

Peter Thomas  
Burkhard Summer  
Bernhard Przybilla

# Allergische Reaktionen auf Metallimplantate

## Zusammenfassung

Nach Einbringen von Metallimplantaten setzt eine unterschiedlich stark ausgeprägte Entzündungsreaktion ein, die von dem Operationstrauma selbst und von der Interaktion zwischen Implantatlager und Metall herrührt. Die Freisetzung von Metallionen sowie Art und Ausmaß der Partikelbildung bei gelenkbildenden Implantaten bestimmen die zelluläre und molekulare Komponente der Immunantwort des Organismus. Wenn bereits eine Allergie gegen Metalle besteht oder wenn sich eine spezifische Sensibilisierung von Lymphozyten im periimplantären Gewebe ausgebildet, können klinische Manifestationen einer Spättypallergie auftreten. Hierzu zählen Hautreaktionen wie Ekzeme, aber auch Wundheilungsstörungen wurden beschrieben. Implantatlockerung scheint möglich. Weiterentwicklungen der klinisch allergologischen Diagnostik und interdisziplinäre Ansätze der Biomaterialforschung werden die Kenntnisse über zelluläre und molekulare Aspekte der Gewebe-Implantat-Interaktionen erweitern und die Patientenversorgung verbessern helfen.

**Schlüsselwörter:** Metall, Implantat, Biomaterial, Allergie, Immunantwort, Lymphozyt

## Summary

### Allergological Aspects of Biocompatibility of Metal Implant

Upon introduction of metal implants a varying degree of inflammation will arise both by surgical trauma and by interactions of the organism with the implant. Release of metal ions and degree and quality of wear debris in case of articulating implants direct the cellular and molecular immune reactivity of the host. In case of preexisting metal allergy or development of specific T-cellular sensitization, clinical manifestations of type IV allergy may arise. They encompass skin reactions like eczema and impaired wound healing. Also implant loosening seems possible. An improvement of clinical allergy diagnostics and interdisciplinary approach of biomaterial research will increase the knowledge about immunological aspects of cellular and material components in the tissue-implant interaction.

**Key words:** metal, implant, biomaterial, allergy, immune response, lymphocyte

Der Einsatz von Implantatmaterialien beim Menschen nimmt ständig zu. Weiterentwicklungen der eingesetzten Materialien betreffen dabei nicht nur klassische Bereiche wie Osteosynthese oder Gelenkersatz sondern auch die HNO-ärztliche und dentale Implantologie sowie Stents zur Gefäßlumenerhaltung (1, 35, 42). Neben einer Verbesserung von mechanischen Eigenschaften steht gerade bei geplanter Langzeitanwendung die Bioverträglichkeit der Implantatmaterialien im Vordergrund. Mit Blick auf die Interaktion mit dem periimplantären Gewebe werden oft die Begriffe bioinerte, biotolerante und bioaktive Werkstoffe unterschieden.

Jedes Einbringen von Implantatmaterialien führt nicht nur durch das Operationstrauma, sondern auch durch die Reaktion auf das Fremdmaterial zu einer Entzündungsantwort. Deren Ausmaß und Dauer wird durch Materialeigenschaften, durch Lokalisation und Gewebeeigenschaften des Implantatlagers sowie durch die immunologische Reagibilität des betroffenen Organismus bestimmt.

Als Auslöser für eine Immunantwort auf Metallimplantate werden diskutiert:

- Denaturierung oder Konformationsänderung körpereigener Proteine durch Interaktion mit der Implantatoberfläche,

- physikalische und elektrochemische Eigenschaften der Oberflächenstruktur,

- insbesondere Degradationsprodukte in Form von Abriebpartikeln und Freisetzung von Metallionen.

In Assoziation mit Metallimplantaten wurden lokale oder ausgedehnte Ekzeme, Schwellungsreaktionen und Urtikarienschübe beschrieben (6, 20, 33). Als Ursachen für aseptische Lockerung oder Wundheilungsstörungen werden auch immunologisch allergologische Reaktionen erwogen (14, 35). Allerdings ist weit-

gehend unklar, unter welchen Bedingungen bei Patienten, die bereits eine Metallallergie aufweisen, das Einbringen des relevanten Metalls zu Komplikationen führt. So werden trotz Sensibilisierungsraten von bis zu zwölf Prozent der Bevölkerung gegen Nickel beziehungsweise bis zu fünf Prozent gegen Kobalt und Chrom (11, 22, 29) nur relativ wenige Patienten mit allergischer Implantatunverträglichkeit beschrieben. Allerdings wurden bei einem Teil von Patienten mit komplikationsbedingtem Revisionsoperationen zwar keine kutanen Hinweise, aber periimplantäre entzündliche Infiltrate gefunden, die Charakteristika von Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktionen besitzen (23, 31, 40). Ein weiterer Diskussionspunkt ist, wie eine kausale Verknüpfung zwischen der Unverträglichkeit eines Implantats und einer im Hauttest gefundenen Kontaktallergie gegenüber Implantatkomponenten gezeigt werden kann.

Im Folgenden werden Beispiele von Immunantworten und die Rolle allergischer Reaktionen auf Metallimplantate dargestellt.

## Unspezifische Immunantwort

Als unspezifischer „Abwehrvorgang“ gegen Implantatmaterialien entwickelt sich eine unterschiedlich ausgeprägte, oft durch Monozyten/Makrophagen dominierte Entzündungsreaktion. Dabei ist die Makrophagenaktivierung mit Phagozytose, Freisetzung von Enzymen beziehungsweise reaktiven Metaboliten und Mediatorenproduktion verknüpft. Mediatorenwirkungen sind Blutgefäßweiterung, Hochregulation von vaskulären Adhäsionsmolekülen, Chemotaxis weiterer Entzündungszellen (zum Beispiel Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten), Stimulierung der Gefäßneubildung und Fibroblastenproliferation sowie Kollagensynthese, aber auch die Induktion von Gewebsuntergang (1, 9, 13, 17). Zudem können beispielsweise

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Gerd Plewig) der Ludwig-Maximilians-Universität München

Nickel- oder Kobaltionen direkt die Adhäsionsstrukturen (ICAM-1 („intercellular adhesion molecule-1“) und VCAM-1 („vascular adhesion molecule-1“) auf Gefäßendothelien hochregulieren (10).

Häufigstes Aktivierungssignal für Monozyten/Makrophagen im Kontext artikulierender Oberflächen ist die Phagozytose von Abrispartikeln (Metalle, Polyethylen) und Knochenzementpartikeln (39). Unter anderem sind die Mediatoren Interleukin-1, Interleukin-6 und Prostaglandin E bedeutsam bei der Beeinflussung von Zellproliferation sowie bei der Osteoklastenstimulierung und Knochenresorption (12, 25, 26). Auch wurde beispielsweise bei Kokultur von Titan-, Chromkobalt- oder Polymethylmethacrylat-Partikeln mit Synovialzellen ein Proliferationsrückgang und eine erhöhte TNF- $\alpha$ -Produktion (TNF, Tumornekrosefaktor) gezeigt (25). Osteoblasten- und Fibroblasten zeigten unter Einwirkung von Titanpartikeln eine erhöhte Metalloproteinaseexpression und beeinträchtigte Kollagensynthese (41). Während Polyethylen- und Keramikabrieb wegen der praktisch fehlenden Löslichkeit vornehmlich partikelbedingte lokale biologische Effekte zugeschrieben wurden, liegen bereits seit Jahren Berichte vor über erhöhte Serum- und Urinkonzentrationen von Nickel, Chrom und Kobalt bei Patienten mit artikulierenden Metallimplantaten, in geringerem Ausmaß auch bei solchen mit Osteosynthesematerialien (5, 21, 27). Unter welchen Bedingungen im Rahmen einer perimplantären Entzündungsantwort die Weichen für eine spezifische Immunantwort auf die korrosionsbedingte Metallionenfreisetzung gestellt werden, ist weitgehend unklar. Auch ist noch offen, ob zum Beispiel bei gelenkbildenden Metallimplantaten mit der ständig vorgenommenen Optimierung der tribologischen und metallurgischen Eigenschaften (unter anderem Mengen-

und Größenreduktion freigesetzter Partikel, Korrosionsabnahme) lokaltoxische (1, 28) oder durch Fremdkörperreaktion betonte Komponenten abnehmen und sich eher lymphozytäre perimplantäre Reaktionen einstellen (40).

## Spezifische Immunantwort

Um eine spezifische Immunantwort einzuleiten, müssen Fremdartigene dem Haupthistokompatibilitäts-Komplex (MHC)-assoziiert T-Lymphozyten präsentiert werden. Im perimplantären Gewebe und/oder in regionalen Lymphknoten wird dies durch dendritische Zellen sowie Monozyten/Makrophagen vermittelt. Benötigt wird hierzu eine Kostimulation über Oberflächenstrukturen und Zytokine, beispielsweise IL-2 zur klonalen Expansion der T-Zellen. Zellvermittelte oder Spättypreaktionen können biologisch nützlich sein, wie zum Beispiel gegen Mykobakterien, oder sich als Typ-IV-Allergie, zum Beispiel gegen Nickel als Hapten in MHC-Assoziation, an der Haut als Ekzem manifestieren. Die zen-

trale Rolle von T-Lymphozyten bei der Metallallergie wird bei der Ekzemytpeaktion im entsprechenden immunhistologischen Bild deutlich (Abbildung 1). Die Stimulation von Blutzellen durch Metallionen in vitro kann eine spezifische Proliferationsantwort als Hinweis auf T-Zell-vermittelte Reaktionen zeigen (2, 34, 37). Dazu kommt die Sekretion von T-Helfer-1- (Th1-) spezifischem IFN- $\gamma$ . Letzteres ist eines der wichtigen, von Memory-T-Zellen produzierten Aktivierungssignale für Monozyten/Makrophagen, die dann über Zytokine und zytotoxische Substanzen zu Entzündung und Gewebeschädigung führen.

Organsysteme und sekundäre Lymphorgane stellen unterschiedliche Funktionsräume (zum Beispiel „mucosa, bronchus, skin associated lymphoid tissue“; [MALT, BALT, SALT]) für zirkulierende Lymphozyten dar. Vermutlich existieren aber Überschneidungen der Regelkreise, so auch für Haut und perimplantäres Gewebe. Darauf weisen Untersuchungen der Autoren hin, in denen zum Beispiel bei einem Patienten mit ausbleibender Frakturheilung nach ulnärer Osteosynthese (chromhaltiges Material) einerseits eine Chromatkontaktallergie im Hauttest und andererseits eine ausgeprägte perimplantäre lymphozytäre Entzündung (Abbildung 2) mit hoher IFN- $\gamma$ -Expression (32) gefunden wurde. Weiterhin wurden bei Patienten mit Hüftendoprothesenlockerung perimplantäre lymphozytäre Infiltrate mit Charakteristika von Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben (23, 31, 40). Jedoch besteht bis heute keine Einigkeit darüber, ob die Infiltration des Implantatlagers mit T-Lymphozyten eine spezifische Immunantwort anzeigt – außer es liegen ergänzende Befunde vor, wie zum Beispiel der Nachweis einer Typ-IV-Allergie gegen Implantatkomponenten und dadurch ausgelöste Krankheitserscheinungen.

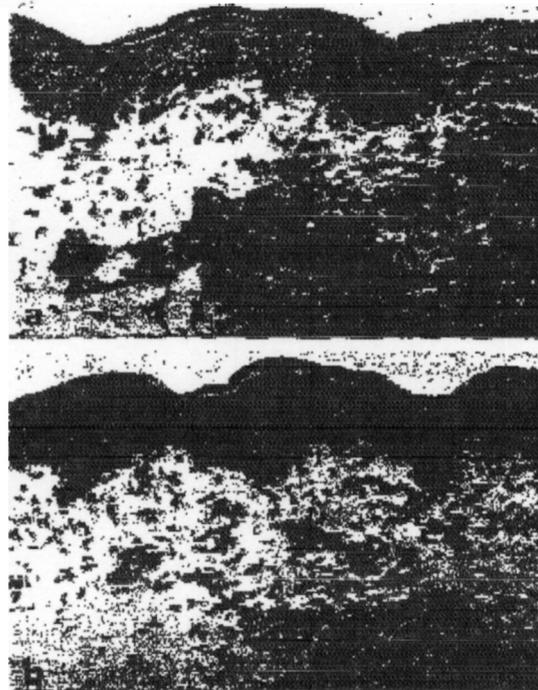


Abbildung 1: Epikutantestreaktion; Immunhistologie mit (a) dichtem Infiltrat von T-Lymphozyten (Anti-CD3-Färbung), welche (b) teilweise proliferieren (Anti-Ki-67-Färbung).

## Klinische Manifestationen bei Implantatunverträglichkeit

In Hautarealen über Osteosynthesematerialien sowie Knie- oder Hüftendoprothesen wurden Ekzeme beschrieben, die nach Materialentfernung ab-

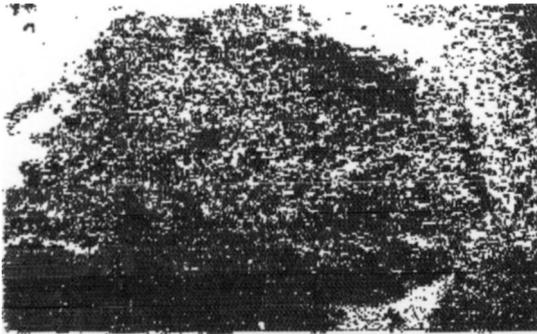


Abbildung 2: Dichtes perimplantäres T-Lymphozyteninfiltrat (Anti-CD3-Färbung) bei einem Patienten mit allergischer Implantatunverträglichkeit (aus [32])

heilten (3, 20, 38). Bei den betroffenen Patienten wurden Kontaktallergien gegen Prothesenkomponenten gefunden (Abbildung 3). Auch disseminierte Ekzeme nach Einbringen von Metallimplantaten wurden berichtet. Hier ergeben sich Parallelen zu einem hämatogenen Kontaktekzem: Manche Patienten mit nickel- oder chrominduziertem Kontaktekzem bekommen lokalisierte oder disseminierte Ekzemschübe durch hämatogene Auslösung „von innen heraus“, beispielsweise über Allergen Zufuhr durch Nahrungsmittel (18, 36). Dies lässt sich im oralen Provokationstest nachweisen, wobei für reagierende Patienten mit Nickelallergie eine höhere Frequenz im Blut zirkulierender nickelspezifischer Lymphozyten beschrieben wurde (30). Ob für Patienten mit disseminiertem Ekzem nach Implantateinbringung und Nachweis einer Kontaktallergie gegen Implantatkomponenten dieser Auslösemechanismus relevant ist, wird diskutiert.

Vereinzelt traten bei Patienten mit Nickelkontaktallergie nicht nur Rötung und Wundheilungsstörung im Bereich von Metallklammer-Hautnähten auf, sondern es wurden auch pseudolymphomartige Schwellungen sowie nach Stahldrachtsorelage Ekzeme und Osteomyelitis beschrieben (15, 16). Bei der Untersuchung von Patienten mit reizlos vertragenen Endoprothesen oder mit Komplikationen fanden sich für die zweite Gruppe häufiger Kontaktallergien gegen Komponenten der Implantate (1, 24). Andererseits gibt es auch prospektive Untersuchungen, bei denen keine erhöhten Sensibili-

sierungsraten nach Metallimplantation auftraten (7). Selbst das Einbringen von nickelhaltigen Materialien bei Patienten mit Nickelkontaktallergie muss nicht zu sichtbaren Komplikationen führen. Allerdings wird in den entsprechenden Berichten von Carlsson und Gawkrödger keine Aussage zu möglichen perimplantären Reaktionen gemacht (4, 8). Zu Häufigkeit und Art von Metallimplantatunverträglichkeit gibt es leider weder eine systematische

Dokumentation beziehungsweise zentrale Datensammlung, noch erfolgt bei Verdacht stets auch eine allergologische Abklärung. Metallimplantate kommen nicht nur über das Knochenmark oder über das Implantatlager mit Immunzellen in Berührung, sondern können speziell bei Einbringen in die Blutbahn direkten Kontakt zu zirkulierenden Zellen des Immunsystems erhalten. So ist neben dem bekannten Risiko einer Thrombosierung von Kunststoff-Gefäßprothesen durch direkte oder Immunglobulinvermittelte Komplementaktivierung kürzlich eine signifikant höhere Restenoseierung von nickelhaltigen Stents bei Patienten mit Nickelallergie beobachtet worden (19). Der Pathomechanismus ist allerdings noch unklar.

### Diagnostische Möglichkeiten

Wenn Verdacht auf eine Metallüberempfindlichkeit vorliegt, so wird – da mit dem Epikutantest eine standardisierte Methode zum Nachweis einer Typ IV-Allergie vorliegt – zunächst ein entsprechender Hauttest durchgeführt. Es ist bisher unklar, ob Hautreaktionen gegen standardisierte Nickel-, Chrom- oder Kobalttestpräparationen auch mit Hautreaktionen gegen diese Metalle enthaltende Testlegierungsplättchen einhergehen. Auch der diagnostische Aussagewert einer subkutanen Vorabimplantation von Materialproben ist umstritten.

Ein Teil der metallallergischen Patienten weist auch eine spezifische Reaktivität der zirkulierenden Blutlymphozyten auf (2, 34, 37), die im Lym-

phozytentransformationstest nachgewiesen werden kann. So beschäftigt sich die Arbeitsgruppe der Autoren mit der Entwicklung und Anwendung von In-vitro-Testsystemen zur Erfassung der Lymphozytenreaktivität gegenüber Metallagierungen im Kokulturbedeuten mit Referenzmaterialien. Die Ergebnisse solcher Tests sind unter Berücksichtigung aller Befunde zu interpretieren und können beispielsweise nicht einfach als Ersatz des Epikutantests hergenommen werden.

Da vermutlich kutane und perimplantäre Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktionen nur teilweise gemeinsam auftreten, gilt ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe der Identifizierung perimplantärer Immunreaktionen mit Charakteristika einer Typ-IV-Allergie. So kann beispielsweise ein T-lymphozytäres Infiltrat anhand der T-Zell-Rezeptoranalyse auf

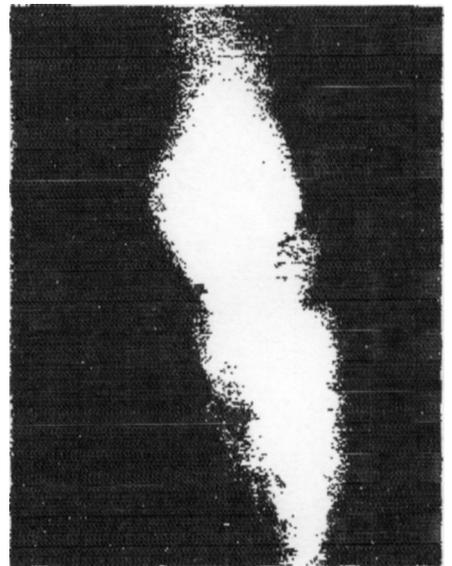


Abbildung 3: Ekzemer Reaktion nach Metallimplantation

Oligoklonalität als Hinweis für ein antigeninduziertes T-Zell-Infiltrat geprüft werden. Zusätzlich ist die Analyse von Aktivierungsmarkern und von Zytokinexpression (wie IFN- $\gamma$ ) möglich (32). In Analogie zu einem kürzlich erschienenen Bericht von Willert et al. (40) beobachteten auch die Autoren in Kooperation mit den betreuenden Orthopäden/Chirurgen Fälle von Endoprothesenlockerung mit einer