Cement und in 36,4% aller Fälle Refobacin Palacos zur Anwendung. Bei 16 Patienten (16,2%) wurde zementfrei operiert.

Tab.14: Knochenzementtypen bei n=99 Patienten

Zementtyp	Häufigkeit	%
Refobacin Bone Cement	40	40,4
Refobacin Palacos	36	36,4
Palamed G	3	3,0
Refobacin Plus Bone Cement	2	2,0
Palamed	1	1,0
Copal	1	1,0
Zementfrei	16	16,2

4.4.2 Ergebnisse der ermittelten Beschwerdehäufigkeiten

Aus den orthopädischen und dermatologischen Akten konnten für 101 der 138 Patienten die postoperativ aufgetretenen klinischen Beschwerden ermittelt werden. Abbildung 6 stellt die relativen Häufigkeiten der einzelnen Beschwerden grafisch dar.

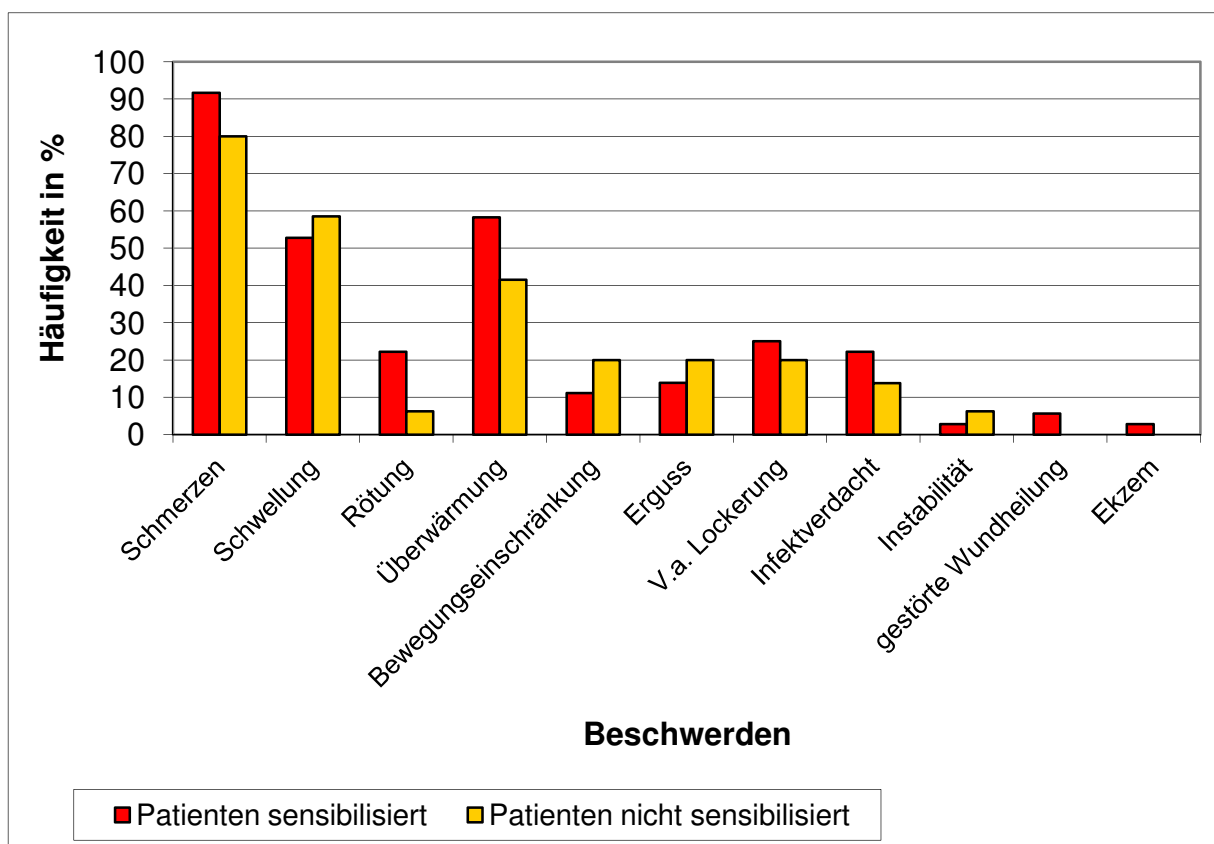


Abb. 6: Beschwerdehäufigkeiten bei 101 Patienten (65 nicht sensibilisierte und 36 sensibilisierte Patienten)

Als häufigste Beschwerden nach Prothesenimplantation wurden von den Patienten Schmerzen (84,2%), Schwellung (56,4%) und Überwärmung (47,5%) angegeben. Weitere implantatassoziierte Beschwerden waren mit absteigender Häufigkeit Prothesenlockerungen (21,8%), Erguss (17,8%), Bewegungseinschränkungen und Infektverdacht (jeweils 16,8%), Rötung (11,9%), sowie Instabilität (5%), gestörte Wundheilung (2%) oder Ekzembildung (1%). Die absoluten und relativen Häufigkeiten werden in Tabelle 15 detailliert, auch differenziert nach sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten, dargestellt.

Tab. 15: Beschwerdehäufigkeit bei n=101 Patienten (36 sensibilisierte und 65 nicht sensibilisierte Patienten)

Beschwerden¹	gesamt (n=101)	%	Patienten sens. (n=36)	%	Patienten nicht sens. (n=65)	%	p-Wert
Schmerzen	85	84,2	33	91,7	52	80,0	0,16
Schwellung	57	56,4	19	52,8	38	58,5	0,68
Rötung	12	11,9	8	22,2	4	6,2	0,024
Überwärmung	48	47,5	21	58,3	27	41,5	0,145
Beweg.einschr.	17	16,8	4	11,1	13	20,0	0,284
Erguss	18	17,8	5	13,9	13	20,0	0,59
V.a. Lockerung	22	21,8	9	25,0	13	20,0	0,62
Infektverdacht	17	16,8	8	22,2	9	13,8	0,59
Instabilität	5	5,0	1	2,8	4	6,2	0,65
Gestör. Wundheilung	2	2,0	2	5,6	0	0	n.t.
Ekzem	1	1,0	1	2,8	0	0	n.t.

¹ teilweise mehrere Beschwerden pro Patient

n.t. nicht getestet wegen zu geringer Patientenzahl

Die Untersuchung des Einflusses des Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) auf postoperative Beschwerden im Chi-Quadrat-Test ergab lediglich für das Beschwerdebild Rötung mit $p=0,024$ einen signifikanten Unterschied zwischen den

beiden Patientengruppen, wobei mehr sensibilisierte Patienten mit einer Rötung reagierten als nicht sensibilisierte Patienten. Bei allen anderen Beschwerden konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt und somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ermittelt werden.

4.4.3 Ergebnisse der labordiagnostischen und röntgenologischen Untersuchung

Aus den orthopädischen Akten der insgesamt 99 in der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock mit Knie- und Hüftgelenksprothesen versorgten Patienten wurden die Ergebnisse der bakteriologischen und histologischen Untersuchungen und die Entzündungsparameter (CRP, BSG, Leukozyten) ermittelt und analysiert. Weiterhin erfolgte eine Auswertung der Röntgenbilder nach der Implantation der Endoprothesen hinsichtlich postoperativ aufgetretener Osteolysen. Tabelle 16 enthält die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Von insgesamt 79 der 99 Patienten konnten die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung zusammengestellt werden. Daraus geht hervor, dass bei 17 Patienten (21,3%) bakterielle Erreger nachgewiesen wurden.

Oben genannte Entzündungsparameter konnten bei 83 Patienten festgestellt werden, wobei 31 (37,3%) erhöhte Werte und 52 (62,7%) im Normbereich liegende Werte aufwiesen.

Im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen bzw. Revisionen wurden von 77 Patienten Proben des periimplantären Gewebes gewonnen und histologisch untersucht. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung geben keinen Hinweis auf das Vorliegen eines allergischen Geschehens. Es konnten im Rahmen dieser Untersuchung weder perivaskuläre Lymphozytenaggregate, noch Fibrinexsudate und/oder Anreicherungen von eosiniphilen Granulozyten nachgewiesen werden.

Von 31 Patienten, die im Epikutantest eine Hautreaktion gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten aufwiesen, wurden Röntgenbilder auf das Vorliegen postoperativ aufgetretener Osteolysen ausgewertet. Bei keinem dieser 31 Patienten waren Osteolysen festzustellen.

Tab. 16: Ergebnisse der labordiagnostischen und röntgenologischen Untersuchungen

Bakteriologie	Erregernachweis 17 (21,3%)	Kein Erregernachw. 62 (78,5%)	Gesamt 79
Entzündungsparameter	erhöht 31 (37,3%)	nicht erhöht 52 (62,7%)	Gesamt 83
Histologie	Hinweis auf allerg. Geschehen 0	kein Hinweis auf allerg. Geschehen 77 (100%)	Gesamt 77
Radiologie	Osteolysen 0	keine Osteolysen 31 (100%)	Gesamt 31

4.4.4 Ergebnisse zum Anteil der zum Epikutantest überwiesenen Patienten an den durchgeführten Knie- und Hüftgelenksoperationen

Die Tabelle 17 weist aus, dass in der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock in den Jahren 2005 bis 2009 jährlich zwischen 438 und 531 Implantationen von Knie- und Hüftendoprothesen vorgenommen wurden. Bezogen auf die Fallzahlen wurde jährlich nur eine geringe Zahl zwischen 11 und 25 Patienten zum Epikutantest in die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesen. Das entspricht 2,4 bis 4,7%. Von diesen getesteten Patienten reagierten jährlich zwei (18,2%) bis zwölf (60%) Patienten im Epikutantest mit positiven Ergebnissen. Bezogen auf die Gesamtzahl der in diesen Jahren durchgeführten Implantationen konnten jährlich nur bei 0,4 bis 2,3% aller implantierten Patienten Reaktionen auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten festgestellt werden. Von insgesamt 831 in den Jahren 2005 bis 2009 durchgeführten Knie-TEPs gelangten 88 Patienten (10,6%) zum ECT. Bei den insgesamt 1629 in dem Zeitraum durchgeführten Hüft-TEPs wurde hingegen nur bei neun Patienten (0,6%) ein ECT durchgeführt. Der Vergleich im Chi-Quadrat-Test ergibt, dass nach Knie-TEPs

signifikant häufiger ($p=0,001$) Epikutantestungen durchgeführt wurden als nach Hüft-TEPs.

Tab. 17: Anteil der zum Epikutantest in die DUK überwiesenen Patienten an den Fallzahlen der OUK in den Jahren 2005 bis 2009

Implantatart	Fallzahlen				
	2005	2006	2007	2008	2009
Knie-TEP/Hüft-TEP	113/354	174/345	196/335	188/317	160/278
gesamt	467	519	531	505	438
Pat. im ECT	11	20	25	23	18
Pat. Im ECT nach Knie-/Hüft-TEP	10/1	18/2	22/3	20/3	18/0
in % auf Knie-/Hüft- TEP	8,8/0,3	10,3/0,6	11,2/0,9	10,6/1,0	11,2/0
in % auf alle TEPs	2,4	3,8	4,7	4,6	4,1
davon positiv	2	12	7	10	4
in %	18,2	60,0	28,0	43,5	22,2
in % auf alle TEPs	0,4	2,3	1,3	2,0	0,9

4.4.5 Postoperativer klinischer Verlauf bei präoperativ im Epikutantest getesteten Patienten

Von dem Patientenkollektiv der insgesamt 138 Patienten wurden 13 präoperativ im Epikutantest getestet. Gründe für die präoperative Testung waren u.a. der Verdacht auf eine Metallunverträglichkeit oder Komplikationen nach vorausgegangenen Eingriffen. Den Patientenakten waren jedoch nicht in jedem Einzelfall die Gründe für die präoperative Testung zu entnehmen.

In Tabelle 18 sind die klinischen Verläufe der präoperativ im Epikutantest getesteten Patienten zusammengestellt. Von den 13 Patienten reagierten sechs (46,2%) im Epikutantest auf ein oder mehrere Allergene in Metalllegierungen und/oder Knochenzementkomponenten.

Für zwölf in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock operierten Patienten ließ sich der postoperative Beschwerdeverlauf ermitteln. Bei einem Patienten blieb unbekannt, an welcher Klinik die Implantation erfolgte, so dass dieser hinsichtlich des Beschwerdeverlaufs nicht weiter verfolgt werden konnte.

Obgleich bei sechs Patienten eine Sensibilisierung nachgewiesen wurde, fand dieses Ergebnis nicht in jedem Fall bei der Auswahl der verwendeten Implantatmaterialien Berücksichtigung. Drei Patienten mit Reaktionen auf Knochenzementkomponenten (Benzoylperoxid, Gentamicin und Kupfer(II)-sulfat), die infolge dessen zementfrei operiert wurden, wiesen postoperativ keine Beschwerden auf. Zwei Patienten, die eine allergische Reaktion gegenüber Nickel(II)-sulfat zeigten, hatten trotz der Verwendung einer CoCrMo-Endoprothese keine klinischen Beschwerden post operationem. Insgesamt blieben jedoch elf der präoperativ getesteten Personen nach der Endoprothesenimplantation beschwerdefrei. Das entspricht einer relativen Häufigkeit von 91,7%. Lediglich bei einem Patienten traten postoperativ Komplikationen durch Instabilität im eingesetzten Gelenk auf.

Tab. 18: Klinischer Verlauf präoperativ im ECT getesteter Patienten (n=13)

Pat.-Nr.	Rkt. im ECT	eingesetztes Material	Beschwerden post-OP
1	keine	CoCrMo; KZ+G ¹	keine
2	keine	CoCrMo+Titan; KZ+G	keine
3	Ni, Cu, BPO	CoCrMo, zementfrei	keine
4	keine	CoCrMo, KZ+G	Instabilität
5	Gentamicin	TiAl ₆ V ₄ , zementfrei	keine
6	Ni	TiAl ₆ V ₄ , zementfrei	keine
7	keine	CoCrMo, KZ+G	keine
8	Ni	CoCrMo, KZ+G	keine
9	keine	TiAl ₆ V ₄ , zementfrei	keine
10	irrit. Co	CoCrMo, KZ+G	keine
11	BPO	unbekannt	unbekannt
12	BPO	CoCrMo, zementfrei	keine
13	keine	TiAl ₆ V ₄ , zementfrei	keine

¹ KZ+G Knochenzement + Gentamicin

4.4.6 Beschwerdeverlauf bei sensibilisierten Patienten nach Revision von Knieendoprothesen

Für weitere 13 der 99 in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock operierten Patienten ließ sich der Beschwerdeverlauf nach der Revision von Knieendoprothesen verfolgen. Tabelle 19 enthält die Angaben zum ursprünglichen Implantat, zum revidierten Implantat, zu den Epikutantestergebnissen und zum Beschwerdeverlauf für diese Patienten. Alle 13 Patienten zeigten im Epikutantest eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und/oder Knochenzementkomponenten. Auch hier fand das Testergebnis im Epikutantest nicht in jedem Fall Beachtung bei der Auswahl der für die Revision verwendeten Implantatmaterialien.

Bei fünf Patienten, die im Epikutantest positiv auf Allergene in Metalllegierungen (Kobalt(II)-chlorid, Nickel(II)-sulfat) reagierten und bei der Revision titanbeschichtete Implantate erhielten, traten nach der Operation keine Beschwerden auf. Fünf Patienten mit positiven Reaktionen im Epikutantest auf Knochenzementkomponenten (Benzoylperoxid und Gentamicin) wurden im Rahmen der Revision zementfrei operiert. Bis auf einen Patienten war bei allen Patienten nach der Revision Besserung im Beschwerdeverlauf gegenüber dem ursprünglichen Implantat zu verzeichnen.

In zwei Fällen wurde trotz der positiven Reaktion im Epikutantest auf Benzoylperoxid bzw. Gentamicin die Endoprothese im Rahmen der Revision zementiert implantiert. Beide Patienten zeigten nach der Revision weiterhin Beschwerden.

Bei drei Patienten, die trotz der Reaktionen im Epikutantest auf Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat bzw. Nickel(II)-sulfat wiederum mit einem CoCrMo-Implantat revidiert wurden, war trotzdem eine Besserung im Beschwerdeverlauf gegenüber der vorausgegangenen Implantation zu verzeichnen.

Die Zusammenstellung in Tabelle 19 macht also deutlich, dass bei acht von 13 Patienten die Ergebnisse des Epikutantestes ganz oder teilweise bei der Auswahl des verwendeten Implantats bei der Revision berücksichtigt wurden. Von diesen acht Patienten zeigten sieben nach der Revision eine Besserung im Beschwerdeverlauf. Das entspricht bezogen auf die 13 betrachteten Revisionspatienten 53,8%.

Tab. 19: Beschwerdeverlauf nach Revision von Knieendoprothesen bei n=13 Patienten

Patient	ursprüngliches Implantat	Reaktion im Epikutantest	Implantat bei Revision	Besserung
1	CoCrMo, zementfrei	Ni	CoCrMo-titanbeschichtet, zementiert	ja
2	CoCrMo (Femur)+Titan (Tibia)	Ni	CoCrMo-titanbeschichtet, zementiert	ja
3	CoCrMo, zementiert	Cr	CoCrMo, zementfrei	ja
4	CoCrMo, zementfrei	Co	CoCrMo, zementfrei	ja
5	CoCrMo (Femur)+Titan (Tibia)	Ni	CoCrMo (Femur)+Titan (Tibia)	ja
6	CoCrMo, zementiert	BPO	CoCrMo, zementfrei	ja
7	CoCrMo (femur)+Titan (Tibia), zementiert	BPO	CoCrMo, zementiert	nein
8	CoCrMo (femur)+Titan (Tibia), zementiert	Gentamicin	CoCrMo, zementiert	nein
9	CoCrMo-titanbeschichtet, zementiert	BPO	CoCrMo-titanbeschichtet, zementfrei	nein
10	CoCrMo, zementiert	BPO	CoCrMo-titanbeschichtet, zementfrei	ja
11	CoCrMo (Femur)+Titan (Tibia), zementiert	Co, Ni, Gentamicin	CoCrMo-titanbeschichtet, zementiert	ja
12	unbekannt	Ni, BPO	CoCrMo-titanbeschichtet, zementfrei	ja
13	CoCrMo, zementiert	Co, BPO	CoCrMo-titanbeschichtet, zementfrei	ja

4.4.7 Ergebnisse der Prüfung des Einflusses verschiedener Knieendprothesentypen auf die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen

Zur Prüfung des Einflusses verschiedener Knieendprothesentypen auf die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen wurde eine Gruppe von 47 Patienten, die ein CoCrMo-Implantat (Prothese A) erhielten, mit einer Gruppe von 18 Patienten, bei denen ein aus CoCrMo und Titan kombiniertes Implantat (Prothese B) verwendet wurde, verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 zusammengestellt. Im Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen zeigte sich, dass neun von 47 Patienten (19,1%) mit Prothese A im Epikutantest eine oder mehrere Reaktionen auf Allergene in Metalllegierungen (Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat) aufwiesen. Von den 18 mit Prothese B versorgten Patienten war bei sechs Patienten (33,3%) eine Sensibilisierung gegenüber Metallen im Epikutantest festzustellen.

Tab. 20: Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten von Prothese A und B bei n=65 Patienten

Prothesentyp	Reaktion im Epikutantest				
	gesamt	positiv	%	negativ	%
Prothese A	47	9	19,1	38	80,9
Prothese B	18	6	33,3	12	66,7

In Abbildung 7 wird der in Tabelle 20 enthaltene Vergleich grafisch dargestellt.

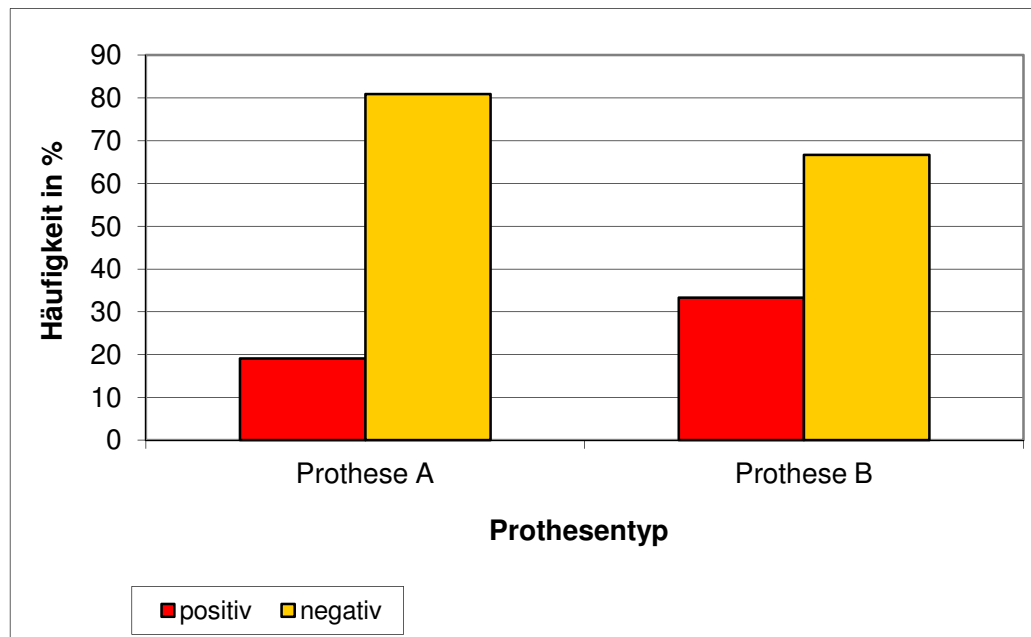


Abb. 7: Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen bei Verwendung verschiedener Prothesentypen

Die Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Prothesentypen auf die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen in den beiden Patientengruppen im Chi-Quadrat-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,323$).

5 Diskussion

Bereits in der Literaturbetrachtung wird herausgestellt, dass es bisher noch nicht ausreichend Übersichtsdaten über die Häufigkeit und Ausprägung allergischer Reaktionen gegenüber Metallimplantaten und/oder Knochenzementkomponenten nach Endoprothesenimplantation gibt. In Studien betrachtete Fallzahlen sind überwiegend gering, was auch dafür spricht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen auf Implantatwerkstoffe offensichtlich selten vorkommen. Entsprechend der in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Allergieraten gegenüber Metallen ist auch bei der hohen Zahl der jährlich in Deutschland Hüft- und Knieendoprothesen implantierten Patienten eine entsprechende Reaktionshäufigkeit auf diese Materialien zu erwarten.

Die eigenen Untersuchungen an 138 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $66,56 \pm 9,24$ Jahren, die im Verlauf von fünf Jahren (2005-2009) in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiegend nach Prothesenimplantation, aber in Einzelfällen auch präoperativ im Epikutantest einer allergischen Diagnostik unterzogen wurden, zeigten, dass etwa zwei Drittel der Patienten weiblich und nur etwa ein Drittel männlich war. Dieses Verteilungsmuster wird auch in anderen Studien beschrieben (HOELLER OBRIGKEIT et al., 2005; OPPEL und SCHNUCH, 2006; EBEN et al., 2009). Es bestätigt die von KWANGSUKSTITH und MAIBACH (1995) getroffene Aussage, dass Frauen die Tendenz zu einer höheren Kontaktallergierate haben als Männer.

Die überwiegende Zahl der 138 Patienten gehört der Altersstufe der 61 bis 70- und 71 bis 80-Jährigen an. Dieses ist nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen, dass gerade Patienten diesen Alters aus physiologischen Gründen für eine Endoprothesenimplantation prädestiniert sind.

Wie in Tabelle 4 des Ergebnisteils dargestellt, wurden im Rahmen der Ermittlung der Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen im Epikutantest bei den 138 in die Auswertung einbezogenen Patienten insgesamt 32 Reaktionen auf ein oder mehrere Metalle festgestellt. Das entspricht einer Allergierate von insgesamt 23,2%. Ähnliche Metallallergieraten finden sich in Studien von HALLAB et al. (2001) mit 25% und EBEN et al. (2009) mit 29,7% bei einem vergleichbaren Patientengut. Die Autoren beschreiben für endoprothetisch versorgte Patienten im Vergleich zur

Normalbevölkerung ein 2,5faches Sensibilisierungsrisiko. ELVES et al. (1975) stellten mit 38% sogar noch eine deutlich höhere Metallallergierate fest.

Bei der Ermittlung der Kontaktallergieraten gegenüber Allergenen in Metalllegierungen traten bei den eigenen Untersuchungen die häufigsten Reaktionen gegenüber Kobalt(II)-chlorid mit 11,6%, Nickel(II)-sulfat mit 10,9% und Kaliumdichromat mit 5,1% auf. Ähnliche Sensibilisierungshäufigkeiten von 21,3% gegen Nickel(II)-sulfat, 10,9% gegen Kobalt(II)-chlorid und 5,0% gegen Kaliumdichromat beschreibt EBEN et al. (2009) in einer Studie an einem selektierten orthopädischen Patientengut. Aus den Übersichtsdaten des IVDK der Jahre 2001 bis 2004 an einem dermatologisch selektierten Patientengut (n=31.973) gehen Reaktionshäufigkeiten bei Nickel(II)-sulfat von 16,9%, bei Kobalt(II)-chlorid von 7,1% und bei Kaliumdichromat von 5,3% hervor (WORM et al., 2005). Während sich diese Allergieraten hinsichtlich Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat nur unwesentlich zu den eigenen Ergebnissen unterscheiden, liegt die in den Übersichtsdaten des IVDK für Nickel(II)-sulfat erfasste Allergierate um sechs Prozent über der in Rostock für dieses Allergen ermittelten Reaktionshäufigkeit. Die Ursache dafür liegt vermutlich darin begründet, dass in den Übersichtsdaten des IVDK die Ergebnisse der Epikutantestung eines breiteren Patientenspektrums, d.h. auch jüngere Patienten, einbezogen wurden als bei den eigenen Untersuchungen. Die Autoren beschreiben bei einer altersgeschichteten Auswertung mit über 20% eine deutlich höhere Sensibilisierungsquote gegenüber Nickel(II)-sulfat insbesondere in der Gruppe der jungen Frauen. Eine 2001 von SCHÄFER et al. an einem unselektierten Patientengut durchgeführte Studie hat für die Allgemeinbevölkerung eine mittlere Nickelkontaktallergierate von 13,1%, von 2,4% gegen Kobalt(II)-chlorid und 1,1% gegen Kaliumdichromat ergeben. Diese Daten liegen insbesondere für Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat deutlich unter den selbst ermittelten Raten in Höhe von 11,6% für Kobalt(II)-chlorid bzw. 5,1% für Kaliumdichromat bei dem aus orthopädischen Gründen selektierten Patientengut. Bei den von EBEN et al. (2009) im Vergleich zu den oben angeführten Allergieraten der Allgemeinbevölkerung zeigt sich die gleiche Tendenz.

Für die Metalle Vanadiumpentoxid und Mangan kann nur eingeschränkt eine Aussage über die Reaktionshäufigkeit getroffen werden, weil beide Testsubstanzen erst im Verlaufe des Jahres 2008 in die Epikutantestung bei Verdacht auf eine Implantatwerkstoffallergie aufgenommen wurden, so dass lediglich 39 der insgesamt 138 Patienten auf diese Substanzen getestet wurden. Nicht in die Testung

einbezogen wurde Molybdän. Das ist darauf zurückzuführen, dass es keine geprüften, zuverlässigen Testpräparationen für den Epikutantest zum Nachweis einer Kontaktallergie gibt, weil sonst die Gefahr falsch negativer Reaktionen besteht (GEIER et al., 2008). Dieses gilt ebenfalls für die Testsubstanzen Mangan, Titan und Vanadium-pentoxid.

Um zu prüfen, ob Patienten, bei denen nachweislich CoCrMo-Implantate verwendet wurden, mit höheren Sensibilisierungsraten gegenüber Metallen einhergehen, konnte aus der Grundgesamtheit der insgesamt 138 Patienten eine Teilgesamtheit von 78 Patienten dahingehend selektiert werden. Im Ergebnis zeigt sich jedoch, dass sich die Allergieraten in dieser Patientengruppe nur unwesentlich zu den für das gesamte Kollektiv von n=138 ermittelten Raten unterscheiden (siehe Vergleich der Ergebnisse in Tabelle 4 und 6).

Die Ergebnisse zu den ermittelten Kontaktallergieraten gegenüber Knochenzementkomponenten in Tabelle 5 des Ergebnisteils zeigen, dass 29 von 138 Patienten Kontaktallergien gegen eine oder mehrere Allergene des Knochenzements aufwiesen. Das entspricht einer Sensibilisierungsquote von 21%. EBEN et al. (2009) ermittelten mit 24,8% eine vergleichbar hohe Rate, wobei 28 von 113 Patienten mit zementierten Prothesen reagierten. Bei den eigenen Untersuchungen traten die häufigsten Reaktionen gegenüber Benzoylperoxid mit 15,2% und Gentamicin mit 7,2% auf. Hingegen lag die Sensibilisierungsrate hinsichtlich Hydrochinon und HEMA nur bei jeweils 1,4%. Die für Benzoylperoxid ermittelte Kontaktallergie rate liegt mit 15,2% deutlich über der von GEBHARDT und GEIER (1996) ermittelten Rate von 5,1% bei einem mit (Acrylat-) Kunststoffkomponenten getesteten Patientenkollektiv mit Verdacht auf Dentalmaterialunverträglichkeit. Diese hohen Werte müssen mit Vorsicht bewertet werden, weil Benzoylperoxid ein starkes irritatives Potenzial aufweist (HAUSTEIN et al., 1985). Laut GEIER et al. (2008) handelt es sich bei etwa neun Prozent aller mit Benzoylperoxid epikutan getesteten Patienten um nahezu ausschließlich falsch positive und somit irritative Reaktionen. Ob Benzoylperoxid eine länger anhaltende Überempfindlichkeitsreaktion auslöst, muss kritisch diskutiert werden, weil BPO nach Aushärtung des Knochenzements zu etwa 99% umgesetzt ist und bei Kontakt mit Blut oder Serum innerhalb von Sekunden zu Benzoessäure und Sauerstoff zerfällt. Somit ist eine Unverträglichkeitsreaktion gegenüber BPO im Rahmen von Gelenksimplantationen relativ unwahrscheinlich (TREUDLER und SIMON, 2007).

Während bei den eigenen Untersuchungen die Kontaktallergierate für Gentamicin bei 7,2% liegt, stellten EBEN et al. (2009) für dieses Allergen mit 16,8% einen deutlich höheren Reagentenanteil fest. In einer finnischen Studie von LIIPPO und LAMMINTAUSTA (2008) bei einem selektierten Patientengut wurde für Gentamicin eine Allergierate von 4,6% ermittelt, welche somit etwas unter der in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock festgestellten Rate liegt.

Hinsichtlich der beiden getesteten Acrylate (HEMA, Methylmethacrylat) reagierten nur zwei von insgesamt 138 Patienten (1,4%) auf HEMA. Auch bei GOON et al. (2008) werden bezüglich dieser Allergene vergleichbar niedrige Raten bei einem selektierten Patientengut beschrieben, wobei in Malmö eine Allergierate von 1,4% und in Singapur von einem Prozent ermittelt wurde.

GEBHARDT und GEIER (1996) ermittelten für Hydrochinon bei mehr als 700 getesteten Patienten eine Kontaktallergierate von 0,7%. Die bei den eigenen Untersuchungen an dem orthopädisch selektierten Patientengut für Hydrochinon festgestellte Allergierate liegt mit 1,4% über dieser Rate.

Die beiden Autoren betrachteten außerdem eine berufsbedingt exponierte Gruppe von Zahntechnikern und kamen sowohl bei BPO (9,8%), Hydrochinon (2,4%) als auch bei den Acrylaten (9,5%) zu deutlich höheren Sensibilisierungsraten.

Nicht in die Epikutantestung aufgenommen wurde NN-Dimethyl-p-Toluidin, so dass über mögliche Sensibilisierungen gegenüber dieser Substanz keine Aussage getroffen werden kann.

Wie bei den Metallen wurde aus dem Gesamtkollektiv der 138 Patienten eine Teilgesamtheit von 76 Patienten ausgewählt, bei denen die Endoprothesen nachweislich zementiert wurden, um zu prüfen, ob bei diesem zielgerichtet selektierten Patientengut höhere Allergieraten auftreten als beim gesamten Kollektiv. Auch hier zeigt sich, wie bei den Metallen, dass die Allergieraten nahezu identisch sind. Offensichtlich wurden durch den unmittelbaren Kontakt mit Metallen und Knochenzementkomponenten im Untersuchungszeitraum keine höheren Sensibilisierungsquoten ausgelöst als bei den nicht exponierten Patienten. Dieses spricht einmal mehr dafür, dass Sensibilisierungen durch Legierungsbestandteile und Knochenzementkomponenten nur selten induziert werden. Ebenfalls wird die Aussage bestätigt, dass Metallallergien häufiger auftreten als Allergien gegenüber Knochenzementbestandteilen (THOMAS et al., 2006 b).

In der Literatur wird immer wieder der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Sensibilisierungshäufigkeit beschrieben. Auch das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde dahingehend überprüft. Hierzu wurden aus den 138 Patienten zwei Altersgruppen, die sich aus den bis einschließlich 65-Jährigen (Gruppe I) und über 65-Jährigen (Gruppe II) zusammensetzt, gebildet. Trotz einer um 10,9% höheren Sensibilisierungsrate gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten in der Gruppe der über 65-Jährigen, war im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen zu ermitteln. Bei der getrennten Betrachtung der Sensibilisierungsraten nach Metallen bzw. Knochenzementkomponenten zeigt sich hinsichtlich der Metalle in der älteren Gruppe eine um 14,4% höhere Allergierate. Der im Chi-Quadrat-Test ermittelte p-Wert von 0,061 unterstreicht diese Tendenz, obgleich die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$ noch nicht unterschritten wurde. Hinsichtlich der Knochenzementkomponenten zeigen die Ergebnisse mit 26% in Gruppe I und 19,3% in Gruppe II einen umgekehrten, jedoch nicht signifikanten Trend.

RAU et al. (2008) beschreiben hingegen in ihrer Studie bei einem orthopädisch selektierten Patientengut eine Abnahme der Allergierate im Alter. So lag die Häufigkeit einer Metallunverträglichkeit beim weiblichen Geschlecht <40 Jahren bei 23% im Vergleich zu Patientinnen im Alter von ≥ 60 Jahren mit 6%. Die niedrigere Häufigkeit einer Metallallergie bei älteren Menschen kann nach Auffassung der Autoren möglicherweise auf die reduzierte Immunantwort mit steigendem Lebensalter hinweisen. Abnehmende Sensibilisierungsraten für Nickel und Kobalt bei Frauen und Männern >40 Jahren werden auch von SCHNUCH et al. (2004) beschrieben. Die Ursache dafür, dass sich dieser Trend bei den eigenen Untersuchungen so nicht bestätigen lässt, könnte auf die hohe Selektion des Patientengutes nach implantatassoziierten Beschwerden zurückzuführen sein.

Die im T-Test geprüfte Abhängigkeit zwischen dem Durchschnittsalter und dem Patientenstatus differenziert nach sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten ergab keinen deutlichen Unterschied. Dieses liegt sicher auch daran, dass das Alter der überwiegenden Zahl der Patienten 60 bis 80 Jahre beträgt.

Bei den Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechts auf die Allergieraten zeigte sich bei den weiblichen Patienten ein um 15,5% höherer Wert als bei den männlichen Patienten. Mit $p = 0,089$ im Chi-Quadrat-Test wird diese Tendenz zwar bestätigt, obgleich noch keine Signifikanz besteht. Diese geschlechtsspezifischen

Unterschiede werden auch von SCHÄFER et al. (2001), WORM et al. (2005) und RAU et al. (2008) dargestellt.

In der Auswertung der Epikutantestergebnisse waren deutliche Unterschiede bei den Reaktionshäufigkeiten an den unterschiedlichen Ablesetagen festzustellen. Da in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock die Ablesung des Epikutantests sowohl am Tag 3 als auch am Tag 4 erfolgt, konnten die Testreaktionen so differenziert bewertet werden. In Einzelfällen erfolgten außerdem Spätablesungen. In der Analyse wurden die fünf häufigsten Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Gentamicin und Benzoylperoxid dahingehend näher betrachtet. Von den 138 Patienten zeigten insgesamt 49 Patienten 69 Reaktionen auf diese fünf Allergene. Von diesen wurden nur 42 (60,9%) am Tag 3, aber 65 (94,2%) Reaktionen am Tag 4 erkannt. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich somit mit $p=0,001$ ein hoch signifikanter Unterschied der Ableserate am Tag 4 zu der am Tag 3. Das alleinige Ablesen nach 72 Stunden hätte also 39,1% der Reagenten nicht erkannt bzw. falsch negative Ergebnisse erbracht. Es zeigt sich also, dass durch die Vorgehensweise bei der Auswertung des Epikutantestes an der Rostocker Hautklinik das Entstehen falsch negativer Ergebnisse begrenzt wird. Bereits TODD et al. stellten 1996 fest, dass bei Ablesung an nur einem Tag, diese bevorzugt am Tag 4 durchgeführt werden sollte, um den Anteil falsch negativer Ergebnisse möglichst gering zu halten.

Betrachtet man die Epikutantestergebnisse der jeweiligen Allergene im Einzelnen, wurden bei Nickel(II)-sulfat 14 von 15 Reagenten (93,3%) und bei Kaliumdichromat 4 von 7 Reagenten (57,2%) bereits am Tag 3 ermittelt. Im Unterschied dazu zeigten bei Kobalt(II)-chlorid 9 von 16 Patienten (56,3%) erst am Tag 4 eine Reaktion. Ein ähnliches Bild ergibt sich für Gentamicin. Hier reagierten 7 der 10 Reagenten (70%) erst am vierten Tag. Diese Ergebnisse bestätigen die von GEIER et al. (1999) und JONKER und BRUYNZEEL (2000) getroffenen Feststellungen, wonach Kobalt(II)-chlorid und Gentamicinsulfat als „slow allergens“ charakterisiert werden können.

Die an der Rostocker Hautklinik ermittelten Sensibilisierungshäufigkeiten von 138 Implantatträgern wurden mit den Daten einer vom IVDK generierten Kontrollgruppe verglichen. Im Abschnitt 3 - Eigene Untersuchungen - Nummer 3.1.2 wurde bereits darauf eingegangen, dass es nicht möglich ist, eine Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung zu dem eigenen Patientengut zu bilden, weil in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock lediglich Patien-

ten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer Kontaktallergie gegenüber orthopädischen Materialien gezielt mit den in Nummer 3.1.1 genannten Testsubstanzen getestet werden. Theoretisch wäre es möglich, eine definierte Patientengruppe ohne Implantat bzw. ohne Beschwerden nach der Prothesenimplantation mit den aufgeführten Testreihen zu testen. Aufgrund der dabei bestehenden Sensibilisierungsgefahr beim Patienten sollte aber davon abgesehen werden. Um trotzdem entsprechende Vergleiche durchführen zu können, wurden hilfsweise vom IVDK generierte Daten herangezogen. Aus den Daten des gesamten IVDK (ohne Daten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock) der Jahre 2005 bis 2009 wurde somit eine Kontrollgruppe (n=34.707) mit nahezu identischen Bedingungen im Vergleich zum eigenen Patientenkollektiv gebildet. Die Kontaktallergieraten der IVDK-Kontrollgruppe für das Set von „Implantat-Allergenen“ wurden den Sensibilisierungshäufigkeiten des eigenen Patientenkollektivs gegenüber gestellt. Betrachtet man die 95%-Konfidenzintervalle der Sensibilisierungshäufigkeiten zwischen der IVDK-Kontrollgruppe und der eigenen Patientengruppe (Tag 3 und 4), zeigen sich für die Allergene Kobalt(II)-chlorid ($p=0,004$), Benzoylperoxid ($p=0,001$) und Gentamicin ($p=0,025$) signifikant höhere Raten beim eigenen Patientenkollektiv. Ein statistischer Vergleich zwischen beiden Patientengruppen ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn die Reaktionshäufigkeit nicht durch andere Faktoren als das Tragen eines Implantates verzerrt wird, d.h. kein systematischer Fehler in der Messung (bias) bezüglich der Selektion des Patientengutes besteht. Es sind nicht alle „Implantat-Allergene“ in der gesamten IVDK-Kontrollgruppe getestet worden, so dass nicht eingeschätzt werden kann, wie restriktiv die Indikation zur Testung gestellt wurde. Für die Knochenzementkomponenten sind deshalb selektionsbedingt „künstlich“ erhöhte Reaktionsquoten entstanden. Aus diesem Grund können nur die drei Standardreihen-Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat miteinander verglichen werden, da diese bei nahezu jedem Patienten ermittelt wurden. Somit ist ein Vergleich der restlichen „Implantat-Allergene“ nicht sinnvoll. Es zeigten sich im eigenen Patientengut Kontaktallergieraten für Nickel(II)-sulfat von 10,9%, für Kobalt(II)-chlorid von 11,6% und für Kaliumdichromat von 5,1%. In der vom IVDK generierten Kontrollgruppe waren dagegen Raten von 13% bei Nickel(II)-sulfat, 5,4% bei Kobalt(II)-chlorid und 5,4% bei Kaliumdichromat festzustellen. Das Patientenkollektiv vom IVDK weist somit eine um 2,1% höhere Kontaktallergierate bei Nickel(II)-sulfat, eine um 6,2% niedrigere Rate bei Kobalt(II)-chlorid und eine nahezu identische Quote für

Kaliumdichromat auf. Betrachtet man jedoch im eigenen Patientenkollektiv die positiven Hautreaktionen, die nur am Tag 3 dokumentiert wurden, so lassen sich für alle drei Allergene geringere Häufigkeiten als in der IVDK-Kontrollgruppe ermitteln, die sich jedoch nicht signifikant unterscheiden. Hier ist auf einen weiteren systematischen Fehler in der Messung durch die Erfassung der Testergebnisse zu unterschiedlichen Ablesezeitpunkten hinzuweisen. Die „Prozent Positiven“ des IVDK-Patientenkollektivs enthalten prinzipiell die am Tag 3 gewerteten Reaktionen. Nur wenn am Tag 3 keine Ablesung erfolgte, ging das Testergebnis vom vierten Tag in die Auswertung ein. In der Rostocker Hautklinik und somit für die eigene Patientengruppe wurden alle positiven Reaktionen sowohl am Tag 3 als auch am Tag 4 gewertet. In den vorderen Abschnitten wurde bereits auf das unterschiedliche Testergebnis an beiden Tagen eingegangen. Leider ließ sich vom IVDK keine Kontrollgruppe aus Daten von Dermatologischen Kliniken, die routinemäßig alle Testungen am Tag 4 ablesen, generieren, weil dieser Ablesemodus an den meisten Kliniken nicht praktiziert wird. Dadurch, dass beim IVDK überwiegend die Ablesezeiten am Tag 3 Eingang finden, muss angenommen werden, dass es für den Teil der Patienten, die erst am Tag 4 oder später reagieren, zur Erfassung falsch negativer Ergebnisse kommt. Somit werden möglicherweise zu niedrige Sensibilisierungshäufigkeiten für einzelne Allergene erhoben.

Der Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten zwischen beiden Patientenkollektiven ist nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengröße beider Vergleichsgruppen schwierig. Die 95%-Konfidenzintervalle des eigenen Patientengutes sind aufgrund der geringen Patientenzahl relativ groß, so dass sich die zu vergleichenden Konfidenzintervalle überwiegend überlappen.

Des Weiteren wurde die Abhängigkeit des Zeitabstandes zwischen Endoprothesenimplantation und Epikutantestung vom Patientenstatus (sensibilisiert/nicht sensibilisiert) untersucht. Die sensibilisierten Patienten kamen durchschnittlich 19,48 Monate (Minimum: 2,23 Monate; Maximum: 54,97 Monate) nach der Implantation zur allergologischen Diagnostik, während die nicht sensibilisierten Patienten im Durchschnitt nach 23,2 Monaten (Minimum: 3,37 Monate; Maximum: 93,97 Monate) epikutan getestet wurden. Somit kamen die Patienten mit einer Metallallergie bzw. Allergie gegenüber Knochenzementbestandteilen durchschnittlich 3,72 Monate früher zur postoperativen Epikutantestung als die nicht sensibilisierten Patienten. Im Chi-Quadrat-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patien-

tengruppen ermittelt werden. Ob eine Sensibilisierung gegenüber Implantatwerkstoffen eher zu postoperativen Beschwerden führt als z.B. mechanische Ursachen oder Protheseninfektionen, kann nicht geklärt werden. In mehreren Kasuistiken von Patienten mit einer Implantatwerkstoffallergie werden Zeitabstände zwischen Prothesenimplantation und dem Auftreten von postoperativen Beschwerden von drei Tagen bis sechs Jahren beschrieben. HAEBERLE und WITTNER (2009) berichten über eine Patientin mit einer Gentamicinallergie, die drei Tage nach einer Knieendoprothesenimplantation ein lokales Ekzem entwickelt hat. Nach den Autoren wird Gentamicin am meisten in den ersten 24 Stunden nach der Implantation und dann gleichmäßig die nächsten 190 Tage freigesetzt. KANERVA und FÖRSTRÖM (2001) informieren über einen Patienten mit einer Allergie gegenüber Nickel, Chrom und Kobalt, der einen Monat nach dem Einsetzen von Metallimplantaten ebenfalls ein chronisches Ekzem ausgebildet hat. SCHUH et al. (2004) beschreiben in ihrer Kasuistik eine bilateral umschriebene Osteolyse bei einer Patientin mit einer möglichen Knochenzementallergie, die erst sechs Jahre nach der Implantation festzustellen war. Somit ist es schwierig zu sagen, ob eine Sensibilisierung gegenüber Implantatwerkstoffen eine Ursache für postoperative Beschwerden darstellt, die erst nach vielen Jahren auftreten. Entscheidend ist hier sicherlich die Menge an Korrosionspartikeln, die über viele Jahre die Immunreaktion bei einer Implantatunverträglichkeit beeinflusst (RAU et al., 2008). Bereits sehr geringe Ionenkonzentrationen können Hypersensibilisierungen provozieren (HEISEL et al., 2008).

Bei der Auswertung der klinischen Beschwerden wurden 101 der insgesamt 138 Patienten genauer betrachtet. In diesem Patientenkollektiv fanden sich 36 Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten. Diese sensibilisierten Patienten klagten am häufigsten über Schmerzen (91,7%), Überwärmung (58,3%) und Schwellung (52,8%). Bei neun der 36 Patienten (25%) wurde eine Endoprothesenlockerung und bei jeweils acht Patienten (22,2%) wurde eine lokale Rötung bzw. Protheseninfektion nachgewiesen. Nur in einem Fall konnte ein Ekzem festgestellt werden und zwei Patienten wiesen eine gestörte Wundheilung auf. Hingegen traten bei den nicht sensibilisierten Patienten Beschwerden, die in der Literatur überwiegend mit allergischen Reaktionen nach einer Endoprothesenimplantation in Verbindung gebracht werden, wie Ekzeme, persistierende Schmerzen, Endoprothesenlockerung und gestörte Wundheilung,

tendenziell weniger häufig auf als bei den sensibilisierten Patienten. So wurden bei den 65 nicht sensibilisierten Patienten persistierende Schmerzen bei 80%, Endoprothesenlockerungen bei 20% und bei keinem Patienten eine gestörte Wundheilung festgestellt. Insgesamt konnten im Vergleich der beiden Patientengruppen somit anteilmäßig deutlich mehr sensibilisierte Patienten mit den beschriebenen, postoperativen Beschwerden ermittelt werden, wie in Tabelle 14 dargestellt. Insbesondere fiel bei der Analyse der Beschwerdehäufigkeiten auf, dass bei den sensibilisierten Patienten lokale Rötungen mit 22,2% der Fälle den Anteil bei den nicht sensibilisierten Patienten um 16% übersteigt. Im Chi-Quadrat-Test lässt sich hier sogar nachweisen, dass signifikant mehr Allergiepatienten mit einer lokalen Rötung reagierten als Patienten ohne Sensibilisierung. Hier stellt sich die Frage, ob es sich bei den dokumentierten Rötungen möglicherweise um beginnende Ekzeme gehandelt haben könnte. Für das Beschwerdebild der Endoprothesenlockerung konnte der Nachweis einer Signifikanz zwischen beiden Patientengruppen nicht erbracht werden.

Von mehreren Autoren wird ein Zusammenhang zwischen einer Allergie gegenüber Metallen oder Knochenzementkomponenten und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen beschrieben. ELVES et al. (1975) konnten bei 23 Personen mit einer Prothesenlockerung in 15 Fällen (65%) eine Metallallergie nachweisen, dagegen trat bei weiteren 27 Patienten ohne Prothesenlockerung nur in vier Fällen (15%) eine Allergie gegenüber Metallen auf. HIERHOLZER und HIERHOLZER (1982) berichten in ihrer Studie, dass Implantatträger mit einer Protheseninfektion im Vergleich zu Personen ohne Implantat bzw. Implantatträger ohne Infektion eine gehäufte Allergierate gegen Kobalt und Nickel zeigten und somit doppelt so häufig gegen eines der getesteten Metalle empfindlich waren. Auch HADDAD et al. (1995) und RICHTER-HINTZ et al. (2004) schildern in ihren Kasuistiken Fälle von Endoprothesenlockerungen und lokalen Ekzemen aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Knochenzementkomponenten.

CANCILLERI et al. (1992), LODI et al. (1995) und MILAVEC-PURETIC et al. (1998) dagegen konnten die Ergebnisse der zuvor genannten Studien in ihren Untersuchungen nicht bestätigen. Die Autoren fanden in ihren Berichten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Metallallergie und dem Auftreten einer Prothesenlockerung. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen bestätigen die Feststellungen letztgenannter Autoren.

Von den insgesamt 138 in der Rostocker Hautklinik epikutan getesteten Patienten wurden 99 in der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock mit einem Gelenkersatz versorgt. Bei einem Großteil dieser Patienten konnten die Ergebnisse der labordiagnostischen und röntgenologischen Untersuchungen ermittelt und analysiert werden. In diesem Patientenkollektiv wurden von 79 der 99 Patienten die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung zusammengestellt. Bei 17 Patienten (21,3%) konnte ein Erregernachweis erbracht werden. Auf einen möglichen Zusammenhang mit einer Hypersensibilisierung wurde in den vorderen Abschnitten bereits eingegangen. Bei diesen 17 Personen mit einer Protheseninfektionen konnte bei acht Patienten (47,1%), d.h. nahezu der Hälfte der Patienten, eine Allergie gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten nachgewiesen werden. Hier kann somit keine genaue Aussage darüber getroffen werden, ob eine Implantatwerkstoffallergie eine Infektion fördert oder eine bestehende Infektion sogar eine Sensibilisierung induzieren kann, so wie es von HIERHOLZER und HIERHOLZER (1982) vermutet wird.

Des Weiteren wurden die Entzündungsparameter (CRP, BSG, Leukozyten) bei 83 der insgesamt 99 Patienten ermittelt. Davon wiesen 31 (37,3%) erhöhte Werte und 52 (62,7%) im Normbereich liegende Entzündungswerte auf. Dieser Parameter ist jedoch sehr unspezifisch und gibt lediglich Auskunft über ein mögliches entzündliches Geschehen. Dieses muss nicht nur auf implantatassoziierte Beschwerden bezogen sein.

Im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen und Revisionen wurden von insgesamt 77 Patienten Proben des periprothetischen Gewebes gewonnen und histologisch untersucht. Bei keinem dieser Patienten konnte histologisch ein Hinweis auf ein allergisches Geschehen gefunden werden. WILLERT et al. (2005) und BAUR et al. (2005) beschrieben in ihren Untersuchungen von periimplantärem Gewebe potenzieller Allergiepazienten ein Zusammentreffen von perivaskulär aggregierten Lymphozyten und Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten, Fibrinexsudationen, feinkörnigen Einschlüssen im Plasma von Makrophagen und Nekrosen. Da periprothetische Überempfindlichkeitsreaktionen auch ohne begleitende epikutane Testreaktion auftreten können (THOMAS, 2003), liefern histologische Untersuchungen wertvolle Zusatzinformationen. Aufgrund des Nichtvorhandenseins dieses periprothetischen Reaktionsmusters bei allen 77 Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die

implantatassoziierten Beschwerden nicht durch eine Allergie gegenüber den eingesetzten Materialien begründet sind.

Im Rahmen der röntgenologischen Untersuchung konnten von 31 Patienten, die im Epikutantest eine Hautreaktion gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten aufwiesen, Röntgenbilder auf das Vorliegen postoperativ aufgetretener Osteolysen ausgewertet werden. Bei keinem dieser Patienten waren Osteolysen festzustellen. Da in der Literatur in mehreren Studien über das Auftreten von Endoprothesenlockerungen infolge Implantatwerkstoffallergie berichtet wird (GOODMAN, 1996; HADDAD et al., 1996), können Osteolysen mögliche Folgen darstellen. SCHUH et al. (2004) berichten über eine Patientin, die fünf Jahre nach einer beidseitigen zementierten Hüftendoprothesenimplantation bilateral eine umschriebene Osteolyse entwickelt hat. Obwohl sich bei dieser Patientin keine Epikutantestreaktion gegenüber Metallen zeigte, dagegen aber ein histologischer Nachweis einer allergischen Reaktion erbracht werden konnte, wurde, nicht zuletzt wegen der Bilateralität, eine Unverträglichkeitsreaktion als Auslöser der Osteolysen vermutet.

Um eine bessere Aussage über die Häufigkeit von Implantatallergien treffen zu können, wurden die in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock epikutan getesteten Patienten den Fallzahlen der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock für die Jahre 2005 bis 2009 gegenüber gestellt. In der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock erhielten in diesen Jahren zwischen 278 und 354 Patienten eine Hüfttotalendoprothese und zwischen 113 und 196 eine Knieendoprothese. Von diesen Patienten wurden jährlich zwischen 11 und 25 Patienten mit dem Verdacht auf eine Implantatwerkstoffallergie zum Epikutantest in die Rostocker Hautklinik überwiesen. Das entspricht, bezogen auf die Gesamtzahl der in diesen Jahren durchgeführten Implantationen, 2,4 bis 4,7%. Von diesen getesteten Patienten wiesen jährlich zwei bis zwölf Patienten eine Hautreaktion im Epikutantest auf. Somit konnten für die Jahre 2005 bis 2009 lediglich bei 0,4 bis 2,3% aller implantierten Patienten Reaktionen gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten festgestellt werden. Ob bei diesen Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Implantatmaterialien die postoperativen implantatassoziierten Beschwerden erklären kann, ist fraglich. Es bestätigt sich jedoch die Aussage, dass Implantatallergien selten zu sein scheinen (MAYOR et al., 1980; DUCHNA et al., 1998; THOMAS et al., 2008 b; EBEN et al., 2009), große Übersichtsdaten zu diesem

Thema fehlen jedoch. WEBLEY et al. (1978) schlussfolgerten, dass eine Metallallergie nicht den hauptsächlichen Faktor in der Entstehung von implantatassoziierten Beschwerden, insbesondere Prothesenlockerung, darstellt. In einer Studie mit 300 Patienten konnten SCHUH et al. (2008) ebenfalls nur sehr wenige implantatbezogene Unverträglichkeitsreaktionen bei Allergiepateinten feststellen. Ein Großteil dieser sensibilisierten Patienten tolerierte trotz nachgewiesener Allergie das Implantat problemlos. Auch CARLSSON und MÖLLER (1989) haben 18 Patienten über viele Jahre hinweg nachuntersucht, die ein Metallimplantat erhielten, gegen das sie eine Allergie zeigten. Bei keinem dieser Patienten konnten kutane Reaktionen oder postoperative Beschwerden nachgewiesen werden.

Von den insgesamt 831 in den Jahren 2005 bis 2009 implantierten Knieendoprothesen wurden 88 Patienten (10,6%) zum Epikutantest in die Rostocker Hautklinik überwiesen. Im gleichen Zeitraum wurden 1629 Hüftendoprothesenimplantationen durchgeführt. Obgleich diese Zahl fast doppelt so hoch ist, erhielten davon lediglich neun Patienten (0,6%) eine allergologische Diagnostik. Somit beträgt die Zahl der epikutan getesteten Knieendoprothesenträger etwa das 10fache der Hüftendoprothesenträger. Im Chi-Quadrat-Test konnte mit $p=0,001$ eine deutliche Signifikanz festgestellt werden. EBEN et al. (2009) ermittelten ähnlich differierende Häufigkeiten. In ihrem Register wiesen etwa viermal so viel Patienten mit Knieimplantaten den Verdacht auf eine Implantatunverträglichkeit wie Patienten mit Hüftimplantaten auf. Die Gründe sind möglicherweise in den verwendeten Materialien, der höheren mechanischen Belastung und dem damit verbundenen höheren Abrieb zu suchen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 13 Patienten, die eine präoperative Allergiediagnostik erhielten, genauer betrachtet. Gründe für die präoperative Testung waren u.a. der anamnestisch herausgestellte Verdacht auf eine Metallunverträglichkeit oder Komplikationen nach vorausgegangenen Eingriffen. Für zwölf Patienten ließ sich der postoperative Beschwerdeverlauf ermitteln, da sie in der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock operiert wurden. Lediglich ein Patient konnte nicht weiter verfolgt werden. Bei sechs dieser 13 Patienten (46,2%) wurde im Epikutantest eine Hautreaktion auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten festgestellt. Obgleich bei diesen Patienten der Nachweis einer Sensibilisierung erbracht wurde, fand dieses Ergebnis nicht in jedem Fall bei der Auswahl der verwendeten Implantatmaterialien Berücksichtigung. Alle sensibilisierten Patienten hatten, trotz der nicht immer

abgestimmten Materialwahl, keine klinischen Beschwerden post operationem. Von den zwölf bekannten Patienten blieben elf (91,7%) beschwerdefrei. Lediglich bei einem nicht sensibilisierten Patienten traten postoperativ Komplikationen durch eine Gelenkinstabilität auf.

Die präoperative Epikutantestung und die damit verbundene Materialwahl hat bei diesen 13 Patienten bis zum heutigen Zeitpunkt ein zum größten Teil erfolgreiches Ergebnis erzielt. THOMAS et al. (2008 b) und RICHTER-HINTZ et al. (2004) empfehlen ebenfalls eine präoperative Allergiediagnostik bei „Hochrisikopatienten“ (z.B. Zahntechnikern), bei Patienten mit einer kutanen Metallunverträglichkeit bzw. Allergie gegenüber Dentalkunststoffen und bei Patienten, die eine Unverträglichkeit von Osteosynthese-/Implantatmaterialien in der Vergangenheit angegeben haben. Beim Nachweis einer Sensibilisierung kann die Implantat- bzw. Knochenzementwahl entsprechend dem Ergebnis erfolgen, um das Risiko von implantatassoziierten Beschwerden infolge einer allergischen Reaktion auf die eingesetzten Materialien zu minimieren. Ein genereller „prophetischer“ Allergietest vor einer Prothesenimplantation ist aber nicht empfehlenswert (JÄGER und BALDA, 1979; WATERMAN und SCHRIK, 1985), da eine Sensibilisierung durch den Epikutantest selbst nicht auszuschließen ist (RAPAPORT, 1980; BREHLER und MERK, 2005).

Für weitere 13 Patienten wurde der Beschwerdeverlauf nach Revisionseingriffen von Knieendoprothesen verfolgt. Alle 13 Patienten zeigten im Epikutantest eine Sensibilisierung gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten. Bei fünf Patienten konnte eine Metallallergie, bei weiteren fünf Patienten eine Allergie auf Knochenzementsubstanzen und bei drei Patienten eine Sensibilisierung gegenüber Metallen und Knochenzement nachgewiesen werden. Auch hier fand das Ergebnis im Epikutantest nicht in jedem Fall Berücksichtigung bei der Auswahl der für die Revision verwendeten Implantatmaterialien. Bei sechs dieser 13 Patienten wurden im Revisionseingriff erneut Materialien eingesetzt, auf die sie im Epikutantest eine allergische Reaktion zeigten. Eine Besserung der Beschwerden konnte jedoch in vier Fällen erreicht werden. Zwei Patienten, die auf Benzoylperoxid bzw. Gentamicin allergisch sind und trotzdem eine zementierte Endoprothese erhielten, klagten nach der Revision weiterhin über Beschwerden, wie z.B. persistierende Schmerzen. Ob diese Symptomatik durch eine periprothetische allergische Reaktion begründet ist, kann nicht endgültig geklärt werden. Möglicherweise könnte eine erneute Revision und der Verzicht von potenziell Allergie auslösenden Materialien helfen. Sollte es in

diesem Fall zu einer Regredienz der Beschwerden kommen, ist eine Überempfindlichkeitsreaktion auf die eingesetzten Materialien wahrscheinlich (THOMAS et al., 2000). Die restlichen sieben Patienten erhielten im Revisionseingriff bei einer Metallallergie eine titanbeschichtete Endoprothese bzw. wurden bei einer Knochenzementallergie zementfrei operiert. Nur ein Patient hatte weiterhin implantatassoziierte Beschwerden, die in diesem Fall nicht auf ein allergisches Geschehen zurückgeführt werden können. So kann ein besseres postoperatives Ergebnis bei den sensibilisierten Patienten herausgestellt werden, die Alternativmaterialien eingesetzt bekommen haben, im Vergleich zu den Patienten, bei denen, trotz nachgewiesener Kontaktallergie gegenüber Implantatwerkstoffen, erneut potenziell Allergie auslösende Substanzen implantiert wurden. DIETRICH et al. (2009) berichten ebenfalls über vier Patienten mit einer Metallallergie (Nickel, Kobalt), die nach der Implantation einer Knieendoprothese über persistierende Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und Prothesenlockerung klagten. Nachdem der Wechsel auf eine titanbeschichtete Prothese erfolgte, waren die Beschwerden rasch rückläufig. Auch PELLENGAHR et al. (2003) kamen zu dem Ergebnis, dass Prothesen auf Titanbasis eine gute Alternative bei Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber Metallen darstellen. EDWARDS und GARDINER (2007) beschreiben eine Kasuistik mit implantatbezogenen Beschwerden bei einem Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber Benzoylperoxid. Nach der Entfernung des Knochenzements waren diese Beschwerden regredient. THYSSEN et al. (2009) konnten dagegen in ihrer Studie kein erhöhtes Risiko für Revisionseingriffe bei sensibilisierten Patienten im Vergleich zu nicht sensibilisierten Patienten feststellen.

Wie im Ergebnisteil bereits tabellarisch dargestellt, wurde der Einfluss verschiedener Knieendoprothesentypen auf die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen geprüft. Hierzu wurde von den 99 in der Orthopädischen Klinik operierten Patienten eine Teilgesamtheit von 65 Patienten gebildet. Davon erhielten 47 ein CoCrMo-Implantat (Prothese A) und 18 ein aus CoCrMo (Femur) und Titan (Tibia) bestehendes Implantat (Prothese B). Im Vergleich der Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber Metallen zeigte sich, dass 19,1% der Patienten mit Prothese A eine oder mehrere Reaktionen auf Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid oder Kaliumdichromat aufwiesen. Dagegen konnte bei 33,3% der Patienten mit Prothese B eine Sensibilisierung gegenüber den genannten Metallen festgestellt werden. Somit hatten anteilig deutlich mehr Patienten eine Metallallergie, bei denen eine aus CoCrMo (Femur) und

Titan (Tibia) bestehende Prothese Verwendung fand. Im Chi-Quadrat-Test konnte aber mit $p=0,323$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Prothesentypen ermittelt werden. Für eine Aussage, ob ein bestimmter Prothesentyp häufiger Sensibilisierungen induzieren kann, ist die untersuchte Patientenzahl zu gering. BENSON et al. (1975) berichten über eine zehnmal höhere Konzentration von Implantatpartikeln im periprothetischen Gewebe bei Metall-Metall-Gleitpaarungen im Vergleich zu anderen Gleitpaarungen. Das Potenzial von modernen Metall-Metall-Gleitpaarungen, mit der Bildung von weniger Korrosionspartikeln, Sensibilisierungen zu induzieren, ist laut GAWKRODGER (2003) immer noch unklar. Letztendlich ist auch entscheidend, wie viel Implantatpartikel durch vermehrten Abrieb freigesetzt werden, weil dieses unter anderem auch die Immunreaktion bei einer Implantat-unverträglichkeit beeinflussen kann (RAU et al., 2008).

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Problematik der Unverträglichkeit von Endoprothesenmaterialien (Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten) gewinnt zunehmend an Interesse. Die Datenlage ist jedoch national und international noch sehr inhomogen und vielfach nicht ausreichend, um sichere und umfassende Aussagen treffen zu können.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie zur Häufigkeit von Implantatallergien nach einer Knie- und Hüftgelenksimplantation an einem selektierten Patientenkollektiv von 138 Personen mit einem Durchschnittsalter von $66,56 \pm 9,24$ Jahren, die im Verlauf von 2005 bis 2009 einer allergologischen Diagnostik im Epikutantest in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock unterzogen wurden, wird ein weiterer Beitrag zum Themenkomplex der Allergien gegen Implantatwerkstoffe geleistet.

Aus den Untersuchungen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Implantatwerkstoffallergien sind seltene Ereignisse. Nur 2,4 bis 4,7% der in den Jahren von 2005 bis 2009 an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock implantierten Patienten wurden zum Epikutantest an die Rostocker Hautklinik überwiesen. Davon reagierten lediglich 0,4 bis 2,3% auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Patienten, bei denen eine Implantatwerkstoffallergie als tatsächliche Ursache für postoperative Beschwerden nach Endoprothesenimplantation vorliegt, noch unter dem Prozentsatz von 0,4 bis 2,3 liegt.
- Der überwiegende Teil der Patienten mit einer Kontaktallergie gegenüber Implantatwerkstoffen toleriert nach Angaben in der Literatur entsprechende Implantate problemlos. Dieses zeigt sich auch in den eigenen Untersuchungen bei 13 präoperativ epikutan getesteten Patienten, von denen sechs eine Sensibilisierung auf Implantatwerkstoffe aufwiesen. Bei keinem der sensibilisierten Patienten traten, trotz der nicht in jedem Fall abgestimmten Materialwahl, post operationem klinische Beschwerden im Untersuchungszeitraum auf. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei 13 Patienten, die einen Revisionseingriff erhielten. Obgleich alle 13 Patienten eine Sensibilisierung gegenüber Implantatwerkstoffen aufwiesen, wurden bei sechs Patienten erneut Materialien eingesetzt, auf die sie im Epikutantest reagierten.

Trotzdem wurde in vier Fällen eine Besserung der implantatassoziierten Beschwerden nach Revision erzielt.

- Bei sensibilisierten Patienten kann unter Verwendung von „Alternativmaterialien“ oder bei Verzicht einer Zementierung des Implantats grundsätzlich ein besseres postoperatives Ergebnis erzielt werden. Möglichen Komplikationen kann auf diese Weise weitgehend vorgebeugt werden.
- Obgleich Implantatwerkstoffallergien selten vorkommen, können im Ereignisfall für den einzelnen Patienten erhebliche Beeinträchtigungen entstehen. Vor diesem Hintergrund ist eine detaillierte allergologische Anamnese zwingend erforderlich. Dabei sind im Rahmen einer Risikoanalyse Fragen nach einer bekannten Allergie gegenüber Metallen oder Dentalkunststoffen sowie eine eventuelle berufliche Prädisposition (z.B. Tätigkeit im zahntechnischen Bereich) zu berücksichtigen. Werden bei den anamnestischen Erhebungen derartige Risiken ermittelt, ist dringend eine präoperative Epikutantestung anzuraten. In jedem Fall ist der Patient präoperativ in einem Gespräch über das mögliche Risiko einer allergischen Reaktion gegenüber Implantatwerkstoffen aufzuklären. Dieses ist entsprechend zu dokumentieren.
- Bei der Abklärung von postoperativen implantatassoziierten Beschwerden muss nach Ausschluss von infektiösen und mechanischen Ursachen auch an das Vorliegen von Implantatwerkstoffallergien gedacht werden, die entsprechend abzuklären sind.
- Nach Prothesenimplantationen, aber auch in Einzelfällen präoperativ, gelangen mehr weibliche als männliche Patienten zur allergologischen Diagnostik im Epikutantest. Etwa zwei Drittel der untersuchten Patienten sind weiblich und nur etwa ein Drittel männlich, wobei die überwiegende Zahl der Patienten zwischen 60 und 80 Jahre alt war. Dieses resultiert daraus, dass aus physiologischen Gründen überwiegend ältere Patienten einer Endoprothesenimplantation unterzogen werden.
- Nach Knieendoprothesenimplantationen treten signifikant häufiger ($p=0,001$) implantatassoziierte Beschwerden als nach Hüftendoprothesenimplantation auf. Im Untersuchungszeitraum wurden 88 von 831 (10,6%) an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock knieendoprothetisch und nur neun von 1629

- (0,6%) hüftendoprothetisch versorgten Patienten zum Epikutantest an die Rostocker Hautklinik überwiesen.
- Die Kontaktallergie rate gegenüber Allergenen in Metalllegierungen beträgt 23,2%. Die häufigsten Reaktionen traten gegenüber Kobalt(II)-chlorid mit 11,6%, Nickel(II)-sulfat mit 10,9% und Kaliumdichromat mit 5,1% auf. Hinsichtlich der Bestandteile in Metalllegierungen wurden die Substanzen Mangan und Vanadiumpentoxid nur bei 39 Patienten getestet und die Substanz Molybdän gar nicht in die Epikutantestung einbezogen. Für diese Substanzen kann somit nur teilweise bzw. keine Aussage über mögliche allergische Reaktionen getroffen werden. Bei Patienten ohne Hautreaktionen gegenüber den getesteten Allergenen in Metalllegierungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise Allergien gegenüber den nicht in die Testung einbezogenen Substanzen vorliegen. Insoweit wäre es sinnvoll, auch für Molybdän, Mangan und Vanadiumpentoxid zuverlässige und geprüfte Testsubstanzen für die Anwendung im Epikutantest zur Verfügung zu stellen.
 - Die Sensibilisierungsraten gegenüber Metallen bei Patienten, die nachweislich ein CoCrMo-Implantat erhielten (n=78), unterscheiden sich mit 24,4% nur unwesentlich zu den für das gesamte Patientenkollektiv von n=138 ermittelten Rate von 23,2%.
 - Die Kontaktallergie rate gegenüber Knochenzementbestandteilen beträgt 21%. Die häufigsten Reaktionen traten gegenüber Benzoylperoxid mit 15,2% und Gentamicin mit 7,2% auf. Die Sensibilisierungsrate hinsichtlich Hydrochinon und HEMA war mit nur jeweils 1,4% gering. NN-Dimethyl-p-Toluidin war nicht Gegenstand der Testung, so dass mögliche allergische Reaktionen nicht zu ermitteln waren.
 - Die Sensibilisierungsrate gegenüber Knochenzementkomponenten unterscheidet sich bei Patienten, die nachweislich eine zementierte Endoprothese erhielten (n=76), nicht gegenüber dem gesamten Patientenkollektiv von n=138. In beiden Grundgesamtheiten beträgt die Sensibilisierungsrate 21%.
 - Tendenziell treten Metallallergien im untersuchten Patientengut mit 23,2% etwas häufiger auf als Allergien gegenüber Knochenzementbestandteilen, die bei 21% liegen.

- Die Altersgruppe der über 65-jährigen Patienten zeigt eine um 10,9% höhere Sensibilisierungsrate gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten. Trotz des tendenziellen Unterschiedes liegt bei der gemeinsamen Betrachtung beider Sensibilisierungsraten kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen vor. Bei der getrennten Betrachtung nach Metallen bzw. Knochenzementkomponenten zeigt sich hinsichtlich der Metalle in der älteren Gruppe eine um 14,4% höhere Allergierate, die mit einem p-Wert von 0,061 eine Tendenz zur Signifikanz aufweist. Bezüglich der Knochenzementbestandteile zeigt die Gruppe der bis 65-Jährigen eine um 6,7% höhere, aber nicht signifikante Rate.
- Bei den weiblichen Patienten liegt eine um 15,5% und somit deutlich höhere Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen und Knochenzementkomponenten als bei den männlichen Patienten vor. Auch hier weist der p-Wert mit 0,089 tendenziell auf eine Signifikanz hin.
- Der Ablesezeitpunkt im Epikutantest hat einen entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis. Im Rahmen der Analyse der Epikutantestergebnisse der fünf häufigsten Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Benzoylperoxid und Gentamicin war am Tag 4 mit $p=0,001$ eine signifikant höhere Allergierate als am Tag 3 zu erzielen. 94,2% aller Reaktionen wurden am Tag 4 und nur 60,9% am Tag 3 festgestellt. Durch Ablesen des Epikutantestes am Tag 3 und 4 wird das Entstehen falsch negativer Ergebnisse somit deutlich begrenzt. Beim Ablesen des Epikutantestes nur am Tag 3 wären in dem untersuchten Patientenkollektiv 39,1% der Reagenten nicht erkannt worden.
- Auf Nickel(II)-sulfat reagierten 93,3% und auf Kaliumdichromat 57,2% der Patienten bereits am Tag 3. Hingegen zeigten bei Kobalt(II)-chlorid 56,3% und bei Gentamicin 70% der Patienten erst am Tag 4 eine positive Reaktion.
Besteht der Verdacht auf eine Implantatwerkstoffallergie, können durchaus auch Spätablesungen sinnvoll sein.
- Die für das eigene Patientenkollektiv ($n=138$) am Tag 3 und 4 ermittelten Kontaktallergieraten für Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid und Kaliumdichromat weisen im Vergleich zu einer vom IVDK generierten Kontrollgruppe ($n=34.707$) nur für Kobalt(II)-chlorid mit $p=0,004$ einen signifikanten Unterschied auf. Die IVDK-

Kontrollgruppe zeigt im Vergleich zum eigenen Patientenkollektiv mit 13% eine um 2,1% höhere Kontaktallergierate bei Nickel(II)-sulfat, mit 5,4% eine um 6,2% niedrigere Rate bei Kobalt(II)-chlorid und mit 5,4% eine nahezu identische Quote für Kaliumdichromat. Betrachtet man allerdings die Sensibilisierungshäufigkeiten zwischen beiden Grundgesamtheiten nur am Tag 3, so liegen die Häufigkeiten im eigenen Patientenkollektiv unter denen der IVDK-Kontrollgruppe, obgleich kein signifikanter Unterschied zu ermitteln war.

- Die Auswertung der klinischen Beschwerden ergab, dass im Vergleich von sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten anteilig deutlich mehr sensibilisierte Patienten mit persistierenden Schmerzen, lokaler Rötung, Überwärmung, Endoprothesenlockerung, Protheseninfektion und gestörter Wundheilung reagierten. Lokale Rötungen traten bei sensibilisierten Patienten mit $p=0,024$ signifikant häufiger auf als bei nicht sensibilisierten. Bei acht von 17 Patienten mit Protheseninfektionen wurden gleichzeitig Allergien auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten nachgewiesen. Ob ein wechselseitiger Zusammenhang zwischen einer bestehenden Infektion und einer Hypersensibilisierung besteht, kann nicht beurteilt werden.
- Histologische Untersuchungen des periprothetischen Gewebes liefern wertvolle Zusatzinformationen für die Beurteilung des Krankheitsgeschehens, weil periprothetische Überempfindlichkeitsreaktionen auch ohne begleitende Epikutantestreaktion auftreten können. Von insgesamt 77 der 138 Patienten wurde im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen und Revisionen periprothetisches Gewebe gewonnen und untersucht. In keinem Fall gab es histologisch Hinweise auf ein allergisches Geschehen.
- Osteolysen können im Ergebnis von Endoprothesenlockerungen infolge von Implantatwerkstoffallergien auftreten. Die Auswertung der röntgenologischen Untersuchungen von 31 Allergiepateinten zeigte bei keinem Patienten Osteolysen.
- Der Vergleich der Sensibilisierungsraten gegenüber Metallen nach Verwendung verschiedener Knieendoprothesentypen ergab, dass Patienten mit einem aus CoCrMo (Femur) und Titan (Tibia) bestehenden Implantat mit 33,3% eine absolut höhere Sensibilisierungshäufigkeit aufwiesen als Patienten mit einem CoCrMo-Implantat, bei denen 19,1% reagierten. Ungeachtet dessen ließ sich kein

signifikanter Unterschied ermitteln. Derartige Vergleichsuntersuchungen sollten fortgeführt werden, setzen aber höhere, als hier verglichene, Probenzahlen voraus.

Die Gesamtproblematik erfordert weitere wissenschaftliche Arbeiten und setzt ein enges Zusammenwirken der Fachbereiche Dermatologie/Allergologie und Orthopädie/Chirurgie sowie die Nutzung bestehender Datenbanken und eine einheitliche standardisierte Datenerhebung und systematische Untersuchung voraus. Nur bei Einhaltung dieses Grundsatzes lässt sich eine verbesserte Datenlage erreichen. Dieses Vorgehen ist nicht zuletzt auch deshalb wichtig, um die relativ niedrigen Fallzahlen pro Jahr umfassend aufzubereiten.

Datenbanken können ein wertvolles Hilfsmittel für die Erfassung und Analyse von Daten sein. Das an der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München errichtete Implantatallergieregister sollte diesbezüglich einer breiteren Nutzung zugeführt werden. Dieses setzt die Bereitschaft zur Übermittlung anonymisierter Daten voraus.

Eine wichtige Unterstützung bei der Generierung von Vergleichsdaten bieten die in der IVDK-Datenbank erfassten Übersichtsdaten zu Sensibilisierungshäufigkeiten gegenüber den verschiedensten Allergenen. Die Daten können nur dann als Vergleichsdaten herangezogen werden, wenn die Datenerhebung an den beteiligten Kliniken nach einheitlichen Grundsätzen erfolgt. Beispielhaft sei hier auf den zeitlich unterschiedlichen Ablesemodus beim Epikutantest hingewiesen.

Sowohl bei retrospektiven als auch bei prospektiven Studien ist es kaum möglich, echte Kontrollgruppen zu bilden. Zur Generierung einer Kontrollgruppe müssten Personen passenden Alters rein zufällig aus der Population ausgewählt und im Epikutantest getestet werden. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der Zusammenstellung von Implantatpatienten ohne klinische Beschwerden, die ebenfalls zu testen wären. Aufgrund des bestehenden Sensibilisierungsrisikos durch den Epikutantest sollte darauf verzichtet werden.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven dermatologischen Studie zur Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien nach einer Knie- und Hüftgelenksimplantation wurden die Epikutantestergebnisse von insgesamt 138 Patienten (96 Frauen, 42 Männer), die in den Jahren 2005 bis 2009 einer allergologischen Diagnostik unterzogen wurden, ausgewertet. Dabei handelte es sich um 125 postoperativ und 13 präoperativ getestete Patienten. Besondere Berücksichtigung fanden die Unverträglichkeitsreaktionen von Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten in Endoprothesenmaterialien. Für den Großteil der Patienten gelang es, neben den dermatologischen auch die orthopädischen Daten in die Auswertung einzubeziehen. Hierzu wurden Angaben wie die Implantatart, die Implantatmaterialien, der Knochenzementtyp, das klinische Beschwerdebild, die Ergebnisse der bakteriologischen, histologischen und röntgenologischen Untersuchung sowie Verlaufsstudien zu einzelnen Patienten berücksichtigt.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass bei 51 der 138 Patienten eine Allergie gegenüber Metallen und/oder Knochenzementkomponenten festgestellt wurde. Tendenziell traten Metallallergien mit 23,2% etwas häufiger auf als Allergien gegenüber Knochenzementbestandteilen, die bei 21% lagen.

Die häufigsten Reaktionen wurden bei Kobalt (11,6%), Nickel (10,9%), Chrom (5,1%), Benzoylperoxid (15,2%) und Gentamicin (7,2%) festgestellt. Patienten, die nachweislich ein CoCrMo-Implantat oder eine zementierte Endoprothese erhielten, zeigten keine höheren Sensibilisierungsraten im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv. Bei den weiblichen Patienten lag eine um 15,5% und somit deutlich höhere Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen und Knochenzementkomponenten als bei den männlichen Patienten vor. Ebenso war bei den über 65-jährigen Patienten eine um 10,9% höhere Sensibilisierungsrate gegenüber diesen Allergenen zu ermitteln. Während bei getrennter Betrachtung nach Metallen oder Knochenzementbestandteilen die Gruppe der über 65-Jährigen bei den Metallen eine um 14,4% höhere Allergierate aufwies, zeigte sich bei den Knochenzementbestandteilen eine umgekehrte Tendenz. Hier wiesen die bis 65-Jährigen eine um 6,7% höhere Rate auf.

Bei den Auswertungen wurde deutlich, dass der Ablesezeitpunkt im Epikutantest einen entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis hat. 94,2% aller Reaktionen

wurden am Tag 4 und nur 60,3% am Tag 3 festgestellt. Durch Ablesungen des Tests an den Tagen 3 und 4 wird das Entstehen falsch negativer Ergebnisse deutlich begrenzt. 39,1% der Reagenten wären beim alleinigen Ablesen des Tests am Tag 3 nicht erkannt worden. Bei den Allergenen mit den häufigsten Reaktionen wie Nickel, Kobalt, Chrom, BPO und Gentamicin lag am Tag 4 eine signifikant höhere Allergierate vor. Auf Nickel reagierten 93,3% und auf Chrom 57,2% der Patienten bereits am Tag 3. Hingegen zeigten bei Kobalt 56,3% und bei Gentamicin 70% der Patienten erst am Tag 4 eine positive Reaktion.

Die Auswertung der klinischen Beschwerden bei 101 Patienten ergab, dass sensibilisierte Patienten anteilig deutlich mehr mit persistierenden Schmerzen, lokaler Rötung, Überwärmung, Lockerung, Infektion und gestörter Wundheilung reagierten als nicht sensibilisierte Patienten. Lokale Rötungen traten bei den Allergiepateinten sogar signifikant häufiger als bei nicht sensibilisierten auf.

Die histologischen Untersuchungen an 77 Patienten erbrachten keinen Hinweis auf allergische Ursachen. Ebenso konnte in keinem Fall eine Osteolyse nachgewiesen werden.

Zudem wurde festgestellt, dass nach Knie-TEPs implantatassoziierte Beschwerden signifikant häufiger als nach Hüft-TEPs auftraten. Im Untersuchungszeitraum wurden 10,6% der knieendoprothetisch und nur 0,6% der hüftendoprothetisch versorgten Patienten zum Epikutantest vorgestellt.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass Implantatwerkstoffallergien selten auftreten. Nur 2,4 bis 4,7% der in den Jahren von 2005 bis 2009 implantierten Patienten wurden zum Epikutantest überwiesen. Davon reagierten lediglich 0,4 bis 2,3% auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten. Die Zahl der Patienten, bei denen Implantatwerkstoffallergien als tatsächliche Ursache für postoperative Beschwerden in Frage kommen, liegt vermutlich noch unter diesem Prozentsatz.

Verlaufsstudien an 13 präoperativ getesteten und 13 Revisionspatienten ließen erkennen, dass ein Großteil der gegen Implantatwerkstoffe sensibilisierten Patienten Implantate mit potenziell Allergie auslösenden Substanzen problemlos tolerierte.

Die Gesamtproblematik erfordert weitere wissenschaftliche Arbeiten im Zusammenwirken der berührten Fachbereiche. Ein wesentlicher Aspekt zur Verbesserung der Datenlage ist die Nutzung vorhandener Datenbanken und eine einheitliche standardisierte Datenerhebung sowie systematische Untersuchung.

8 Literaturverzeichnis

- AGNESKIRCHNER J.D., LOBENHOFFER P. (2004):
Endoprothetik des Kniegelenks, in *Unfallchirurg*; 107: 219-231.
- BADER R., BERGSCHMIDT P., FRITSCHKE A., ANSORGE S., THOMAS P., MITTELMEIER W. (2008):
Alternative Werkstoffe und Lösungen in der Knieendoprothetik für Patienten mit Metallallergie, in *Orthopäde*; 37: 136-142.
- BADER R., MITTELMEIER W., STEINHAUSER E. (2006):
Versagensanalyse von Knieendoprothesen, in *Orthopäde*; 35: 896-903.
- BAUR W., HÖNLE W., WILLERT H.-G., SCHUH A. (2005):
Pathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall-Metall-Gleitpaarungen, in *Orthopäde*; 34: 225-233.
- BENSON M.K., GOODWIN P.G., BROSTOFF J. (1975):
Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties, in *Br Med J*; 15: 374-375.
- BRASCH J., BECKER D., ABERER W., BIRCHER A., KRÄNKE B., DENZER-FÜRST S., SCHNUCH A. (2007):
Kontaktekzem, in *J Dtsch Dermatol Ges*; 5: 943-951.
- BRASCH J., GEIER J., SCHNUCH A. (1998):
Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung, in *Hautarzt*; 49: 184-191.
- BREHLER R., MERK H. (2005):
In-vitro-Tests zum Nachweis von Kontaktallergien, in *Hautarzt*; 56: 1141-1143.
- BREUSCH S.J., KÜHN K.-D. (2003):
Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat, in *Orthopäde*; 32: 41-50.
- CAMPBELL P., SHIMMIN A., WALTER L., SOLOMON M. (2008):
Metal sensitivity as a cause of groin pain in metal-on-metal hip resurfacing, in *The Journal of Arthroplasty*; 23: 1080-1085.
- CANCELLERI F., DE GIORGIS P., VERDOIA C., PARRINI L., LODI A., CROSTI C. (1992):
Allergy to components of total hip arthroplasty before and after surgery, in *Ital J Orthop Traumatol*; 18: 407-410.

CARLSSON A., MÖLLER H. (1989):

Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy, in *Acta Derm Venereol*; 69: 62-66.

CHRISTIANSEN K., HOLMES K., ZILKO P.J. (1979):

Metal sensitivity causing loosened joint prostheses, in *Annals of the Rheumatic Diseases*; 38: 476-480.

DEUTMAN R., MULDER T.J., BRIAN R., NATER J.P. (1977):

Metal sensitivity before and after total hip arthroplasty, in *J Bone Joint Surg Am.*; 59: 862-865.

DIETRICH K.-A., MAZOOCHIAN F., SUMMER B., REINERT M., RUZICKA T., THOMAS P. (2009):

Intolerance reactions to knee arthroplasty in patients with nickel/cobalt allergy and disappearance of symptoms after revision surgery with titanium-based endoprostheses, in *J Dtsch Dermatol Ges*; 7: 1-3.

DUCHNA H.W., NOWACK U., MERGET R., MUHR G., SCHULTZE-WERNINGHAUS G. (1998):

Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants, in *Zentralbl Chir*, 123: 1271-1276.

EBEN R., WALK R., SUMMER B., MAIER S., THOMSEN M., THOMAS P. (2009):

Implantatallergieregister- ein erster Erfahrungsbericht, in *Orthopäde*; 38: 557-562.

EDWARDS S.A., GARDINER J. (2007):

Hypersensitivity to benzoyl peroxide in a cemented total knee arthroplasty, in *Journal of Arthroplasty*; 22: 1226-1228.

ELVES M.W., WILSON J.N., SCALES J.T., KEMP H.B.S. (1975):

Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements, in *British Medical Journal*; 4: 376-378.

EVANS E.M. (1974):

Metal sensitivity as a cause of bone necrosis and loosening of the prosthesis in total joint replacement, in *J Bone Joint Surg Br*; 56: 626-642.

FOUSSEREAU J., LAUGIER P. (1966):

Allergic eczemas from metallic foreign bodies, in *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* ; 52: 220-225.

GARNER L.A. (2004):

Contact Dermatitis to metals, in *Dermatologic Therapy*; 17: 321-327.

GAWKRODGER D.J. (2003):

Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses, in *British Journal of Dermatology*; 148: 1089-1093.

GAWKRODGER D.J. (1993):

Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic prostheses, in *Contact Dermatitis*; 28: 257-259.

GEBHARDT M., GEIER J. (1996):

Evaluation of patch test results with denture material series, in *Contact Dermatitis*; 34: 191-195.

GEIER J. (2010):

Persönliche Mitteilung vom 13.04.2010.

GEIER J., GEFELLER O., WIECHMANN K., FUCHS T. (1999):

Patch test reactions at D4, D5 and D6, in *Contact Dermatitis*; 40: 119-126.

GEIER J., LESSMANN H., BECKER D., THOMAS P. (2008):

Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis, in *Hautarzt*; 59: 594-597.

GOH C.L. (1986):

Prevalence of contact allergy by sex, race and age, in *Contact Dermatitis*; 14: 237-240.

GOODMAN S.B. (1996):

Does the immune system play a role in loosening and Osteolysis of total joint replacements?, in *J Long Term Eff Med Implants*; 6: 91-101.

GOON A.T., BRUZE M., ZIMERSON E., GOH C.-L., KOH, D.S., ISAKSSON M. (2008):

Screening for acrylate/methacrylate allergy in the baseline series: our experience in Sweden and Singapore, in *Contact Dermatitis*; 59: 307-313.

GRANCHI D., CENNI E., TRISOLINO G., GIUNTI A., BALDINI N. (2006):

Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement, in *J Biomed Mater Res*; 77B: 257-264.

GRANCHI D., CENNI E., TIGANI D., TRISOLINO G., BALDINI N., GIUNTI A. (2008):

Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties, in *Biomaterials*; 29: 1494-1500.

- HADDAD F.S., COBB A.G., BENTLEY G., LEVELL N.J., DOWD P.M. (1996):
Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements, in *J Bone Joint Surg Br.*; 78B: 546-549.
- HADDAD F.S., LEVELL N.J., DOWD P.M., COBB A.G., BENTLEY G. (1995):
Cement Hypersensitivity: A cause of aseptic loosening?, in *J Bone Joint Surg Br*, 77-B: 329-330.
- HAEBERLE M., WITTNER B. (2009):
Is gentamicin-loaded bone cement a risk for developing systemic allergic dermatitis?, in *Contact Dermatitis*; 60: 176-177.
- HALLAB N.J., MERRIT K., JACOBS J.J. (2001):
Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants, in *J Bone Joint Surg Am*; 83: 428-436.
- HAUSTEIN U.-F., TEGETMEYER L., ZIEGLER V. (1985):
Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide, in *Contact Dermatitis*; 13: 252-257.
- HEISEL C., THOMSEN M., JAKUBOWITZ E., KRETZER J.P. (2008):
Partikelfreisetzung bei Metall-Metall-Gleitpaarungen, in *Orthopäde*; 37: 644-649.
- HIERHOLZER S., HIERHOLZER G. (1982):
Untersuchungen zur Metallallergie nach Osteosynthesen, in *Unfallchirurgie* ; 6: 347-352.
- HOELLER OBRIGKEIT D., VENS N., MERK H.F., SCHROEDER C.M. (2005):
Kontaktallergene der Standardreihe von 1980-2004 an der Universitätshautklinik Aachen, in *Hautarzt*; 56: 1125-1132.
- HOLZWARTH U., THOMAS P., KACHLER W., GÖSKE J., SCHUH A. (2005):
Metallkundliche Differenzierung von Kobalt-Chrom-Legierungen für Implantate, in *Orthopäde*; 34: 1046-1051.
- JÄGER M., BALDA B.-R. (1979):
Loosening of a total hip prosthesis at contact allergy due to benzoyl peroxide, in *Arch Orthop Traumat Surg*; 94: 175-178.
- JIRANEK W.A., HANSEN A.D., GREENWALD S. (2006):
Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement, in *J Bone Joint Surg Am.*; 88: 2487-2500.
- JONKER M. J., BRUYNZEEL D.P. (2000):
The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7, in *Contact Dermatitis*; 42: 330-335.

KANERVA L., FÖRSTRÖM L. (2001):

Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant, in *Contact Dermatitis*; 44: 103.

KAPLAN K., DELLA VALLE C.J., HAINES K., ZUCKERMAN J.D. (2002):

Preoperative identification of a bone-cement allergy in a patient undergoing total knee arthroplasty, in *The Journal of Arthroplasty*; 17(6): 788-791.

KLEINHANS D. (2007):

Interpretation negativer Ergebnisse beim Epikutantest, in *Hautnah Dermatologie*; 2: 72-74.

KUBBA R., TAYLOR J.S., MARKS K.E. (1981):

Cutaneous complications of orthopaedic implants. A two year prospective study, in *Arch Dermatol* ; 177: 554-560.

KWANGSUKSTITH C., MAIBACH H.I. (1995):

Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis, in *Contact Dermatitis*; 33: 289-298.

LHOTKA C.G., SZEKERES T., FRITZER-SZEKERES M., SCHWARZ G., STEFFAN I., MASCHKE M., DUBSKY G., KREMSER M., ZWEYMÜLLER K. (1998):

Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing?, in *The American Journal of Surgery*; 176: 320-323.

LINDBERG L., ÖNNERFÄLT R., DINGELDEIN E., WAHLIG H. (1991):

The release of gentamicin after total hip replacement using low or high viscosity bone cement, in *International Orthopaedics*; 15: 305-309.

LIIPPO J., LAMMINTAUSTA K. (2008):

Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication, in *Contact Dermatitis*; 59: 268-272.

LODI A., CHIARELLI G., MANCINI L.L., CANCELLERI F., PARRINI L., CROSTI C. (1995):

Skin sensitivity to endoprosthetic materials in the recipients of hip prostheses, in *Contact Dermatitis*; 32: 58-59.

LYELL A. (1979):

Metal allergy and metallic prostheses, in *International Journal of Dermatology*; 18: 805-807.

MAYOR M.B., MERRITT K., BROWN S.A. (1980):

Metal allergy and the surgical patient, in *The American Journal of Surgery*; 139: 477-479.

MERRIT K., BROWN S.A. (1981):

Metal sensitivity reactions to orthopedic implants, in *International Journal of Dermatology*; 20: 89-94.

MILAVEC-PURETIĆ V., ORLIĆ D., MARUŠIĆ A. (1998):

Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis, in *Arch Orthop Trauma Surg*; 117: 383-386.

MÖLLER H. (1990):

Nickel dermatitis: problems solved and unsolved, in *Contact Dermatitis*; 23: 217-220.

MORAWIETZ L., GEHRKE T., SCHRÖDER J.H., KRENN V. (2006):

Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung, in *Pathologe*; 27: 439-446.

MUNRO-ASHMAN D., MILLER A.J. (1976):

Rejection of metal to metal prosthesis and skin sensitivity to cobalt, in *Contact Dermatitis*; 2: 65-67.

NATER J.P., BRIAN R.G., DEUTMAN R., MULDER T.J. (1976):

The development of metal hypersensitivity in patients with metal-to-plastic hip arthroplasties, in *Contact Dermatitis*; 2: 259-261.

NIKOLAOU V.S., BERGERON S.G., HUK O.L., ZUKOR D.J., ANTONIOU J. (2009):

Evaluation of persistent pain after hip resurfacing, in *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*; 67(2); 168-172.

OPPEL T., SCHNUCH A. (2006):

Häufigste Auslöser allergischer Kontaktekzeme, in *Dtsch Med Wochenschr*; 131: 1584-1589.

PELLENGAHR C., MAYER W., MAIER M., MÜLLER P.E., SCHULZ C., DÜRR H.R., TROUILLIER H., STEINBORN M., JANSSON V., REFIOR H.J. (2003):

Resurfacing knee arthroplasty in patients with allergic sensitivity to metals, in *Arch Orthop Trauma Surg*; 123: 139-143.

RAPAPORT M.J. (1980):

Patch testing in orthopedic prosthetic patients, in *Contact Dermatitis*; 6(3): 229.

RAU C., THOMAS P., THOMSEN M. (2008):

Metallallergie bei Patienten vor bzw. nach endoprothetischem Gelenkersatz, in *Orthopäde*; 37: 102-110.

REED K.B., DAVIS M.D.P., NAKAMURA K., HANSON L., RICHARDSON D.M. (2008):
Retrospective evaluation of patch testing before or after metal device implantation, in *Arch Dermatol*; 144(8): 999-1007.

REICH J., HOVY L., LINDENMAIER H.-L., ZELLER R., SCHWIESAU J., THOMAS P., GRUPP T.M. (2010):
Präklinische Ergebnisse beschichteter Knieimplantate für Allergiker, in *Orthopäde*; 1: 1-8.

RICHTER G. (1996):
Dentalwerkstoffe- Problemsubstanzen in der allergologischen Diagnostik?, in *Hautarzt*; 47: 844-849.

RICHTER-HINTZ D., RIEKER J., RAUCH L., HOMEY B. (2004):
Prothesenunverträglichkeit bei Typ-IV-Sensibilisierung gegen Knochenzement, in *Hautarzt*; 55: 987-989.

RIDLEY C.M. (1977):
How relevant is cobalt sensitivity in a patient with an unsatisfactory total knee replacement?, in *Clinical and Experimental Dermatology*; 2: 401-404.

ROOKER G.D., WILKINSON J.D. (1980):
Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study, in *J Bone Joint Surg Br*; 62: 502-505.

ROSTOKER G., ROBIN J., BINET O., BLAMOUTIER J., PAUPE J., LESSANA-LEIBOWITCH M., BEDOUELLE J., SONNECK J.M., GARREL J.B., MILLET P. (1987):
Dermatitis due to orthopaedic implants. A review of the literature and report of three cases, in *J Bone Joint Surg Am.*; 69: 1408-1412.

SCHÄFER T., BÖHLER E., RUHDORFER S., WEIGL L., WESSNER D., FILIPIAK B., WICHMANN H.E., RING J. (2001):
Epidemiology of contact allergy in adults, in *Allergy*; 56: 1192-1196.

SCHNUCH A., ABERER W., AGATHOS M., BECKER D., BRASCH J., ELSNER P., FROSCH P.J., FUCHS T., GEIER J., HILLEN U., LÖFFLER H., MAHLER V., RICHTER G., SZLISKA C. (2008):
Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen, in *J Dtsch Dermatol Ges*; 6: 770-775.

SCHNUCH A., GEIER J., LESSMANN H., UTER W., BRASCH J., FROSCH P.J. (2004):
Kontaktallergene im aktuellen Zeitverlauf, in *Allergo J*; 13: 57-69.

SCHUH A., LILL C., HÖNLE W., EFFENBERGER H. (2008):
Häufigkeit von Allergien gegen Implantatwerkstoffe in der Hüft- und
Knieendoprothetik, in *Zentralbl Chir*, 133: 292-296

SCHUH A., THOMAS P., HOLZWARTH U., ZEILER G. (2004):
Bilaterale umschriebene Osteolyse nach zementierter
Hüfttotalendoprothesenimplantation, in *Orthopäde*; 33: 727-731.

SCHUH A., THOMAS P., KACHLER W., GÖSKE J., WAGNER L., HOLZWARTH U.,
FORST R. (2005):
Das Allergiepotezial von Implantatwerkstoffen auf Titanbasis, in *Orthopäde*; 34:
327-333.

SCHUH A., THOMAS P., REINHOLD R., HOLZWARTH U., ZEILER G., MAHLER V.
(2006):
Allergie auf Knochenzementbestandteile nach Knieendoprothesenimplantation, in
Zentralbl Chir, 131: 429-431.

STEVENSON W.J. (1941):
Methylmethacrylate dermatitis, in *Contact point*; 18: 171.

STRAFF W., SCHNUCH A. (2006):
Umweltbedingte Kontaktallergien, in *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-
Gesundheitsschutz*; 49: 796-803.

SUMMER B., FINK U., ZELLER R., RUEFF F., MAIER S., ROIDER G., THOMAS P.
(2007):
Patch test reactivity to a cobalt-chromium-molybdenum alloy and stainless steel in
metal-allergic patients in correlation to the metal ion release, in *Contact Dermatitis*;
57: 35-39.

SUNDERMAN JR. F.W., HOPFER S.M., SWIFT T., REZUKE W.N., ZIEBKA L.,
HIGHMAN P., EDWARDS B., FOLCIK M., GOSSLING H.R. (1989):
Cobalt, chromium and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-
coated knee or hip prostheses, in *J Orthop Res*; 7: 307-315.

STEENS W., LOEHR J.F., VON FOERSTER G., KATZER A. (2006):
Chronische Kobaltvergiftung in der Endoprothetik, in *Orthopäde*; 35: 860-864.

SWIONTKOWSKI M.F., AGEL J., SCHWAPPACH J., MCNAIR P., WELCH M.
(2001):
Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries, in *Journal of
Orthopaedic Trauma*; 15(2): 86-89.

THOMAS P. (2003):
Allergien durch Implantatwerkstoffe, in *Orthopäde*; 32: 60-64.

THOMAS P., BANDL W.-D., MAIER S., SUMMER B., PRZYBILLA B. (2006 a): Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature, in *Contact Dermatitis*; 55: 199-202.

THOMAS P., BRAATHEN L.R., DÖRIG M., AUBÖCK J., NESTLE F., WERFEL T., WILLERT H.G. (2009): Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation, in *Allergy*; 64: 1157-1165.

THOMAS P., SCHUH A., EBEN R., THOMSEN M. (2008 a): Allergie auf Knochenzementbestandteile, in *Orthopäde*; 37: 117-120

THOMAS P., SCHUH A., RING J., THOMSEN M. (2008 b): Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien, in *Orthopäde*; 37: 75-88

THOMAS P., SCHUH A., SUMMER B., MAZOOCHIAN F., THOMSEN M. (2006 b): Knochenzementallergie, in *Orthopäde*; 35: 956-960.

THOMAS P., SUMMER B., PRZYBILLA B. (2001): Allergische Reaktionen auf Metallimplantate, in *Deutsches Ärzteblatt*; 30: 1971-1974.

THOMAS P., SUMMER B., SANDER C.A., PRZYBILLA B. (2000): 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, in *Allergy*; 55: 969-972.

THOMAS P., THOMSEN M. (2008): Allergiediagnostik bei Metallimplantatunverträglichkeit, in *Orthopäde*; 37: 131-135.

THOMSEN M. (2008): Implantatallergien- ein zunehmendes Problem?, in *Orthopäde*; 37: 101.

THYSSEN J. P., JAKOBSEN S.S., ENKILDE K., JOHANSEN J. D., SØBALLE K., MENNÉ T. (2009): The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision, in *Acta Orthopaedica*; 80(6): 646-652.

TODD D.J., HANDLEY J., METWALI M., ALLEN G.E., BURROWS D. (1996): Day 4 is better than day 3 for a single patch test reading, in *Contact Dermatitis*; 34: 402-404

TREUDLER R., SIMON J.C. (2007): Benzoyl peroxide: is it a relevant bone cement allergen in patients with orthopaedic implants?, in *Contact Dermatitis*; 57: 177-180.

WATERMAN A.H., SCHRIK J.J. (1985):

Allergy in hip arthroplasty, in *Contact Dermatitis*; 13: 294-301.

WEBLEY M., KATES A., SNAITH M.L. (1978):

Metal sensitivity in patients with a hinge arthroplasty of the knee, in *Annals of the Rheumatic Diseases*; 37: 373-375.

WIGREN A. (1982):

Kobaltallergische Reaktion nach Kniegelenksarthroplastik mit Walldins-Prothese, in *Z. Orthop.*; 120: 17.

WILLERT H.-G., BUCHHORN G.H., FAYYAZI A., FLURY R., WINDLER M.,
KÖSTER G., LOHMANN C.H. (2005):

Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study, in *J Bone Joint Surg Am.*; 87: 28-36.

WILLERT H.-G., BUCHHORN G.H., FAYYAZI A., LOHMANN C. (2000):

Histopathologische Veränderungen bei Metall-Metall-Gelenken geben Hinweise auf eine zellvermittelte Überempfindlichkeit, in *Osteologie*; 9: 165-179.

WORM M., BRASCH J., GEIER J., UTER W., SCHNUCH A. (2005):

Epikutantestung mit der DKG-Standardreihe 2001-2004, in *Hautarzt*; 56: 1114-1124.

ZAMZOW H. (2008):

Implantatallergien in der Knieendoprothetik aus Sicht eines Unfallchirurgen beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK), in *Orthopäde*; 37: 121-124.

ANHANG

Dokumentationsblatt „Implantatallergie“

[Zur verschlüsselten Eingabe in das Implantatallergie-Register]
bei Rückfragen Implantatallergie.Derma@med.uni-muenchen.de oder Tel: 089/5160-6175

An das
Implantatallergie-Register
c/o Prof. Dr. P. Thomas
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie der LMU München
Frauenlobstr. 9-11
80337 München

Datum:
Meldender Arzt/Ärztin: Adresstempel (Tel. / E-Mail)

Patient

Initialen (Name, Vorname):

weibl. | männl. |

Geburtsdatum: T M J

Materialparameter

Osteosynthese- / Implantatmaterial (Handelsname):

Zement: | nein | ja

Sonstige Materialien:

Eingesetzt seit:

Lokalisation:

Patientenparameter

Symptome/klinische Befunde:

Schmerzen: | nein | ja

Juckreiz: | nein | ja

Erguß: | nein | ja

Schwellung: | nein | ja

Rötung: | nein | ja

Ekzem: | Implantatbereich

gestörte Wund-/Frakturheilung: | nein | ja

Lockerung: | nein | ja

| generalisiert

Infektverdacht: | nein | ja

Sonstiges:

Labor- / Apparative Untersuchung:

Bakteriologie: | nein | ja, Keimnachweis:.....aus (Material).....

Röntgen: | nein | ja, Ergebnis:

Entzündungsparameter: nein | ja, Ergebnis:

Allergiediagnostik

Vorbekannte Allergien /Komplikationen:

Heuschnupfen: | nein | ja

Asthma: | nein | ja

Neurodermitis: | nein | ja

Kontaktallergie: | nein | ja

Allergiepaß | nein | ja

Eintragungen:.....durch.....

aktueller Pricktest: | nein | ja

Datum..... Reaktion | nein | ja, auf.....

aktueller Epikutantest: | nein | ja

Datum..... Reaktion | nein | ja, auf.....

Lymphozytentransformationstest: | nein | ja

Ergebnis:

Histologie: | nein | ja

Ergebnis:

Immunhistologie: | nein | ja

Ergebnis:

IgE-Diagnostik: | nein | ja

Ergebnis:

Kommentar:

In Kooperation mit *Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)* und
Deutsche Kontaktallergie Gruppe (DKG) der *Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)*

Kontrollgruppe für Rostock, 138 Implantat-Patienten (n=34.707.)
Reaktionen an Tag 3 (bzw. Tag 4)

Substanz	Konz.	Einheit	Vehikel	Testzahl	neg	?	f	+	++	+++	ir	%pos	95%-CI (% pos)
Ammoniumheptamolybdat	1,00	%	Aqu	454	447	4	0	2	0	0	1	0,4	0,1-1,6
Benzoylperoxid	1,00	%	Vas	6264	5415	255	15	316	32	9	222	5,7	5,1-6,3
Gentamicinsulfat	20,00	%	Vas	5697	5417	61	20	159	18	6	16	3,2	2,8-3,7
Hydrochinon	0,10	%	Vas	0	0	0	0	0	0	0	0		
Hydrochinon	1,00	%	Vas	4535	4425	53	1	18	3	1	34	0,5	0,3-0,7
Kaliumdichromat	0,50	%	Vas	31563	28505	766	117	1197	396	106	476	5,4	5,1-5,6
Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O	1,00	%	Vas	31530	28101	695	144	1116	437	138	899	5,4	5,1-5,6
Kupfer (II)-sulfat, 5*H2O	1,00	%	Aqu	4423	4398	6	2	7	1	0	9	0,2	0,1-0,4
Methylmethacrylat	2,00	%	Vas	6026	5910	34	2	49	17	0	14	1,1	0,8-1,4
N,N-Dimethyl-p-toluidin	2,00	%	Vas	1008	1000	5	0	1	0	0	2	0,1	0,0-0,6
Nickel (II)-sulfat 6*H2O	5,00	%	Vas	31301	26444	412	193	2148	1452	468	184	13,0	12,6-13,4
2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)	1,00	%	Vas	5610	5461	26	2	63	37	11	10	2,0	1,6-2,4
Molybdän-V-chlorid	0,50	%	Vas	362	362	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0-0,8
Molybdän-V-chlorid	2,00	%	Vas	1098	1078	10	0	2	0	0	8	0,2	0,0-0,7
Titan-IV-oxid	0,10	%	Vas	2095	2070	18	0	2	0	0	5	0,1	0,0-0,3
Mangan (II)-chlorid	0,50	%	Aqu	1215	1201	4	3	4	0	0	3	0,3	0,1-0,8
Vanadium-pentoxid	10,00	%	Vas	1010	997	7	0	5	0	0	1	0,5	0,2-1,2

Zusammenfassung der Arbeit in

THESEN

zur Verteidigung der
Inauguraldissertation

über das Thema:

Retrospektive Studie zur Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien bei einem selektierten orthopädischen Patientengut nach Implantation von Knie- und Hüftendoprothesen

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

von
Heyne, Anja, geb. in Berlin
aus Crivitz

Rostock, 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Implantatwerkstoffallergien durch Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten werden seit längerem als mögliche Ursache für postoperative allergische Reaktionen bis hin zum vollständigen Versagen von Endoprothesen diskutiert. Obgleich Implantate in den meisten Fällen bei den jährlich zahlreich durchgeführten Knie- und Hüftendoprothesenoperationen problemlos vertragen werden, können allergische Reaktionen neben anderen Diagnosen wie Protheseninfektionen oder biomechanische Ursachen Auslöser von postoperativen implantatbezogenen Beschwerden sein. Insgesamt gibt es jedoch nur wenige Übersichtsdaten zur Häufigkeit des Auftretens von Implantatwerkstoffallergien.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive dermatologische Studie zur Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien nach einer Knie- oder Hüftgelenksimplantation bei 138 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $66,56 \pm 9,24$ Jahren durchgeführt, die in den Jahren 2005 bis 2009 an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock zur Epikutantestung überwiesen wurden. Neben den dermatologischen Daten wurden orthopädische Daten in die Auswertung einbezogen, die in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock erhoben wurden. Dabei flossen Angaben wie die Implantatart, die Implantatmaterialien, der Knochenzementtyp, das klinische Beschwerdebild und die Ergebnisse der bakteriologischen, histologischen und röntgenologischen Untersuchungen in die Betrachtung ein.

Bei den Untersuchungen wurde geprüft, ob das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien haben. Desweiteren wurde analysiert, welche Bedeutung der Ablesezeitpunkt im Epikutantest für das Testergebnis hat. Zudem wurde ermittelt, ob es Unterschiede hinsichtlich der Beschwerdehäufigkeit zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Patienten gibt und sich die verwendete Implantatart und der verwendete Implantattyp auf die Sensibilisierungshäufigkeit auswirken.

Die Arbeit hatte zum Ziel, einen Beitrag zur Verbesserung der Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Implantatwerkstoffallergien zu liefern und allergischen Reaktionen als mögliche Ursache von Endoprothesenunverträglichkeiten im klinischen Alltag sowohl prä- als auch postoperativ eine größere Aufmerksamkeit beizumessen.

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen können folgende Thesen abgeleitet werden:

1. Implantatwerkstoffallergien sind seltene Ereignisse. Nur 2,4 bis 4,7% der in den Jahren von 2005 bis 2009 an der Klinik für Orthopädie der Universität Rostock implantierten Patienten wurden zum Epikutantest an die Rostocker Hautklinik überwiesen. Davon reagierten lediglich 0,4 bis 2,3% auf Metalle und/oder Knochenzementkomponenten. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Patienten, bei denen eine Implantatwerkstoffallergie als tatsächliche Ursache für postoperative Beschwerden nach Endoprothesenimplantation vorliegt, noch unter dem Prozentsatz von 0,4 bis 2,3 liegt.
2. Der überwiegende Teil der Patienten mit einer Kontaktallergie gegenüber Implantatwerkstoffen toleriert entsprechende Knie- und Hüftendoprothesen problemlos. Bei 13 präoperativ epikutan getesteten Patienten wiesen sechs eine Sensibilisierung gegenüber Implantatwerkstoffen auf. Bei keinem der sensibilisierten Patienten traten, trotz der nicht in jedem Fall abgestimmten Materialwahl, post operationem klinische Beschwerden im Untersuchungszeitraum auf. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei 13 Patienten, die einen Revisionseingriff erhielten. Obgleich alle 13 Patienten eine Sensibilisierung gegenüber Implantatwerkstoffen aufwiesen, wurden bei sechs Patienten erneut Materialien eingesetzt, auf die sie im Epikutantest reagierten. Trotzdem wurde in vier Fällen eine Besserung der implantatassoziierten Beschwerden nach Revision erzielt.
3. Bei sensibilisierten Patienten kann unter Verwendung von Alternativmaterialien oder bei Verzicht einer Zementierung des Implantates grundsätzlich ein besseres postoperatives Ergebnis erzielt werden. Möglichen Komplikationen kann auf diese Weise weitgehend vorgebeugt werden. Von den sechs Patienten, die im Epikutantest präoperativ eine Sensibilisierung gegen Implantatwerkstoffe aufwiesen, traten bei drei Patienten nach Verwendung von Alternativmaterialien und/oder zementfreier Operation keine Beschwerden post operationem auf. Von 13 sensibilisierten Patienten zeigten sechs von sieben Patienten nach Verwendung von Alternativmaterialien (titanbeschichtete Prothese und/oder zementfreie Verankerung der Prothese) beim Revisionseingriff eine Besserung der Beschwerden.
4. Nach Prothesenimplantationen, aber auch in Einzelfällen präoperativ, gelangen mehr weibliche als männliche Patienten zur allergologischen Diagnostik im Epi-

kutantest. Von den 138 Patienten gelangten 96 Frauen (69,6%) und 42 Männer (30,4%) zur Epikutantestung. Somit sind etwa zwei Drittel der untersuchten Patienten weiblich und nur etwa ein Drittel männlich. Dieses bestätigt die in der Literatur beschriebene typische Verteilung des allergischen Patientengutes. Die überwiegende Zahl der Patienten war zwischen 60 und 80 Jahre alt. Dieses resultiert daraus, dass aus physiologischen Gründen überwiegend ältere Patienten einer Endoprothesenimplantation unterzogen werden.

5. Nach Knieendoprothesenimplantationen treten signifikant häufiger ($p=0,001$) implantatassoziierte Beschwerden als nach Hüftendoprothesenimplantation auf. Im Untersuchungszeitraum wurden 88 von 831 (10,6%) an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock knieendoprothetisch und nur neun von 1629 (0,6%) hüftendoprothetisch versorgten Patienten zum Epikutantest an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock überwiesen.
6. Die Kontaktallergierate gegenüber Allergenen in Metalllegierungen beträgt 23,2%. Die häufigsten Reaktionen traten gegenüber Kobalt(II)-chlorid mit 11,6%, Nickel(II)-sulfat mit 10,9% und Kaliumdichromat mit 5,1% auf. Hinsichtlich der Bestandteile in Metalllegierungen wurden die Substanzen Mangan und Vanadiumpentoxid nur bei 39 Patienten getestet und die Substanz Molybdän gar nicht in die Epikutantestung einbezogen. Für diese Substanzen kann somit nur teilweise bzw. keine Aussage über mögliche allergische Reaktionen getroffen werden. Bei Patienten ohne Hautreaktionen gegenüber den getesteten Allergenen in Metalllegierungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise Allergien gegenüber den nicht in die Testung einbezogenen Substanzen vorliegen. Insoweit wäre es sinnvoll, auch für Molybdän, Mangan und Vanadiumpentoxid zuverlässige und geprüfte Testsubstanzen für die Anwendung im Epikutantest zur Verfügung zu stellen.
7. Die Sensibilisierungsraten gegenüber Metallen bei Patienten, die nachweislich ein CoCrMo-Implantat erhielten ($n=78$), unterscheiden sich mit 24,4% nur unwesentlich zu der für das gesamte Patientenkollektiv von $n=138$ ermittelten Rate von 23,2%.

8. Die Kontaktallergierate gegenüber Knochenzementbestandteilen beträgt 21%. Die häufigsten Reaktionen traten bei Benzoylperoxid mit 15,2% und Gentamicin mit 7,2% auf. Die Sensibilisierungsrate hinsichtlich Hydrochinon und HEMA war mit nur jeweils 1,4% gering. NN-Dimethyl-p-Toluidin war nicht Gegenstand der Testung, so dass mögliche allergische Reaktionen nicht zu ermitteln waren.
9. Die Sensibilisierungsrate gegenüber Knochenzementkomponenten unterscheidet sich bei Patienten, die nachweislich eine zementierte Endoprothese erhielten (n=76), nicht gegenüber dem gesamten Patientenkollektiv von n=138. In beiden Grundgesamtheiten beträgt die Sensibilisierungsrate 21%.
10. Tendenziell treten Metallallergien im untersuchten Patientengut mit 23,2% etwas häufiger auf als Allergien gegenüber Knochenzementbestandteilen, die bei 21% liegen.
11. Die Altersgruppe der über 65-jährigen Patienten zeigt eine um 10,9% höhere Sensibilisierungsrate gegenüber Allergenen in Metalllegierungen und Knochenzementkomponenten als die Altersgruppe der bis 65-Jährigen. Trotz des tendenziellen Unterschiedes liegt bei der gemeinsamen Betrachtung beider Sensibilisierungsraten kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen vor. Bei der getrennten Betrachtung nach Metallen bzw. Knochenzementkomponenten zeigt sich hinsichtlich der Metalle in der älteren Gruppe eine um 14,4% höhere Allergierate, die mit einem p-Wert von 0,061 eine Tendenz zur Signifikanz aufweist. Bezüglich der Knochenzementbestandteile zeigt die Gruppe der bis 65-Jährigen eine um 6,7% höhere, aber nicht signifikante Rate.
12. Weibliche Patienten zeigen eine deutlich höhere Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen und Knochenzementkomponenten als männliche Patienten. Während 41,7% der Frauen im Epikutantest gegen ein oder mehrere Allergene in Metalllegierungen bzw. Knochenzementbestandteilen reagierten, waren es nur 26,2% der Männer. Somit liegt bei den weiblichen Patienten eine um 15,5% höhere Sensibilisierungsrate vor. Auch hier weist der p-Wert mit 0,089 tendenziell auf eine Signifikanz hin.

13. Der Ablesezeitpunkt im Epikutantest hat einen entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis. Im Rahmen der Analyse der Epikutantestergebnisse der fünf häufigsten Allergene Nickel(II)-sulfat, Kobalt(II)-chlorid, Kaliumdichromat, Benzoylperoxid und Gentamicin war am Tag 4 mit $p=0,001$ eine signifikant höhere Allergierate als am Tag 3 zu erzielen. 94,2% aller Reaktionen wurden am Tag 4 und nur 60,9% am Tag 3 festgestellt. Auf Nickel(II)-sulfat reagierten 93,3% und auf Kaliumdichromat 57,2% der Patienten bereits am Tag 3. Hingegen zeigten bei Kobalt(II)-chlorid 56,3% und bei Gentamicin 70% der Patienten erst am Tag 4 eine positive Reaktion.
14. Durch Ablesen des Epikutantestes am Tag 3 und 4 wird das Entstehen falsch negativer Ergebnisse somit deutlich begrenzt. Beim Ablesen des Epikutantestes nur am Tag 3 wären in dem untersuchten Patientenkollektiv 39,1% der Reagenten nicht erkannt worden. Besteht der Verdacht auf eine Implantatwerkstoffallergie können durchaus auch Spätablesungen sinnvoll sein.
15. Sensibilisierte Patienten reagieren häufiger mit persistierenden Schmerzen, lokaler Rötung, Überwärmung, Endoprothesenlockerung, Protheseninfektion und gestörter Wundheilung als nicht sensibilisierte Patienten. Lokale Rötungen traten bei insgesamt 12 der 101 Patienten (11,9%) auf. Davon waren acht Patienten (22,2%) den sensibilisierten und nur vier (6,2%) den nicht sensibilisierten zuzuordnen. Somit waren bei den sensibilisierten Patienten signifikant häufiger ($p=0,024$) lokale Rötungen zu dokumentieren als bei den nicht sensibilisierten.
16. Histologische Untersuchungen des periprothetischen Gewebes liefern wertvolle Zusatzinformationen für die Beurteilung des Krankheitsgeschehens, weil periprothetische Überempfindlichkeitsreaktionen auch ohne begleitende Epikutantestreaktion auftreten können. Von insgesamt 77 der 138 Patienten wurde im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen und Revisionen periprothetisches Gewebe gewonnen und untersucht. In keinem Fall gab es histologisch Hinweise auf ein allergisches Geschehen.

17. Patienten mit einem aus CoCrMo (Femur) und Titan (Tibia) bestehenden Knie-Implantat weisen mit 33,3% eine absolut höhere Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Metallen auf als Patienten mit einem CoCrMo-Knie-Implantat, bei denen 19,1% reagierten. Jedoch besteht kein signifikanter Unterschied. Derartige Vergleichsuntersuchungen sollten fortgeführt werden, setzen aber höhere, als hier verglichene, Patientenzahlen voraus.
18. Obgleich Implantatwerkstoffallergien selten vorkommen, können im Ereignisfall für den einzelnen Patienten erhebliche Beeinträchtigungen entstehen. Vor diesem Hintergrund ist eine detaillierte allergologische Anamnese zwingend erforderlich. Dabei sind im Rahmen einer Risikoanalyse Fragen nach einer bekannten Allergie gegenüber Metallen oder Dentalkunststoffen sowie eine eventuelle berufliche Prädisposition (z.B. Tätigkeit im zahntechnischen Bereich) zu berücksichtigen. Werden bei den anamnestischen Erhebungen derartige Risiken ermittelt, ist dringend eine präoperative Epikutantestung anzuraten. In jedem Fall ist der Patient präoperativ in einem Gespräch über das mögliche Risiko einer allergischen Reaktion gegenüber Implantatwerkstoffen aufzuklären. Dieses ist entsprechend zu dokumentieren.
19. Eine Verbesserung der Datenlage lässt sich nur im Zusammenwirken der berührten Fachbereiche Dermatologie/Allergologie und Orthopädie/Chirurgie und unter Nutzung bestehender Datenbanken erreichen. Die Erfassung von Daten in Datenbanken setzt für ihre Vergleichbarkeit eine einheitliche standardisierte Datenerhebung und systematische Untersuchung voraus. Dieses Vorgehen ist nicht zuletzt auch deshalb wichtig, um die relativ niedrigen Fallzahlen pro Jahr umfassend aufbereiten zu können.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Gross, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, danke ich für die Überlassung des Themas, die jederzeitige Unterstützung und das entgegengebrachte Verständnis.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. D. Rothaupt, Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Rostock, für die übernommene Betreuung und Korrektur der Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. W. Mittelmeier, Direktor der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock, für die Bereitstellung der orthopädischen Daten und die an diesem Fachbereich gegebene Unterstützung.

Herrn Dr. M. Ellenrieder, Oberarzt an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock, danke ich für den fachlichen Rat bei der Bearbeitung des orthopädischen Teils der Arbeit und das jederzeit offene Ohr für meine Anliegen.

Ich bedanke mich weiterhin bei Frau Susanne Knaak, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock, für das Bereitstellen der entsprechenden Patientenakten. Ihre positive und nette Art wird mir stets in guter Erinnerung bleiben.

Bei Frau Dipl.-Math. H. Krentz vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock möchte ich mich für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. J. Geier, Mitarbeiter des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) und erster Vorsitzender der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) für die Überlassung von Vergleichsdaten aus dem Datenfundus des IVDK, die fachlichen Anregungen und die freundlichen und motivierenden Gespräche.

Abschließend möchte ich ganz herzlich meiner Mutter, Frau Dr. H. Heyne, für das große Verständnis und die Anteilnahme während meiner Arbeit an der Promotion sowie für ihre Unterstützung in dem für mich sehr schwierigen Jahr 2010 danken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt durch meine Unterschrift, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die ich wörtlich oder annähernd wörtlich aus Veröffentlichungen entnommen habe, als solche kenntlich gemacht habe, mich auch keiner anderen als der angegebenen Literatur oder sonstiger Hilfsmittel bedient habe. Die Arbeit hat in dieser oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift