

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Roland Kaufmann

Prothesenallergie – Diagnostik und Risikobewertung bei 172 Patienten mit Gelenk- oder Zahnersatz

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Philipp Krimm

aus Aschaffenburg

Frankfurt am Main, 2014

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Roland Kaufmann

Prothesenallergie – Diagnostik und Risikobewertung bei 172 Patienten mit Gelenk- oder Zahnersatz

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Philipp Krimm

aus Aschaffenburg

Frankfurt am Main, 2014

Dekan:	Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke
Koreferent:	Prof. Dr. med. Sabine Wicker
Tag der mündlichen Prüfung:	10.04.2015

INHALTSVERZEICHNIS

	Zusammenfassung	1
	Abstract	2
1	EINLEITUNG	4
1.1	Einführung	4
1.2	Allergologische Grundlagen	5
1.2.1	Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV)	5
1.2.2	Allergie vom Soforttyp (Typ I)	8
1.2.3	Atopie	9
1.3	Allergologische Testverfahren bei Typ IV-Allergie	10
1.3.1	Der Epikutantest.....	10
1.3.2	Der Lymphozytentransformationstest (LTT) bei Allergien vom verzögertem Typ (Typ IV).....	11
1.4	Allergien bei orthopädischen Patienten	12
1.4.1	Verwendete Materialien und Prothesen.....	12
1.4.2	Klinische Manifestationsmöglichkeiten einer Typ IV-Allergie bei Patienten mit orthopädischen Implantaten.....	14
1.5	Allergien bei zahnärztlichen Patienten	14
1.5.1	Verwendete Materialien	15
1.5.2	Klinische Manifestationsmöglichkeiten einer Typ IV-Allergie bei Patienten mit Zahnimplantaten	15
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Patienten	17
2.2	Datenerhebung	17
2.3	Epikutantestungen	18
2.4	Übergeordnete Kohorten	19
2.5	Gruppeneinteilung	20
2.6	Atopische Diathese und Typ IV-Allergie als Risikofaktoren	22

2.7	Statistik	23
2.7.1	Chi ² -Vierfelder-Test und Chi ² -Kontingenztafel-Test	23
2.7.2	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test.....	24
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Alter und Geschlecht	25
3.2	Allergologische Anamnese	25
3.3	(Endo-)prothesenrelevante Sensibilisierungen	26
3.4	Art der Beschwerden	27
3.5	Verteilung der Sensibilisierungen bei den übergeordneten Kohorten	29
3.5.1	Orthopädische gegen zahnärztliche Patienten	29
3.5.2	Patienten mit Epikutantestung vor operativer Versorgung gegen Patienten mit Epikutantestung nach operativer Versorgung.....	30
3.5.3	Patienten mit Beschwerden gegen Patienten ohne Beschwerden	32
3.5.4	Patienten mit atopischer Diathese gegen Patienten ohne atopische Diathese	33
3.5.5	Männliche Patienten gegen weibliche Patienten	33
3.5.6	Patienten mit Typ IV-Allergie gegen Patienten ohne Typ IV-Allergie	33
3.6	Verteilung der Sensibilisierungen innerhalb der Gruppen.....	36
3.6.1	Prothesenträger mit Symptomen (Gruppe 1).....	36
3.6.2	Prothesenträger mit vorbekannten Typ IV-Sensibilisierungen (Gruppe 2)	37
3.6.3	Prothesenträger mit vorbekannter atopischer Diathese (Gruppe 3)	37
3.6.4	Nicht-Prothesenträger mit vorbekannten Typ IV-Sensibilisierungen (Gruppe 4)	37
3.6.5	Nicht-Prothesenträger mit vorbekannter atopischer Diathese (Gruppe 5)	37
3.6.6	Patienten mit prophetischer Testung (Gruppe 6).....	37
3.6.7	Statistischer Vergleich der Gruppen untereinander	40
3.7	Atopische Diathese und Typ IV-Allergie als Risikofaktoren	41
3.8	Kosten	43
4	DISKUSSION.....	44
4.1	Allergologische Anamnese und (endo-)prothesenrelevante Sensibilisierungen	44
4.2	Verteilung der Sensibilisierungen bei den übergeordneten Kohorten	45
4.2.1	Orthopädische Patienten gegen zahnärztliche Patienten.....	45
4.2.2	Patienten vor operativer Versorgung gegen Patienten nach operativer Versorgung	46

4.2.3	Patienten mit Beschwerden gegen Patienten ohne Beschwerden	46
4.2.4	Patienten mit atopischer Diathese gegen Patienten ohne atopischer Diathese	49
4.2.5	Männliche Patienten gegen weibliche Patienten	50
4.2.6	Patienten mit Typ IV-Allergie gegen Patienten ohne Typ IV-Allergie	50
4.3	Verteilung der Sensibilisierungen innerhalb der Gruppen.....	50
4.4	Atopische Diathese und Typ IV-Sensibilisierungen als Risikofaktoren.....	51
4.5	Klinische Relevanz	52
4.6	Ausblick	53
5	ANHANG	55
5.1	Getestete Stoffe.....	55
5.2	Danksagung.....	58
5.3	Abbildungsverzeichnis.....	58
5.4	Tabellenverzeichnis	59
5.5	Literatur.....	59
5.6	Lebenslauf	66
5.7	Schriftliche Erklärung.....	67

Zusammenfassung

Komplikationen nach prothetischer Versorgung wirken sich häufig gravierend auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten aus. Welche Rolle eine Prothesenallergie als Ursache der Beschwerden spielt, ist bisher nicht hinreichend geklärt. In dieser Arbeit werden 172 Patienten auf die Häufigkeiten prothesenrelevanter Sensibilisierungen sowie deren Korrelation mit der klinischen Symptomatik und allergischer Vorgeschichte untersucht. Das Kollektiv gliedert sich in orthopädische und zahnärztliche Patienten, die entweder vor einer Prothesenimplantation oder nach erfolgter Behandlung getestet wurden. Alle Patienten erhalten einen Epikutantest, der neben häufigen Kontaktallergenen auch die jeweils prothesenspezifischen Stoffe enthält. Die statistische Auswertung erfolgt zunächst mit der Einteilung der Patienten in übergeordnete Kohorten, innerhalb derer die Korrelation jeweils eines speziellen Merkmals mit der Häufigkeit von Sensibilisierungen untersucht wird. Die untersuchten Merkmale sind: Orthopädische gegenüber zahnärztlichen Patienten, präoperative gegenüber postoperativen Beschwerden, Patienten mit gegenüber Patienten ohne atopische Diathese, das Geschlecht und Patienten mit beziehungsweise ohne Typ IV-Allergie. Eine weitere Aufarbeitung erfolgt nach Einteilung in sechs Patientengruppen. Die untersuchten Patientengruppen umfassen die Eigenschaften Prothesenträger, bekannte Typ IV-Allergie, bekannte atopische Diathese, aktuelle prothesenassoziierte Beschwerden beziehungsweise das Fehlen dieser Eigenschaften.

Die untersuchten Patienten weisen höhere Sensibilisierungsraten auf, als in der unselektierten Bevölkerung üblich sind (28% gegenüber 10- 15%).

Zwischen den sechs Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Sensibilisierungen nachweisen. Eine eindeutige Risikogruppenidentifikation ist mit den hier vorliegenden Daten also nicht möglich.

Auch die Merkmale Geschlecht, Beschwerden, bekannte atopische Diathese, Art der Versorgung (orthopädisch oder zahnärztlich) oder der Zeitpunkt der Testung (präOP oder postOP) haben keine signifikante Auswirkungen auf die Verteilung der Sensibilisierungen und sind deshalb nicht geeignet, eine Sensibilisierung oder die Entwicklung einer manifesten Allergie gegen Prothesenwerkstoffe vorher zu sagen. Nur bei Patienten mit einer bekannten

Typ IV-Allergie lässt sich im Vergleich mit Patienten ohne vorbekannte Allergie eine statistisch signifikante Erhöhung der Sensibilisierungsrate und der Multisensibilisierung nachweisen (42% gegen 21% / 0,88 gegen 0,37 Sensibilisierungen/Patient). Die bekannte Typ IV-Allergie ist damit ein möglicher Risikofaktor bei der Ausbildung einer Implantatallergie.

Das Problem besteht darin, die klinische Relevanz eines positiven Hauttests abzugrenzen. Die eindeutige Diagnose einer manifesten Kontaktallergie kann letztendlich nur nach einer Revisionsoperation und darauf folgender Beschwerdefreiheit gestellt werden, da es derzeit kein allergologisch-immunologisches Testverfahren gibt, das eine klinisch relevante von einer klinisch stummen Sensibilisierung unterscheidet.

Der präoperative Epikutantest ist also nicht als Screeningmethode geeignet und sollte deshalb nur in Einzelfällen zum Einsatz kommen. Möglicherweise profitieren Patienten mit einer bereits bekannten Typ IV-Sensibilisierung von einer allergologischen Abklärung, da diese Patienten in unserem Kollektiv weitere relevante Sensibilisierungen aufweisen. Die Diagnose einer Kontaktallergie nach Prothesenimplantation ist aktuell nicht möglich. Nur der Beschwerderückgang nach Prothesenwechsel kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Kontaktallergie interpretiert werden. Deshalb ist die Etablierung von Verfahren zur Differenzierung zwischen Sensibilisierung und klinisch relevanter Allergie dringend notwendig. Postoperativ ist der Epikutantest sinnvoll, um bei einem begründeten Verdacht und dem Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen wie Infekten (bei orthopädischen Patienten) und irritativen Schleimhautveränderungen (bei zahnärztlichen Patienten) eine Kontaktallergie als mögliche Ursache der Beschwerden auszuschließen.

Abstract

Complications after prosthesis implantation often have a huge impact on the life quality of patients. To this day, the role of implant allergies as the cause for complications has not been sufficiently revealed. In this thesis data of 172 patients are studied, regarding the frequency of prosthesis related sensitizations and their correlation with clinical symptoms and history of allergic diseases. The collective is separated in orthopedic and dental patients, who were tested before or after medical treatment. On all patients an epicutaneous patch testing

is performed, containing besides frequent contact allergens also the specific materials of the implant. The statistic analysis starts with the division of the patients in superordinate cohorts, in which the impact of one specific characteristic (orthopedic versus dental patients, preoperative versus postoperative patients, patients with or without clinical symptoms, patients with or without atopic diathesis, male or female patients and patients with or without type IV-allergies) on the frequency of sensitizations is examined. Furthermore the collective is divided into 6 groups regarding their status of prosthetic implantation, known type IV-allergies, known atopic diathesis, current prosthetic associated symptoms or the lack of these characteristics. The examined patients show a higher rate of sensitization the unselected population (28% vs. 10-15%).

Between the groups no statistically relevant differences are found in the distribution of sensitizations. An explicit identification of high risk groups is not possible with the collected data. Also the characteristics as sex, clinical symptoms, atopic diatheses, type of prostheses or time of patch testing (pre-/post-op) have no statistically relevant influence on the distribution of sensitizations. There-for these characteristic are not fit to predict a sensitization or an actual allergic reaction against implant materials. Only for patients with a previously known type IV-allergy a statistically relevant increase of the sensitization rate and multiple sensitizations (42% vs. 21% / 0,88 vs. 0,37 sensitizations/patient) can be shown. Therefore the previously known type IV-allergy is possible risk factor for development of an implant allergy.

The main problem is to correctly judge the clinical relevance of a positive skin reaction in epicutaneous patch testing. To that day there is no allergologic-immunologic testing procedure available to differentiate between a clinical relevant or irrelevant sensitization. That is why the correct diagnosis of a manifested implant allergy can only be made after revision surgery and the decline of symptoms afterwards.

The preoperative patch test is not suitable for a screening method and therefore should only be used individually. It is possible that patients with a previously known type IV-allergy may benefit from patch testing. The further development of testing procedures to decide between sensitization and clinically relevant allergy is highly necessary, because for now the only diagnostic and therapeutic

option is the removal of the implant. After surgery and the elimination of potential diagnosis (infections, irritative skin diseases) the patch test may be useful to exclude contact allergy as the reason for clinical symptoms.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Kontaktallergien sind europaweit häufig. Etwa 20% der Gesamtbevölkerung leiden an einer Kontaktallergie gegen mindestens ein Allergen^{1,2}. Die Ausbildung einer Kontaktallergie wird durch Risikofaktoren beeinflusst. Laut einer gemeinsamen Stellungnahme des „Workshop on Contact Dermatitis“¹ lassen sich angeborene von erworbenen Risikofaktoren unterscheiden. Zu den angeborenen Risikofaktoren zählen die genetische Prädisposition, das Geschlecht (weiblich > männlich), das Alter (Kinder > Erwachsene) und die ethnische Zugehörigkeit (Hellhäutige > Dunkelhäutige). Erworbene Risikofaktoren sind zum Beispiel die wiederholte oder kontinuierliche Allergenexposition, vorbestehende multiple Sensibilisierungen und eine gestörte Hautbarrierefunktion, wie sie bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen auftritt.

Eine kontinuierliche Allergenexposition, beispielsweise bei bestimmten Berufsgruppen, erhöht das Risiko eine Kontaktallergie zu entwickeln¹. Beispielsweise konnte in einem Review von Holness³ aus dem Jahr 2013 gezeigt werden, dass in Berufen mit feuchter Arbeitsumgebung (Friseure, Pflegekräfte, Maurer) die Raten für Handekzeme signifikant erhöht sind gegenüber der Allgemeinbevölkerung (20% gegenüber 4%).

In der modernen Medizin werden häufig körperfremde Materialien wie Metalllegierungen und Kunststoffe dauerhaft in den Körper eingebracht. Das Spektrum reicht von einfachen Zahnfüllungen, über Gefäßendoprothesen, Metall-Stents, zum Teil mit Medikamenten beschichtet (DES), Herzschrittmachern, Osteosynthesen bis zu totalen Endoprothesen. Je nach Lage und Material des eingebrachten Fremdkörpers reagiert das umliegende Gewebe mit dem Implantat. In der Folge kann es zur lokalen und systemischen Freisetzung körperfremder Substanzen kommen. Sowohl die in der Zahnheilkunde verwendeten Materialien als auch orthopädische Implantate enthalten eine denkbar große Vielzahl an potentiellen Allergenen und die

Vermutung liegt nahe, dass die Implantate bei ihren Trägern durch die Freisetzung dieser Stoffe zu Sensibilisierungen und anschließend zu klinisch manifesten Kontaktallergien führen könnten^{4,5}. Diese Kontaktallergien manifestieren sich vielseitig: Von Ekzemen im Operationsgebiet über lokal-neurologische Defizite und Schmerzen bis Prothesenlockerung sind viele Reaktionen denkbar. Untersuchungen zeigen, dass die Anzahl der Sensibilisierungen in Patienten nach Prothesenimplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu sechsfach erhöht ist^{6,7}. Ob diese Zunahme der Sensibilisierungen eine klinische Relevanz hat, bleibt bis zum heutigen Tage ungeklärt, da eine Vielzahl der Patienten mit eingebrachten Implantaten diese trotz Sensibilisierung komplikationslos vertragen.

Etwa 5% der Patienten nach einer Endoprothesen-Implantation entwickeln Komplikationen⁸. Im Gegensatz zu den häufigen Komplikationen wie Thrombosen, Infektionen oder der Schädigung peripherer Nerven, wird die allergologische Genese der Beschwerden vor allem bei unspezifischen Symptomen der Patienten in Betracht gezogen und eine entsprechende Diagnostik angestrebt.

1.2 Allergologische Grundlagen

Allergien werden seit 1963 nach Coombs und Gell in 4 Typen unterteilt. Im Folgenden wird vor allem auf Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV) eingegangen, da diese bei der Ausbildung einer möglichen Allergie auf Endoprothesen die entscheidende Rolle spielt. In Abgrenzung zur Typ IV-Allergie wird auch die Typ I-Allergie erläutert.

1.2.1 Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV)

Die Ausbildung einer Kontaktallergie entspricht in dem System von Coombs und Gell der Typ IV-Allergie. Die Kontaktallergie ist eine T-zellvermittelte Immunreaktion auf definierte Allergene. Klassische Auslöser einer Kontaktallergie sind vor allem Metallsalze von Nickel, Kobalt und Chrom, sowie verschiedene Duftstoffe und Konservierungsmittel⁹. Diesen Stoffen ist gemein, dass sie als Haptene fungieren. Das heißt sie entwickeln sich erst nach der Bindung an körpereigene Proteine zu einem vollständigen Antigen. Durch die

geringe Größe von Haptene können sie sehr leicht die Hautbarriere überwinden und nach Bindung an körpereigene Proteine als Vollantigen mit dem Immunsystem in Kontakt treten. Die anschließende Immunreaktion des Körpers lässt sich in zwei Phasen einteilen: Die Sensibilisierungs- und die Effektorphase.

Bei dem Erstkontakt mit dem auslösenden Allergen auf der Haut oder auch über den Blutweg¹⁰ kommt es zur Sensibilisierung (siehe Abbildung 1¹¹). Hierbei werden durch die Aufnahme des Allergens dermale dendritische Zellen (Allergen präsentierende Zellen, APC). Die Interaktion des Allergens mit den dendritischen Zellen kann dabei auf unterschiedliche Arten stattfinden: Die dendritischen Zellen nehmen die an Proteine gebundenen Allergene/Haptene auf und bilden daraus Peptide, die auf MHC-Rezeptoren präsentiert werden. Alternativ erfolgt die Bindung des Allergens direkt an die auf MHC-Rezeptoren gebundenen Peptide¹². Die dendritischen Zellen wandern nach der Aktivierung über afferente Lymphbahnen und unter dem Einfluss der Zytokine IL-1 β und TNF- α zu den regionären Lymphknoten und exprimieren in dieser Zeit vermehrt MHC-Rezeptoren auf ihrer Zellmembran. So reifen die dendritischen Zellen auf dem Weg zu potenten Antigen präsentierenden Zellen (APC) heran. Im Lymphknoten werden zwei unterschiedliche naive T-Zell-Populationen durch die APC aktiviert.

1. An den MHC-I-Rezeptor werden CD8⁺ T-Zellen gebunden, die unter dem Einfluss von IL-12 in kontaktallergenspezifische T-Effektor-Zellen differenzieren.
2. Über den MHC-II-Rezeptor werden aus naiven CD4⁺ T-Zellen kontaktallergenspezifische T-Lymphozyten¹⁰, die sich unter dem Einfluss von IL12 und IFN γ in kontaktallergenspezifische Memory-T-Zellen (Th1-Zellen) differenzieren¹³.

Eine weitere T-Zell-Population, die in der Sensibilisierungsphase rekrutiert wird sind CD4⁺ regulatorische T-Zellen (Th2-Zellen), die nach der Rekrutierung in die Haut auswandert und während der Effektor-Phase (siehe unten) die Dauer und Stärke der allergischen Reaktion begrenzt¹⁴.

Bei einem erneuten Kontakt mit dem Allergen wird die Effektor-Phase eingeleitet und es wandern erneut dendritische Zellen (jedoch schneller) in die regionären Lymphknoten. Jetzt wird das Antigen den bereits sensibilisierten T-Zellen präsentiert. Die so aktivierten T-Zellen induzieren nun ihrerseits über die

Produktion von IFN- γ die Aktivierung von Makrophagen¹⁰. Zusätzlich werden vermehrt Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen durch die Entzündungsreaktion im umliegenden Gewebe exprimiert¹⁴ und es wandern die im Blut zirkulierenden T-Effektor-Zellen wieder in die Haut ein.

Durch die weitere Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen kommt es zur lokalen Entzündung und den typischen Symptomen einer Kontaktallergie wie Rötung, Ödembildung und Juckreiz. Die Sensibilisierung kann bis zu 15 Tage dauern und verläuft meist ohne klinische Symptome¹¹. Mit Hilfe eines Epikutantests (siehe Abschnitt 1.3.1) können Sensibilisierungen nachgewiesen werden. Eine Sensibilisierung hat in Abgrenzung zur Allergie jedoch noch keinen Krankheitswert.

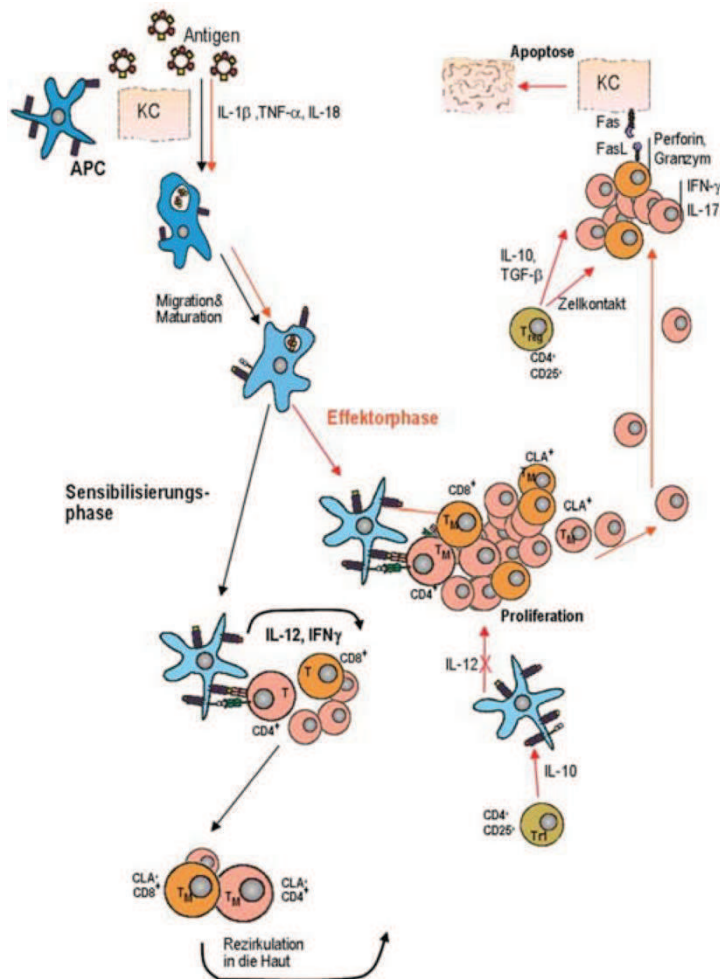


Abbildung 1 Ausbildung einer Typ-IV-Allergie (Erklärung im Text; modifiziert nach Averbek, Simon et al.¹¹)

1.2.2 Allergie vom Soforttyp (Typ I)

Im Gegensatz zur Typ IV-Allergie ist die Typ I-Allergie nicht zellvermittelt, sondern wird durch die Degranulation von Mastzellen ausgelöst¹⁵ (Abbildung 2¹¹). Wie bei der Typ-IV-Reaktion kommt es auch hier zunächst zur Sensibilisierung. Auch hier wird das entsprechende Allergen von Dendritischen Zellen und Langerhans-Zellen aufgenommen und prozessiert (vergleiche Abschnitt 1.2.1.). Durch die Interaktion des antigenpräsentierenden MHC-II-Rezeptor und naiven T-Zellen differenzieren diese unter dem Einfluss von IL-4 und IL-6 zu CD4⁺ Th2-Zellen. Die so angeregten Th2-Zellen exprimieren in der Folge verstärkt das Oberflächenmolekül CD-40-Ligand, was ihnen die Interaktion mit antikörperproduzierenden B-Zellen ermöglicht. Die Aktivierung des CD-40-Rezeptors auf allergenspezifischen B-Zellen hat zur Folge, dass diese sich in diesen ein Klassenwechsel der Immunglobuline hin zur Ig-E-Produktion vollzieht¹¹. Unter dem weiteren Einfluss von IL-4, IL-5 und IL 13¹⁶ differenzieren die aktivierten B-Zellen weiter zu allergen-spezifischen, IgE-produzierenden Plasmazellen¹⁶. Die IgE-Antikörper binden nun über den Membranrezeptor FcεR1 an Mastzellen¹⁵.

Bei einer erneuten Allergen-Exposition kommt es zur Effektorphase, die sich bei der Typ-I-Allergie in eine Sofort- und eine Spätreaktion gliedern lässt. Bei der Sofortreaktion bindet das Allergen an die auf den Mastzellen gebundenen IgE-Antikörper und löst so eine intrazelluläre Signalkaskade aus. Diese Signalkaskade führt letztendlich zur Degranulation der Mastzelle, wobei eine Vielzahl entzündungsfördernder Stoffe freigesetzt wird. Innerhalb Sekunden bis weniger Minuten kommt es vor allem durch Histamin zu einer Kontraktion glatter Muskulatur (z.B. Bronchospasmus) und zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit darauf folgender ödematösen Schwellung des Gewebes (anaphylaktische Reaktion).

Die ebenfalls von den Mastzellen ausgeschütteten Zytokine TNF-α, IL-4 und IL-5 sind für die Einleitung der Spätreaktion verantwortlich, die etwa 8 Stunden nach Allergenkontakt einsetzt. Diese Zytokine bewirken eine Einwanderung von im peripheren Blut zirkulierender eosinophile Granulozyten in das betroffene Gewebe. Dieser Zelltyp bewirkt durch die Freisetzung von eosinophilic cationic peptide (ECP), eosinophil derived neurotoxin (EDN), major basic protein (MBP) und reaktive Sauerstoffspezies eine Gewebeschädigung und führt bei

anhaltender Allergenexposition zu chronischen Veränderungen des betroffenen Gewebes (z.B. Airway-Remodeling bei allergischem Asthma bronchiale)¹¹.

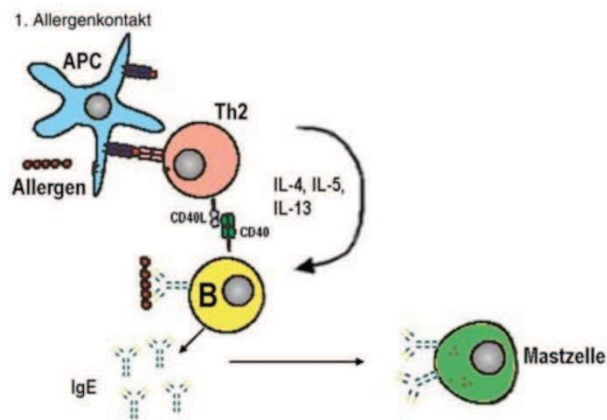


Abbildung 2 Ausbildung einer Typ-I-Allergie(Erklärung im Text; modifiziert nach Averbeck, Simon et al.)

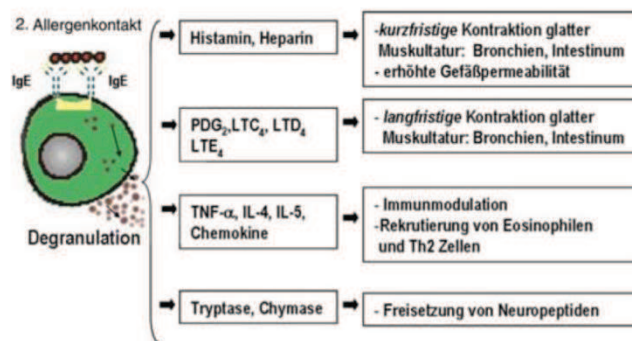


Abbildung 3 Folgen der Mastzell-Degranulation (modifiziert nach Averbeck, Simon et al.)

1.2.3 Atopie

Unter Atopie versteht man zum einen die genetische Disposition Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis zu entwickeln. Hierzu zählen die atopische Dermatitis, das allergische Asthma bronchiale und die allergische Rhinitis. Zum anderen neigen Patienten mit einer atopischen Diathese zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen sogenannte atopische Allergene (Proteine aus Pollen, Milben, Schimmelpilzsporen, Tierbestandteilen und Nahrungsmitteln).¹⁷ Alle drei Krankheitsbilder können nach ihrem Auftreten gleichzeitig Vorliegen, jedoch verringert sich die Inzidenz der atopischen Dermatitis und des allergischen Asthmas mit zunehmendem Alter¹⁸.

Die Lebenszeit-Prävalenz von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis nahm in den letzten Jahrzehnten weltweit zu und stagniert derzeit auf einem

Niveau von ca. 20%¹⁹. Triggerfaktoren der atopischen Dermatitis sind vielfältig und noch nicht vollständig aufgeklärt. Als ein Auslöser der atopischen Dermatitis gelten neben den genetischen auch extrinsische (beispielsweise bakterielle Peptidasen) Faktoren, die eine Störung der Hautbarriere hervorrufen²⁰. Durch die gestörte Barrierefunktion können Antigene die Haut leichter passieren, was zu einer erhöhten Sensibilisierungsrate führt. In der Diskussion ist derzeit auch noch möglicher weiterer Faktor, der möglicherweise die Entstehung einer atopischen Dermatitis begünstigen kann: Die fehlende Exposition gegenüber bestimmten mikrobiellen Produkten im Kindesalter¹⁸. Parallel zur Hygienehypothese bei der Allergieentstehung kann das Immunsystem, bei fehlendem Kontakt mit bestimmten bakteriellen Proteinen, nicht entsprechend ausreifen, was zu einer verringerten Anzahl und Aktivität von regulatorischen T-Zellen führt und die Entstehung von Sensibilisierungen und manifesten Allergien begünstigt²¹.

1.3 Allergologische Testverfahren bei Typ IV-Allergie

1.3.1 Der Epikutantest

Der Epikutantest gilt als der Goldstandard zur Diagnosesicherung einer Allergie vom verzögerten Typ²². Bei diesem Testverfahren werden die zu testenden Allergene in standardisierten Trägermaterialien unter okklusiven Bedingungen auf die Haut, vorzugsweise am Rücken, aufgebracht. Bei bereits sensibilisierten Patienten kann so eine Hypersensitivitätsreaktion provoziert werden²³. Die Testsubstanzen müssen mindestens über 24 Stunden mit der Haut Kontakt haben. Die Ablesungen der Hautreaktionen erfolgen bei Abnahme der Substanzen sowie 48h nach Entfernung der Substanzen (d.h. frühestens 72 h nach dem Aufbringen der Testsubstanzen)²⁴. Die genaue Durchführung sowie die Ablesekriterien der Epikutantestungen sind in Abschnitt 2.3 beschrieben. Die Vorteile des Epikutantests sind die umfassenden klinischen Erfahrungen, die einfache Durchführung, die Standardisierung und das Vorhandensein allgemein anerkannter, internationaler Leitlinien. Stimmt die klinische Symptomatik mit einer Sensibilisierung im Epikutantest überein, kann die Diagnose einer Kontaktallergie gestellt werden. Eine Allergie ist per definitionem die krankmachende Immunreaktion. Findet man „nur“ einen

positiven Epikutantest, der nicht mit einer klinischen Symptomatik korreliert werden kann, so spricht man von einer (klinisch stummen) Sensibilisierung. Durch die korrekte Diagnose einer Kontaktallergie können Patienten das auslösende Allergen vermeiden, was nach Abheilen der Symptome mit einer Steigerung der Lebensqualität verbunden ist²⁵. Dennoch weist der Epikutantest auch Defizite auf. Die Sensitivität und Spezifität des Epikutantests werden von Nethercott²⁶ mit jeweils 70% angegeben. Die klinische Relevanz eines positiven Epikutantests ist mit 50% jedoch deutlich geringer. Diepgen und Coenraads²⁷ beschreiben, dass in nur 50% der Fälle die durch die Epikutantestungen ermittelten Substanzen für die angegebenen Hautprobleme verantwortlich waren. Dieser schlechte positive Vorhersagewert (positiv predictive value) kann durch eine sorgfältige Auswahl der zu testenden Patienten und Materialien erhöht werden. Durch die Anamnese und die Beschränkung auf sinnvolle Materialien wird die Vortestwahrscheinlichkeit (pre-test probability) und so auch die Aussagekraft des Epikutantests erhöht. Erschwerend kommt hinzu, dass die Differenzierung zwischen irritativen und allergischen Reaktionen auf bestimmte Testsubstanzen nicht immer möglich ist²⁸. Zu beachten ist, dass es durch wiederholte Epikutantestungen, bei denen der Patient mit teilweise hochpotenten Allergenen in Berührung kommt, eine iatrogene Sensibilisierung auftreten kann.

1.3.2 Der Lymphozytentransformationstest (LTT) bei Allergien vom verzögertem Typ (Typ IV)

In einigen Studien kommt neben dem Epikutantest auch der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Allergiediagnostik zum Einsatz^{29,30,31,32}. Bei diesem in-vitro Testverfahren werden Lymphozyten aus dem peripheren Blut durch Zentrifugation isoliert und mit dem zu testenden Allergen für 5 Tage inkubiert. Anschließend wird radioaktiv markiertes Thymidin beigesetzt und noch einmal 20 Stunden inkubiert. Anhand der in die DNA eingebauten radioaktiven Elemente kann die Proliferationsrate der Zellen bestimmt werden. Diese wird dann zu einer Negativ-Kontrolle in Verhältnis gesetzt und man erhält den Stimulationsindex (SI), der als Maß für die Lymphozytenaktivität gilt. Die Positiv-Kontrolle wird mit Lektin oder Tetanustoxin

inkubiert. Der SI liegt definitionsgemäß bei 100 (Lektin) beziehungsweise bei 40 (Tetanustoxin).

Die Vorteile des LTT gegenüber dem Epikutantest sind gemäß des Robert-Koch-Instituts³³ die objektivere Auswertung, der geringere Zeitaufwand und das ausbleibende Risiko durch den Test Sensibilisierungen bei einem Patienten zu induzieren. In Abhängigkeit der vorliegenden Studien und den getesteten Medikamenten hat der LTT eine Sensitivität von 74% - 78% und eine Spezifität von etwa 85%³⁴. Diese Angaben beziehen sich vor allem auf medikamentös verursachte Allergien. Die Durchführung eines LTTs bei dem Verdacht auf eine Allergie gegen Metallsalze ist sehr umstritten. Einheitliche Empfehlungen zur Durchführung eines LTT bei Verdacht auf eine Metallallergie existieren nicht und können derzeit aufgrund der fehlenden und widersprüchlichen Datenlagen nicht gegeben werden. Brehler und Merk³⁵ bezweifeln in einer Stellungnahme generell den klinischen Nutzen des LTT zum Nachweis von Allergien gegen Metalle und deren Salze.

Weitere Nachteile des LTT sind vor allem die deutlich höheren Kosten, die Notwendigkeit einer Blutentnahme und die Tatsache, dass ein positiver LTT ohne relevante klinische Symptomatik nicht die sichere Diagnose einer Allergie zulässt³³, da (wie beim Epikutantest) nicht zwischen einer klinisch stummen und klinisch relevanter Sensibilisierung unterschieden werden kann.

1.4 Allergien bei orthopädischen Patienten

Jährlich werden in Deutschland etwa 150.000 totale Knie-Endoprothesen (Knie-TEP)³⁶ und 200.000 totale Hüft-Endoprothesen (Hüft-TEP) implantiert. Welchen Stellenwert Kontaktallergien im Rahmen von postoperativen Komplikationen spielen, ist bislang nicht geklärt. Relevante Prothesenbestandteile sind aus allergologischer Sicht Metalle und deren Salze wie Nickel, Chrom und Kobalt³⁷. Es existieren auch Fallberichte über allergische Typ-IV-Reaktionen auf Knochenzementbestandteile wie Benzoylperoxid und Methylmethacrylat^{38,39,40}.

1.4.1 Verwendete Materialien und Prothesen

In orthopädischen Implantaten werden verschiedene Metalllegierungen verwendet. Nach einer Aufstellung von Gawkrödger⁴¹ sind das vor allem

Vitallium, Kobalt-Chrom-Wolfram-Nickel- und Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen und austenischer, rostfreier Stahl. Vitallium besteht etwa zu 70% aus Kobalt, zu 25- 30% aus Chrom und zu 5- 7% aus Molybdän. Zusätzlich können Spuren von Nickel enthalten sein. Titan kommt entweder in der Reinform zum Einsatz, oder verbunden in einer Legierung mit Vanadium oder Aluminium. Außer den metallischen Anteilen einer Prothese kommen je nach Bauart auch Kunststoffe wie Polyethylen und Keramik-Komponenten zum Einsatz.

Für den Hüftgelenkersatz stehen verschiedene Arten an Prothesen zur Verfügung. Je nach Indikation können unterschiedliche Gleitpaarungen (Komponenten mit direktem Kontakt) gewählt werden: Metall-Metall-Gleitpaarungen, Metall-Polyethylen-Gleitpaarungen und Metall-Keramik-Gleitpaarungen⁴². Aus allergologischer Sicht sind besonders die Metall-Metall-Gleitpaarungen interessant, da bei diesen schon in den 1970er Jahren erhöhte Sensibilisierungsraten gegen Metalle beschrieben wurden⁴³. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass bei Metall-Polyethylen- beziehungsweise Metall-Keramik-Gleitpaarungen keine vermehrten Sensibilisierungen auftreten⁴⁴. So traten bei Patienten mit Metall-Metall-Gleitpaarung nicht nur vermehrt Sensibilisierungen auf (46% gegenüber maximal 10% bei Patienten mit Metall-Polyethylen-Gleitpaarung), sondern diese gingen auch mit vermehrt klinisch relevanten Symptomen wie lokalisierten oder generalisierten Ekzeme, Urtikaria und Exanthenen einher. Patienten mit Metall-Polyethylen-Gleitpaarungen wiesen in 10% der Fälle Sensibilisierungen auf. Allerdings zeigten diese Patienten keine allergiespezifischen Symptome, so dass die Relevanz dieser Sensibilisierungen fraglich bleibt.

Trotz dieser Erkenntnisse bleiben Metall-Metall-Gleitpaarungen aufgrund der geringen Abnutzung bis heute noch unverzichtbar⁴⁵.

Im Gegensatz zu den Hüftimplantaten ist die Materialvielfalt bei den Kniegelenkprothesen eingeschränkt. Hier werden meist Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierungen auf der Femur-Seite und Titan-Legierungen auf der Tibia-Seite verwendet. Das dazwischen liegende Inlay besteht aus Polyethylen⁴⁶.

1.4.2 Klinische Manifestationsmöglichkeiten einer Typ IV-Allergie bei Patienten mit orthopädischen Implantaten

Wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 1.2.1.) ist das führende klinische Symptom bei einer Kontaktallergie die Ekzemreaktion der Haut. In unterschiedlichen Fallberichten wurden Hautekzeme über dem Operationsgebiet nach Osteosynthesen beschrieben^{47,48,49}. In einer Zusammenstellung von Eben und Dietrich³⁶ werden Erytheme und Ekzeme bei Patienten nach Knie-TEP beschrieben. 25 der 66 untersuchten Patienten wiesen ein Erythem auf (38%), 9 Patienten ein Ekzem (14%).

Unter sonstigen Beschwerden fassen Thomas und Schuh⁵⁰ in ihrer Aufstellung gestörte Wundheilung, Fistelbildung (bei Knochenzementallergie), sowie Endoprothesenlockerung und Osteolysen zusammen.

Diese Angaben wurden von einer Untersuchung relativiert, die zeigen konnte dass weder eine Metall-, noch eine Knochenzementallergie direkt mit dem unmittelbaren Implantatversagen zusammenhängen. Im Gegensatz dazu konnte eine signifikant geringere 10-Jahres-Überlebensrate der Implantate (41,3% gegenüber 50,5%) bei vorhandener Allergie nachgewiesen werden⁵¹.

1.5 Allergien bei zahnärztlichen Patienten

Die Bedeutung von Allergien nach der Implantation von Zahnprothesen wird kontrovers diskutiert. Mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebrachte Allergene können sowohl lokal im Mundraum, als auch fernab des Kontaktortes zu immunologisch vermittelten Reaktionen führen. In einem Fallbericht von Kolokitha und Chatzistavro⁵² entwickelte eine Patientin im Gesicht urtikarielle und ekzematöse Hautveränderungen, sowie diffuse Rötungen der Mundschleimhaut, nachdem sie 15 Tage zuvor mit einer nickelhaltigen Zahnspange versorgt worden war. Im Epikutantest ließ sich eine stark positive Reaktion auf Nickel nachweisen (++++). Nach Entfernung des Spangenmaterials und Ersatz durch Keramik-Brackets besserten sich die Symptome der Patientin in kurzer Zeit.

Zu einem anderen Ergebnis kommen Johannson et al.⁵⁶. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen einer kieferorthopädischen Behandlung mit nickelhaltigen Materialien und der Entwicklung einer Sensibilisierung oder einer Allergie feststellen.

Koch und Bahmer⁵³ konnten einen möglichen Zusammenhang zwischen Sensibilisierungen gegen zahnprothetische Materialien und histopathologischen Veränderungen im Sinne lichenoider Entzündungsreaktionen der Mundschleimhaut aufzeigen. So wiesen 15 von 19 Patienten (78%) mit Mundschleimhautveränderungen eine Sensibilisierung gegen anorganische Quecksilberverbindungen (Quecksilber-Ammonium-Chlorid, Quecksilber-Chlorid und Amalgam) auf. Die 19 Patienten litten unter lichenoiden Schleimhautveränderungen, die in direkter lokaler Beziehung zu eingebrachten Amalgamfüllungen standen. Möglicherweise ist die Manifestation eines oralen Lichen rubers oder oraler lichenoider Läsionen mit Sensibilisierungen auf im Mundraum eingebrachte Metalle wie Quecksilber oder Nickel assoziiert⁵⁴.

1.5.1 Verwendete Materialien

In zahnärztlichen Praxen wird eine Vielzahl von potenziellen Allergenen verwendet. Für die Ausbildung einer Kontaktallergie kommen vor allem Metalle und deren Salze wie Kobalt, Gold und Platin (in Inlays, Kronen und Brücken), sowie Nickel, Chrom und Palladium (in kieferorthopädischen Bauteilen) und selten nur noch Quecksilber (in Amalgamfüllungen) in Frage^{55,56,57}. Auch Verbundstoffe wie Acrylate und das häufig darin enthaltene Benzoylperoxid können als Allergene wirken⁵⁸.

1.5.2 Klinische Manifestationsmöglichkeiten einer Typ IV-Allergie bei Patienten mit Zahnimplantaten

An erster Stelle der Symptome, die durch eine kontaktallergische Reaktion hervorgerufen werden können, stehen Veränderungen der Mundschleimhaut. In einer Zusammenstellung von Raap, Stiesch und Kapp⁵⁹ werden in diesem Zusammenhang vor allem Stomatitis und lichenoider Schleimhautveränderungen genannt.

Auch bei einer Rötung der Mundschleimhaut kann die Durchführung eines Epikutantests zur Abklärung einer Kontaktallergie indiziert sein. Es existieren Fallberichte über die Ausbildung einer akuten Gingivostomatitis bei Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Acrylate^{60,61}. In allen Fällen konnte ein Rückgang der Symptome nach Material-Entfernung beobachtet werden.

Systemische Symptome einer Kontaktallergie wie zum Beispiel ein Exanthem oder ein generalisiertes Ekzem auf zahnärztliche Materialien sind Gegenstand

einzelner Fallberichte. Pigatto und Guzzi⁶² beschreiben in einem Fallbericht eine Patientin mit einem Ekzem an Gesicht, Hals und Nacken, Ohren und Kopfhaut, das sich auf eine Kontaktallergie gegen die Nickel-haltige Zahnspange zurückführen ließ. In dem durchgeführten Epikutantest kam es bei der Patientin zu einer starken Reaktion (++) auf Nickel. Erstaunlicherweise war die Mundschleimhaut der Patientin zu keinem Zeitpunkt verändert. Das Kontaktekzem ließ sich erst nach Entfernung des eingebrachten Materials dauerhaft zum Abheilen bringen. Einen ähnlichen Fall beschreiben De Silva und Doherty⁶³. Auch hier manifestierten sich Ekzeme an Gesicht und Kopfhaut. Auffällig bei beiden Patientinnen ist, dass es sich um junge (12 bzw. 15 Jahre) Patientinnen handelt, die bereits in der Vorgeschichte an atopischen Erkrankungen litten.

Inwieweit unspezifische lokale Symptome der Mundschleimhaut (Brennen, Mundtrockenheit, Schmerzen) ohne objektivierbare Schleimhautveränderungen Hinweise auf das Vorliegen einer Kontaktallergie sind, bleibt umstritten⁵⁹.

Differentialdiagnostisch können Missempfindungen der Mundschleimhaut durch wiederholte mechanische Manipulation irritativ bedingt sein oder auf eine mangelnde Mundhygiene mit daraus resultierenden bakteriellen Plaques zurückzuführen sein. Brennen und Schmerzen im Mundraum sind unter Umständen auch Ausdruck des „burning mouth syndrom“ (BMS). Bei dem BMS kommt es ohne korrelierende Mundschleimhautveränderungen zu einer chronischen Schmerzsymptomatik⁶⁴. Es wird von einer multifaktoriellen Krankheitsgenese ausgegangen, wobei neurologische, endokrine, immunologische, ernährungsbedingte, infektiöse und iatrogene Vorgänge für die Krankheit verantwortlich gemacht werden⁶⁴. Das BMS tritt häufig gemeinsam mit psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen auf⁶⁵. Überproportional häufig sind postmenopausale Frauen betroffen. Es besteht die Gefahr, dass ein positiver Epikutantest bezüglich seiner klinischen Relevanz überinterpretiert wird, Materialien aufwendig entfernt werden und es dennoch zu keinem Abklingen der Symptome kommt oder diese sogar durch die wiederholten Manipulationen aggraviert werden.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser vorliegenden Arbeit werden die Daten von 172 Patienten, die sich zwischen August 2005 und Februar 2011 in der allergologischen Ambulanz der

Unversitätshautklinik zur Abklärung einer „Prothesenallergie“ vorstellten, retrospektiv analysiert. Neben den allgemeinen Fragestellungen wie Geschlechterverteilung, Alter der Patienten und allergologische Vorgeschichte, sind die Häufigkeiten prothesenrelevanter Sensibilisierungen sowie die Korrelation zur klinischen Symptomatik von besonderer Bedeutung.

Es wird anhand der Patientendaten ermittelt welche Substanzen häufig prothesenrelevante Sensibilisierungen verursachen und ob es prädisponierende Faktoren für die Entwicklung relevanter Sensibilisierungen gibt (Risikogruppe). Desweiteren beschäftigt sich die Arbeit mit der Bewertung des Risikos und Nutzens von Epikutantestungen vor und nach Prothesenimplantation.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurde eine retrospektive Auswertung der Ergebnisse der Epikutantestungen von insgesamt 172 Patienten, die sich im Zeitraum von August 2005 bis Februar 2011 mit der Fragestellung „Prothesenallergie“ in der allergologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie vorstellten, vorgenommen. Nach Durchführung einer ausführlichen Anamnese und Inspektion der Haut erfolgte nach schriftlicher Aufklärung die Epikutantestung.

Die Patienten durchliefen die Testung mit anamnestisch relevanten Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und mitgebrachten Prothesenmaterialien. Die zu testenden Allergene wurden epikutan auf dem erscheinungsfreien Rücken platziert. Entsprechend den Empfehlungen und Standards der DKG lagen die Substanzen meist in Vaseline zubereitet vor. Kontraindikationen für eine Epikutantestung waren floride Ekzeme, Immunsuppression und UV-Exposition des Rückens.

2.2 Datenerhebung

Aus den archivierten Akten der Patienten wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Anzahl der implantierten Prothesen und Tragedauer. Bei der Art der Prothese erfolgte eine Unterscheidung zwischen Knie-TEP, Hüft-TEP und dentalen Prothesen. Das Material der Prothesen ließ sich aus den Akten nicht entnehmen und konnte deshalb nicht berücksichtigt werden.

Des Weiteren erfolgte die Dokumentation der Einnahme von systemischen Glukokortikoiden, da es ab einer Tagesdosis von >10mg Prednisolonäquivalent zu falsch negativen Epikutantestungen kommen könnte. Vorbestehende Allergien wurden dokumentiert. Hierbei wurde zwischen Typ I- und Typ IV-Allergien, sowie sonstigen Unverträglichkeiten unterschieden. Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis und allergisches Asthma fanden besondere Berücksichtigung.

Bei den orthopädischen Patienten wurden die Symptome Lockerung der Endoprothese, sowie Schmerzen, Schwellung und Hauteffloreszenzen im Operationsgebiet erfasst. Bei den zahnärztlichen Patienten waren es orale Symptome wie Brennen, Jucken, Geschmacksverlust, Rötung, Missempfindungen und Lockerung. Es erfolgte die Dokumentation der Anzahl der im Epikutantest nachgewiesenen Sensibilisierungen und die Bestimmung der Sensibilisierungsrate im jeweiligen Patientenkollektiv. Die Sensibilisierungsrate gab den Anteil der Patienten wieder, bei denen mindestens eine (endo-)prothesenrelevante Sensibilisierung im Epikutantest nachgewiesen werden konnte.

2.3 Epikutantestungen

Bei den orthopädischen Patienten wurden die Testreihen Standard, Kosmetik/Haushalt, Salbengrundlagen und Emulgatoren, Metallindustrie, orthopädische Prothesen, Epoxidharzsysteme und Kunststoffe durchgeführt. Die zahnärztlichen Patienten erhielten die Testreihen Standard, Kosmetik/Haushalt, Salbengrundlagen und Emulgatoren, Methacrylate/Kunststoffe, Zahnfüllstoffe, Metalle und Zahnprothesenmaterialien, sowie im Einzelfall selbst mitgebrachte Materialien. Vor der statistischen Auswertung wurde festgelegt welche Sensibilisierungen bei Prothesenunverträglichkeit von klinischer Relevanz sind. Das waren die Metalle Nickel(II)-Sulfat und Kobalt(II)-Chlorid aus dem Standard-Block, sowie alle Stoffe aus den Blöcken Metallindustrie, orthopädische Prothesen, Epoxidharzsysteme, Kunststoffe, Methacrylate/Kunststoffe, Zahnfüllstoffe, Metalle und Zahnprothesenmaterialien. Positive Reaktionen auf Substanzen des Testblocks Kosmetik/Haushalt, Salbengrundlagen und Emulgatoren und die restlichen Substanzen des Standardblocks waren nicht als prothesenrelevant

anzusehen und deshalb nicht in die Sensibilisierungshäufigkeit/rate mit einzuschließen. Eine Liste der einzelnen Stoffe mit dem Hersteller und der verwendeten Konzentration findet sich im Anhang (Abschnitt 5.1). Außer der Substanz Aluminiumchlorid 1%, die von der Apotheke des Universitätsklinikums Frankfurt hergestellt wurde, wurden alle Substanzen von externen Herstellern bezogen. Die Substanzen aus der Testreihe Metalle wurden in „Haye’s Test Chambers“ (Firma HAL Allergie GmbH) sowie die übrigen Substanzen in „Finn Chambers on Scanpor“ (Firma Epitest Ltd. Oy) eingebracht und mit einem Epikutan-Testpflaster „TROLAB® Patch Test“ (Firma Almirall GmbH) auf dem Rücken der Patienten fixiert. Die Ablesung wurde nach Entfernung der Kammern nach 48h und 72h durchgeführt. Je nach Allergen und Reaktion erfolgte eine Spätablesung nach 96h. Lediglich das Zementpulver Palacos mit Gentamycin wurde bereits nach 24 Stunden entfernt, da es sich bei Gentamycin um ein Antibiotikum handelt und Medikamente gemäß den Empfehlungen der DKG nach 24h zu entfernen sind. Um die allgemeine Irritierbarkeit der Testareale zu bewerten, erfolgten alle Epikutantestungen mit einer Irritanskontrolle (Negativ-Kontrolle mit Natriumlaurylsulfat). Die allergischen Reaktionen wurden gemäß DKG semiquantitativ erfasst. Die Bewertung unterschied „keine Reaktion“, „fraglich“ bei einem Erythem ohne Infiltrat und „positiv“ bei einem Erythem mit Infiltrat. Die Einteilung von positiven Reaktionen erfolgte in einfach positive (Erythem mit Infiltration), zweifach positive (Erythem mit Infiltrat, Papeln, Vesikel) und dreifach positive (Erythem mit Infiltrat, konfluierende Vesikel).

2.4 Übergeordnete Kohorten

Zur statistischen Aufarbeitung wurde das Patientenkollektiv in übergeordnete Kohorten eingeteilt, die sich jeweils in einem Merkmal unterschieden und so jeder Patient des Kollektivs einer Kohorte zugeordnet werden konnte. Die untersuchten Kohorten waren: Art der Versorgung (orthopädisch oder zahnärztlich); Zeitpunkt der Epikutantestung (prä-operativ oder post-operativ); das Vorliegen oder Fehlen von Beschwerden; das Vorhandensein einer Erkrankung atopischer Diathese; das Geschlecht der Patienten und eine bekannte Typ IV-Allergie. Die Definition dieser Kohorten orientierte sich an möglichen Risikofaktoren und deren Identifikation dienen. Die übergeordneten

Kohorten wurden auf die jeweiligen Sensibilisierungsraten untersucht und untereinander verglichen.

2.5 Gruppeneinteilung

Zur weiteren statistischen Auswertung erfolgte die Einteilung der Patienten in 6 verschiedene Gruppen (vgl. Abb. 4): Das Patientenkollektiv mit Testung nach erfolgter Prothesenimplantation (Gruppen 1, 2 und 3) wurden dem Kollektiv mit Testung vor geplanter Prothesenimplantation gegenübergestellt (Gruppen 4 und 5). Patienten, die nicht eindeutig diesen Gruppen zugeordnet werden konnten, wurden Gruppe 6 (Proph) zugeteilt. Patienten dieser Gruppe gaben weder Beschwerden an, noch war eine Typ IV-Allergie oder eine Krankheit atopische Diathese bekannt. Gruppe 1 (P_{Symp}) ($n=80$) umfasste alle Prothesenträger mit Symptomen, die zum Ausschluss einer allergologischen Genese der Beschwerden in der Allergie-Ambulanz vorstellig wurden. Patienten dieser Gruppe hatten weder eine bekannte Typ IV-Allergie noch eine bekannte atopische Diathese (allergisches Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis). In Gruppe 2 ($P_{\text{T-IV}}$) ($n=37$) wurden alle Patienten aufgenommen, die mit einem Implantat versorgt wurden und bei denen eine relevante Typ IV-Allergie/Sensibilisierung nachgewiesen werden konnte oder in der Vergangenheit bereits diagnostiziert wurde. Gruppe 3 (P_{Atopie}) ($n=32$) umfasste alle postoperativen Patienten mit einer atopischen Diathese ohne eine relevante Typ IV-Allergie.

Gruppe 4 ($NP_{\text{T-IV}}$) ($n=20$) bildete die Patienten ab, die aufgrund ihrer vorbestehenden Typ IV Sensibilisierungen vor einer Prothesen-Implantation in der Allergieambulanz vorstellig wurden, um eine Sensibilisierung auf Prothesenmaterialien auszuschließen. Gruppe 5 (NP_{Atopie}) (7 Patienten) umfasste alle Patienten mit einer bekannten Atopie vor einer geplanten Prothesenimplantation.

Ziel dieser Gegenüberstellung war, mögliche Risikofaktoren, die eine Implantatallergie wahrscheinlicher machen, zu identifizieren. Da ein Patient mehrere Kriterien der jeweiligen Gruppen gleichzeitig erfüllen konnte, z.B. Typ IV-Allergie und atopische Diathese, wurden die Kriterien in ihrer Bedeutsamkeit gewichtet. Das Kriterium mit der höchsten Bedeutsamkeit war entscheidend für die Gruppenzugehörigkeit. Das gewichtigste Merkmal bei den Patienten nach Prothesenimplantation (Gruppen 1-3) war die Typ IV-Allergie. Wiesen die

Patienten lediglich eine atopische Diathese ohne eine bekannte Typ IV-Allergie auf, wurden sie in Gruppe 3 eingeteilt. Wer von den übrigen Patienten nach Prothesenimplantation mit Beschwerden vorstellig wurde, wurde Gruppe 1 (P-Symp) zugewiesen. Ähnlich verhielt es sich mit den Patienten vor Prothesenimplantation (Gruppe 4 + 5). Auch hier wurden alle Patienten mit Typ IV-Allergie in Gruppe 4 und die Übrigen mit atopischer Diathese in Gruppe 5 eingeteilt. Eine weitere Gruppe war nicht nötig, da diese Patienten noch keine durch Prothesen verursachten Beschwerden haben konnten. Nach dieser Einteilung blieben jedoch 8 Patienten über, die in Gruppe 6 (Proph) eingeteilt wurden. Gruppe 6 (Proph) nahm eine Sonderstellung ein. Hier wurden Patienten eingeteilt, die sich nicht klar den anderen Gruppen zuordnen ließen, also Patienten ohne Beschwerden, ohne bekannte Typ IV-Allergie und ohne atopische Diathese. Meist handelte es sich um Patienten, die bereits eine Prothese erhalten und vertragen hatten und vor der Implantation einer weiteren Prothese in der Allergologie vorstellig wurden. Da bei den Patienten der Gruppe 6 (Proph) keine eindeutige Indikation zur Epikutantestung bestand, wurden diese als „prophetische“ Testungen bezeichnet.

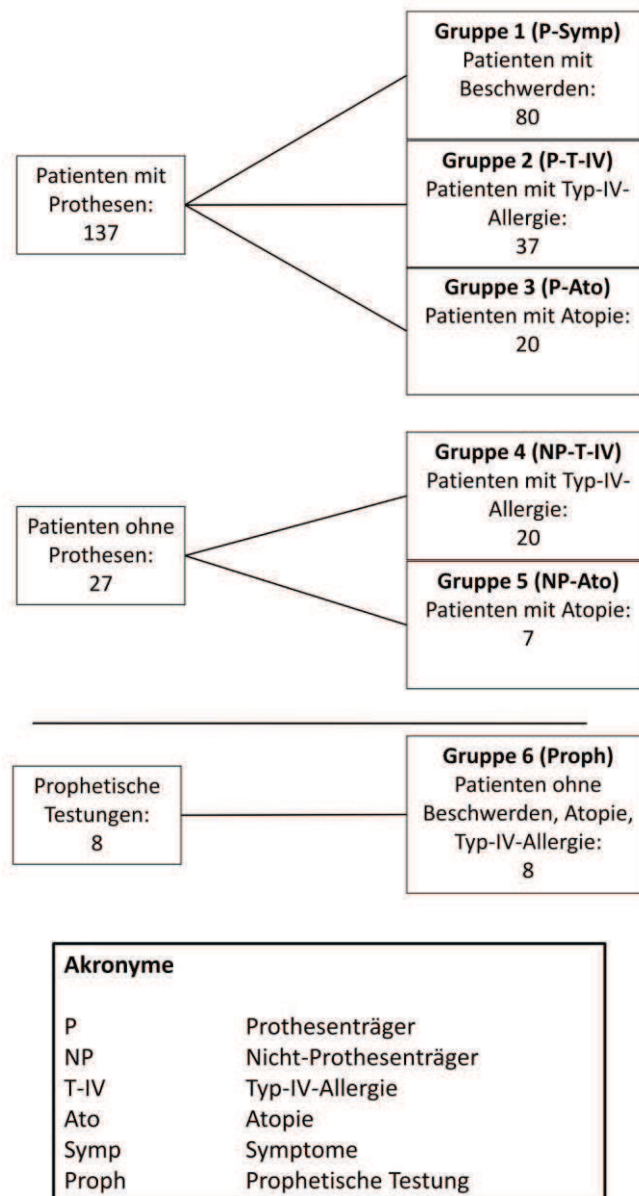


Abbildung 4 Einteilung der Gruppen

2.6 Atopische Diathese und Typ IV-Allergie als Risikofaktoren

Zur besseren Bewertung von einer bekannten atopischen Diathese oder einer bekannten Typ IV-Allergie als Risikofaktor zur Entwicklung einer Prothesenunverträglichkeit wurden die Patienten mit den entsprechenden Merkmalen gegenübergestellt. Alle Patienten mit bekannter atopischer Diathese oder bekannter Typ IV-Allergie wurden jeweils nach ihrem operativen Status (prä-operativ oder post-operativ) eingeteilt. Mit „Fischer’s exaktem (Kontingenztafel-)Test“ (s.a. 2.7.1.) wurden daraufhin die eingeteilten Gruppen

auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Sensibilisierungsraten untersucht.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Statistik-Programm „Bias für Windows“ in der Version 9.16-01/2012 des epsilon-Verlages durchgeführt. Das Programm wurde mit freundlicher Genehmigung von Dr. Hanns Ackermann zur Verfügung gestellt. Mit Hilfe des Programms wurden die Daten verschiedenen Tests unterzogen

2.7.1 χ^2 -Vierfelder-Test und χ^2 -Kontingenztafel-Test

Der χ^2 -Vierfelder-Test ist ein gängiges Testverfahren zum Vergleich relativer Häufigkeiten bei unabhängigen Stichproben⁶⁶. In dieser Arbeit wurde der Test verwendet um die übergeordneten Kohorten (vergleiche Abschnitt 2.5.) auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Sensibilisierungsrate (qualitativer Vergleich) zu untersuchen. Die Anzahl der Sensibilisierungen, die ein Patient aufwies, war hierbei unerheblich, solange mindestens ein positives Ergebnis im Epikutantest vorlag. Bei dem χ^2 -Vierfelder-Test wurden die Merkmale „Sensibilisierung“ und „keine Sensibilisierung“ im Epikutantest für die jeweiligen Ausprägung einer Übergruppe (präOP/postOP, männlich/weiblich, etc.) in eine Matrix mit vier Feldern eingetragen. Die Nullhypothese H_0 war in diesem Fall, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausprägungen einer übergeordneten Kohorte gab. Zur Überprüfung der Nullhypothese wurde eine Prüfgröße benötigt, die sich aus der erwarteten Häufigkeit bei Annahme der Nullhypothese und den tatsächlich beobachteten Häufigkeiten in der Vierfeldermatrix berechnen lässt. Lag die Prüfgröße nun in dem vorher festgelegten Intervall von $1-\alpha$ (in dieser Arbeit $\alpha=5\%$), musste die Nullhypothese beibehalten werden. Der p-Wert lag in diesem Fall über 0,05. Der χ^2 -Vierfelder-Test setzt voraus, dass die erwartete Häufigkeit pro Feld mindestens 5 beträgt. Kann diese Bedingung nicht erfüllt werden, wird eine Abwandlung des χ^2 -Vierfelder-Test verwendet: Fisher's exakter Test. Bei diesem Verfahren wird p als Prüfgröße direkt berechnet, weshalb sich dieser Test auch für sehr kleine erwartete Häufigkeiten eignet.

Bei der χ^2 -Kontingenztafel verhält es sich ähnlich, hier können allerdings mehr als vier Felder miteinander verglichen werden. Der Test wurde zum Gruppenvergleich der Sensibilisierungsrate herangezogen (qualitativer Vergleich). Kann bei dem Test die erwartete Häufigkeit von 5 nicht erreicht werden wird auch hier, analog zum χ^2 -Vierfelder-Test eine Abwandlung verwendet: Fisher's exakter Kontingenztafeltest. Diese Abwandlung eignet sich auch für sehr kleine erwartete Häufigkeiten und kam bei der Risikobewertung der Typ IV-Allergie und der atopischen Diathese zum Einsatz.

Auch bei diesem Test wird die Prüfgröße aus der erwarteten und der beobachteten Wahrscheinlichkeit berechnet und abhängig von deren Größe die Nullhypothese verworfen oder abgelehnt.

Statistisch signifikant ist in beiden Tests ein p-Wert $\leq 0,05$, als statistisch hoch signifikant gilt ein p-Wert von $\leq 0,005$.

2.7.2 Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test

Neben der rein qualitativen Analyse (Sensibilisierung oder keine Sensibilisierung) wurde das Patientenkollektiv auch auf die quantitative Verteilung von positiven Ergebnissen im Epikutantest (durchschnittliche Anzahl positiver Reaktionen pro Patient) untersucht. So konnte differenziert werden, ob sich die Sensibilisierungen quantitativ in den Gruppen unterscheiden. Mit Hilfe dieses nicht-parametrischen Tests kann man die zentrale Tendenz einer ordinalskalierten Variablen in zwei verschiedenen Stichproben überprüfen. Die Stichproben waren in dieser Arbeit die Ausprägungen der übergeordneten Kohorten (vergleiche Abschnitt 2.5.) und die ordinalskalierte Variable war die durchschnittliche Anzahl positiver Reaktionen pro Patient im Epikutantest. Bei dem Test wird zunächst eine Rangreihe von beiden Stichproben erstellt, das heißt die Patienten wurden nach ihrer durchschnittlichen Anzahl positiver Reaktionen sortiert. Das Programm berechnet nun die Verteilung der Rangplätze auf die Stichproben. Die Nullhypothese geht davon aus, dass sich die Rangplätze zwischen den Stichproben gleichmäßig verteilen. Die Null-Hypothese wird angenommen, wenn der berechnete p-Wert $> 0,05$ ist.

Der Kruskal-Wallis-Test funktioniert nach einem ähnlichen Prinzip wie der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. Die Besonderheit dieses Tests besteht darin, dass nicht nur zwei, sondern mehrere Stichproben miteinander verglichen

werden können. In dieser Arbeit wurden mit diesem Test die verschiedenen Gruppen hinsichtlich der Anzahl positiver Reaktionen pro Patient im Epikutantest verglichen. Auch hier werden Rangreihen gebildet und die Verteilung der Rangplätze auf die verschiedenen Gruppen überprüft. Zunächst wird ein Globaltest durchgeführt in dem überprüft wird, ob es überhaupt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Ist dieser Globaltest signifikant ($p \leq 0,05$) müssen die Gruppen untereinander noch mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (siehe oben) verglichen werden. Ist der Globaltest nicht signifikant ($p > 0,05$), so muss man davon ausgehen, dass die Rangplätze zwischen den Gruppen gleichmäßig verteilt sind und es keinen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl positiver Reaktionen pro Patient gibt.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Die Daten von 172 Patienten, die sich im Zeitraum von August 2005 bis Februar 2011 mit dem Verdacht oder zum Ausschluss einer Prothesenallergie vorstellten, wurden ausgewertet. Aus dem zahnärztlichen Bereich waren dies 114 und aus dem orthopädischen Fachgebiet 58 Patienten. 143 (83%) der Patienten waren weiblich, 29 Patienten (17%) männlich. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 59,3 Jahre, mit einer Standardabweichung von 13,2 Jahren. Das Durchschnittsalter der orthopädischen Patienten lag bei 64,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,5 Jahren. Der jüngste orthopädische Patient war zum Zeitpunkt des Epikutantests 35 Jahre alt, der älteste 89 Jahre. Bei den zahnärztlichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 56,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Der jüngste zahnärztliche Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 9 Jahre alt, der älteste 83.

3.2 Allergologische Anamnese

Bei 78 Patienten (45%) war die Anamnese bezüglich allergologischer Gesichtspunkte auffällig. 57 Patienten (33%) berichteten in der Anamnese von einer bekannten Typ IV-Allergie gegen mindestens ein implantatrelevantes Allergen. Bei 45 Patienten (26%) war eine Erkrankung mit atopischer Diathese

vorbeschrieben. Bei den restlichen 94 Patienten (55%) war die allergologische Anamnese ohne relevante Auffälligkeiten.

Tabelle 1 Patientendaten

	Gesamt- kollektiv	Orthopädische Patienten	Zahnärztliche Patienten
Anzahl	172	58	114
Geschlecht (%)			
m	29 (17%)	13 (22%)	16 (14%)
w	143 (83%)	45 (78%)	98 (86%)
Alter			
Durchschnitt (SD)	59,0 (13,8)	64,2 (10,5)	56,4 (14,6)
Sensibilisierungen (%)	48 (28%)	15 (26%)	33 (29%)
Bekannte Typ-IV-Allergie (%)	57 (33%)	22 (38%)	35 (31%)
Bekannte Atopie (%)	45 (26%)	16 (28%)	29 (25%)

3.3 (Endo-)prothesenrelevante Sensibilisierungen

Von 172 Patienten zeigten in der Epikutantestung 48 Patienten (28%) mindestens eine (endo-)prothesenrelevante Sensibilisierung, 16 Patienten wiesen mindestens zwei Sensibilisierungen auf und mehr als zwei Sensibilisierungen waren bei 10 Patienten nachweisbar. Bei einem Patienten konnten 10 relevante Sensibilisierungen nachgewiesen werden. Zusammengefasst zeigten 26% der orthopädischen Patienten und 29% der zahnärztlichen Patienten relevante Sensibilisierungen.

Von den Patienten mit nachgewiesenen Sensibilisierungen (n=48) wurde diese bei 26 Patienten (54%) durch Nickel(II)sulfat verursacht. 12 Patienten (25%) reagierten auf Benzoylperoxid und 6 Patienten (13%) auf Kobaltchlorid. Tabelle 2 gibt eine Aufstellung sämtlicher Substanzen wieder, gegen die eine Sensibilisierung im Epikutantest nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2 Häufigkeit positiver Reaktionen im Epikutantest

Stoffe	n	%
Nickel	26	15,1%
Benzoylperoxid	12	7,0%
Kobalt	6	3,5%
Quecksilber	6	3,5%
Palladium	4	2,3%
Amalgam	3	1,7%
1,6-Hexandiol-diglycidylether	2	1,2%
Abietinsäure	2	1,2%
Chrom	2	1,2%
Epoxidharz	2	1,2%
Kupfer	2	1,2%
Natriumthiosulfatoaurat	2	1,2%
Paladon klar	2	1,2%
Paladon rosa	2	1,2%
Palapress vario	2	1,2%
Palapress vario klar	2	1,2%
Pala-X-Press klar	2	1,2%
4-tert.-Butylatechin	1	0,6%
4-tert.-Butylphenol	1	0,6%
Abitol	1	0,6%
Ammoniumtetrachloroplatinat	1	0,6%
Cadmiumchlorid	1	0,6%
Candolor rosa	1	0,6%
Kaliumdicyanoaurat	1	0,6%
Modellguss Remanium GM800	1	0,6%
Pala-X-Press rosa	1	0,6%
Phenol-Formaldehyd-Harz	1	0,6%
Tantal	1	0,6%
Trimethylhexan	1	0,6%
Vitapan zahnfarben	1	0,6%
Zirkoniumoxid	1	0,6%

3.4 Art der Beschwerden

Bei 130 Patienten (75%) wurde die Indikation zum Epikutantest auf Grund von neu aufgetretenen Beschwerden, die in einem möglichen Zusammenhang mit der (Endo-)Prothesenversorgung stehen, gestellt. Die symptomatischen orthopädischen (n= 33) und symptomatischen zahnärztlichen Patienten (n=97) wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen Symptomatik im Folgenden getrennt betrachtet (siehe Tabelle 3 und 4).

Die Beschwerden der endoprothetisch-orthopädischen Patienten umfassten therapierefraktäre Schmerzen im Operationsgebiet (n=25), Prothesenlockerung

(n=13), Schwellung im Operationsgebiet (n=13) sowie Hauteffloreszenzen im Operationsgebiet (n=7). Von insgesamt 33 Patienten mit Beschwerden zeigten 6 Patienten endoprothesen-relevante Sensibilisierungen in der Epikutantestung: Schmerzen (n=3), Prothesenlockerung (n=2), Schwellung (n=1), Hauteffloreszenzen im Operationsgebiet (n=0). Dies entsprach einer Sensibilisierungsrate der orthopädischen Patienten mit Beschwerden von 18%. Die prothetisch-zahnärztlichen Patienten litten unter Brennen im Mundraum (n=77), Rötungen (n=51), Geschmacksverlust (n=19), Missempfindungen (n=16), enoraler Juckreiz (n=14), Lockerung des Implantates (n=3), Hypersalivation (n=1), Parodontose (n=1) und allgemeiner Abgeschlagenheit (n=1). Der in der Literatur häufig mit Kontaktallergie assoziierte orale Lichen planus wurde bei keinem der zahnärztlichen Patienten beschrieben. Von insgesamt 97 Patienten mit Beschwerden zeigten 29 Patienten eine oder mehrere prothetisch-zahnärztlich relevante Sensibilisierungen in der Epikutantestung: Brennen (n=22), Rötung (n=13), Geschmacksverlust (n=6), Missempfindung (n=8), Jucken (n=14), Lockerung (n=0). Das heißt, dass von den 77 Patienten, die Brennen als eines ihrer Symptome schilderten, bei 22 Patienten eine prothesenrelevante Sensibilisierung nachgewiesen werden konnte. Damit entspricht die Sensibilisierungsrate der zahnärztlichen Patienten mit Beschwerden einem Anteil von 30%.

Vergleicht man die Sensibilisierungsraten bezogen auf die Art der Symptome, zeigte sich, dass bei den orthopädischen Patienten keines der Symptome mit einer erhöhten Sensibilisierungsrate einhergeht. Im Gegenteil lagen die Sensibilisierungsraten für Schmerzen (12%), Schwellung (8%) und Hauteffloreszenzen (0%) unter der durchschnittlichen Sensibilisierungsrate der orthopädischen Patienten nach erfolgter Prothesenversorgung (15%) und noch deutlicher unter der durchschnittlichen Sensibilisierungsrate aller orthopädischen Patienten (26%, siehe Tabelle 1). Die Sensibilisierungsrate bei den Patienten mit einer gelockerten Prothese entsprach mit 15% dem Durchschnitt der Patienten mit Testung nach der operativen Versorgung.

Bei den zahnärztlichen Patienten zeigte sich eine andere Verteilung. Die durchschnittliche Sensibilisierungsrate bei den zahnärztlichen Patienten lag bei 29%. Bei unspezifischen Beschwerden wie Missempfindung und Geschmacksverlust lagen die Sensibilisierungsraten bei 50% beziehungsweise

32%. Brennen wies eine Rate von 29% auf. Die Beschwerden Rötung (25%) und Jucken (21%) lagen unter der durchschnittlichen Sensibilisierungsrate zahnärztlicher Patienten. Bei Patienten, die eine Prothesenlockerung als klinisches Symptom an gaben (n=3), konnte keine relevante Sensibilisierung festgestellt werden.

Tabelle 3 Beschwerden orthopädischer Patienten

	n	%	Patienten mit Sensibilisierungen
Schmerzen	25	76%	3
Lockerung	13	39%	2
Schwellung	13	39%	1
Hauteffloreszenzen	7	21%	0

Tabelle 4 Beschwerden zahnärztlicher Patienten

	n	%	Patienten mit Sensibilisierungen
Brennen	77	80%	22
Rötung	51	53%	13
Geschmacksverlust	19	20%	6
Missempfindung	16	17%	8
Jucken	14	15%	3
Lockerung	3	3%	0

3.5 Verteilung der Sensibilisierungen bei den übergeordneten Kohorten

Nach Rücksprache mit dem Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung (Leitung: Professor Doktor Eva Herrmann, Ansprechpartner: Dr. Hanns Ackermann) wurden übergeordnete Kohorten gebildet, um diese auf ihre Sensibilisierungsraten und die durchschnittliche Anzahl positiver Testergebnisse hin zu untersuchen. Es erfolgte die Gegenüberstellung zahnärztlicher und orthopädischer Patienten (A), Patienten ohne beziehungsweise mit Implantat/Prothesen (B), Patienten ohne beziehungsweise mit Beschwerden (C), Patienten ohne beziehungsweise mit bekannter Atopie (D); Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten (E) sowie Patienten mit beziehungsweise ohne bekannte Typ IV- Allergie (F) (siehe Abb. 5).

3.5.1 Orthopädische gegen zahnärztliche Patienten

Um die Vergleichbarkeit von orthopädischen und zahnärztlichen Patienten zu gewährleisten, wurden zunächst beide Patientengruppen auf qualitative und quantitative Unterschiede untersucht (siehe Abb. 5A). Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wurde mit dem Chi²-Vierfelder-Test

durchgeführt. Bei den orthopädischen Patienten wiesen 15 von 58 eine Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 26%. Bei den zahnärztlichen Patienten waren es 33 von 114 Patienten (Sensibilisierungsrate 29%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein orthopädischer Patient wies im Schnitt 0,48 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei einem zahnärztlichen Patienten waren es durchschnittlich 0,54. Es fanden sich zwischen den Patientengruppen weder qualitativ noch quantitativ signifikante Unterschiede ($p=0,81$ bzw. $p=0,65$), so dass die Verteilung der zahnärztlichen und orthopädischen Patienten auf die folgenden übergeordneten Kohorten keine statistischen Auswirkungen hatte.

3.5.2 Patienten mit Epikutantestung vor operativer Versorgung gegen Patienten mit Epikutantestung nach operativer Versorgung

Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wurde mit dem Chi²-Vierfelder-Test durchgeführt. Bei den Patienten vor einer operativen Versorgung wiesen 11 von 33 eine Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 33% (siehe Abb. 5B). Bei den Patienten nach einer operativen Versorgung waren es 37 von 139 Patienten (Sensibilisierungsrate 27%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein Patient vor operativer Versorgung wies im Schnitt 0,67 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei einem Patienten nach operativer Versorgung waren es durchschnittlich 0,51. Es fanden sich zwischen den Patientengruppen weder qualitativ noch quantitativ signifikante Unterschiede ($p=0,57$ bzw. $p=0,55$).

Neben der quantitativen und qualitativen Analyse über Stoffgruppen hinweg, wurden die Patienten vor beziehungsweise nach operativer Versorgung hinsichtlich der Verteilung der Sensibilisierungen auf unterschiedliche Substanzgruppen untersucht. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Sensibilisierungen auf prothesenrelevante Stoffe vor und nach Prothesenimplantation. Bei den Stoffgruppen Metalle, Kunststoffe und Epoxidharzsysteme ließen sich keine Unterschiede zwischen Prothesenträgern und Nicht-Prothesenträgern feststellen. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich

dagegen bei der Sensibilisierungsrate auf prothesenspezifische Stoffe. Diese Sensibilisierungen ließen sich ausschließlich in der Gruppe der Prothesenträger nachweisen. Hierzu zählten vom Epikutantest der orthopädischen Patienten die Stoffgruppe „Orthopädische Prothesen“, mit Ausnahme von Benzoylperoxid, welches unter der Stoffgruppe „Kunststoffe“ gewertet wurde und vom Epikutantest der zahnärztlichen Patienten die Stoffgruppen „Zahnfüllstoffe“ und „Zahnprothesematerialien“. Eine genaue Auflistung der einzelnen Substanzen findet sich im Anhang (Abschnitt 5.1.). Bei den 33 Patienten mit Testung vor operativer Versorgung wies keiner eine Sensibilisierung gegen prothesenspezifische Stoffe auf (Sensibilisierungsrate 0%). Bei den Patienten mit Epikutantest nach operativer Versorgung waren es 16 von 139. Eine statistische Auswertung mit Fisher's exaktem Test (vgl. 2.6.1.) zeigte, dass die Sensibilisierungsrate auf prothesenspezifische Stoffe bei den postoperativ untersuchten Patienten signifikant erhöht war ($p=0,05$).

Tabelle 5: Verteilung positiver Reaktionen auf Prothesenträger und Non-Prothesenträger

Sensibilisierungen gegen Stoffe		Prothesenträger (n=139)		Non-Prothesen-träger (n=33)	
		n	%	n	%
Metalle	Nickelsulfat	20	15%	6	18%
	Kobaltchlorid	3	2%	3	9%
	Kupfersulfat	1	1%	1	3%
	Zirkoniumoxid	1	1%	0	0%
	Cadmiumchlorid	1	1%	0	0%
	Tantal	1	1%	0	0%
	Chromsulfat	0	0%	2	6%
Kunststoffe	Benzoylperoxid	8	6%	4	12%
	Abietinsäure	0	0%	2	6%
	Abitol	0	0%	1	3%
	Butylphenol	0	0%	1	3%
	Butylatechin	0	0%	1	3%
	Phenol-Formaldehyd-Harz	0	0%	1	3%
	Epoxidharzsysteme	Epoxidharz	2	1%	0
1,6-Hexandiol-diglycidylether		1	1%	1	3%
Trimethylhexan		1	1%	0	0%
Prothesenspezifische Stoffe	Quecksilberamidchlorid	6	4%	0	0%
	Palladiumchlorid	4	3%	0	0%
	Amalgam	3	2%	0	0%
	Natrium-thiosulfatoaurat	2	1%	0	0%
	Paladon rosa	2	1%	0	0%
	Palapress Vario	2	1%	0	0%
	Palapress Vario klar	2	1%	0	0%
	Pala-X-Press klar	2	1%	0	0%
	Paladon klar	2	1%	0	0%
	Ammoniumtetra-chloroplatinat	1	1%	0	0%
	Kaliumdicyanoaurat	1	1%	0	0%
	Candulor rosa	1	1%	0	0%
	Pala-X-Press rosa	1	1%	0	0%
	Vitapan zahnfarben	1	1%	0	0%
	Modellguss Remanium	1	1%	0	0%

3.5.3 Patienten mit Beschwerden gegen Patienten ohne Beschwerden

Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wurde mit dem Chi²-Vierfelder-Test durchgeführt. Bei den Patienten mit Beschwerden wiesen 34 von 132 eine Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 26% (siehe Abb. 5C). Bei den Patienten ohne Beschwerden waren es 14 von 40 Patienten (Sensibilisierungsrate 35%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein Patient mit Beschwerden wies im Schnitt 0,48 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei

einem Patienten ohne Beschwerden waren es durchschnittlich 0,75. Es fanden sich zwischen den Patientengruppen weder qualitativ noch quantitativ signifikante Unterschiede ($p=0,35$ bzw. $p=0,20$).

3.5.4 Patienten mit atopischer Diathese gegen Patienten ohne atopische Diathese

Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wird mit dem Chi²-Vierfelder-Test durchgeführt. Bei den Patienten mit atopischer Diathese wiesen 14 von 45 eine Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 31% (siehe Abb. 5D). Bei den Patienten ohne atopische Diathese waren es 34 von 127 Patienten (Sensibilisierungsrate 27%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein Patient mit Beschwerden wies im Schnitt 0,48 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei einem Patienten ohne Beschwerden waren es durchschnittlich 0,75. Es fanden sich zwischen den Patientengruppen weder qualitativ noch quantitativ signifikante Unterschiede ($p=0,35$ bzw. $p=0,20$).

3.5.5 Männliche Patienten gegen weibliche Patienten

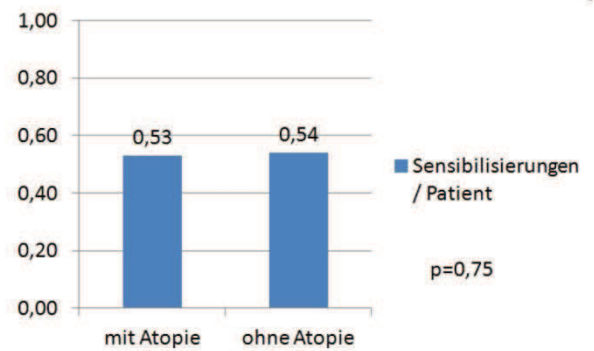
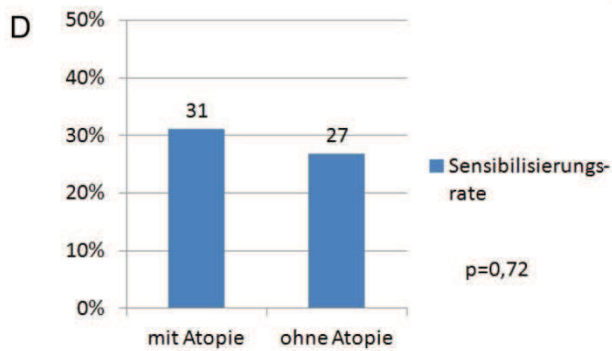
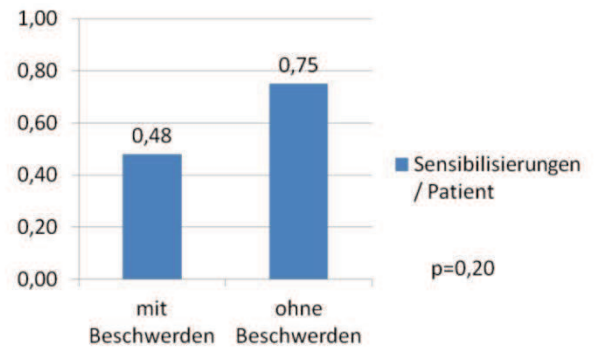
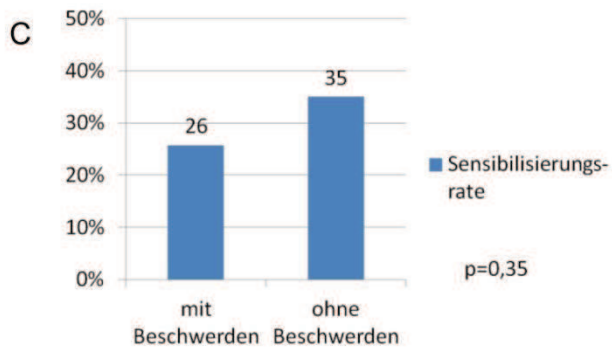
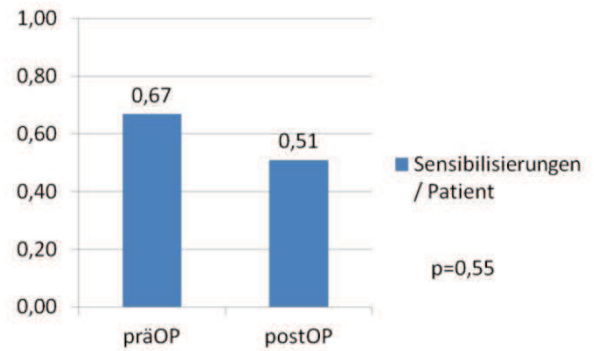
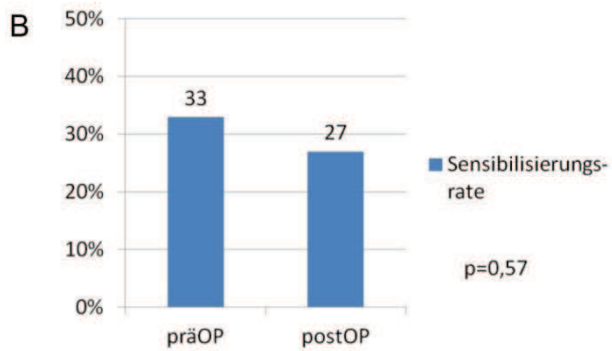
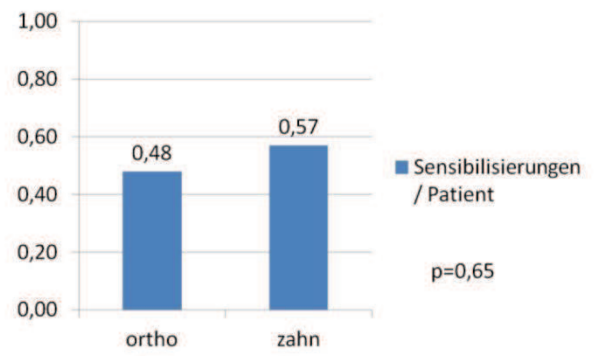
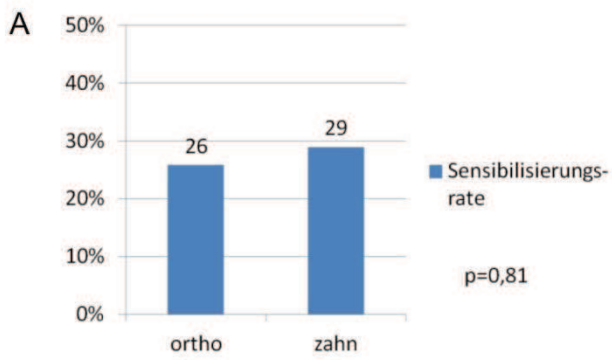
Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wurde mit dem Chi²-Vierfelder-Test durchgeführt. Bei den männlichen Patienten wiesen 7 von 29 eine Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 24% (siehe Abb. 5E). Bei den weiblichen Patienten waren es 41 von 143 Patienten (Sensibilisierungsrate 29%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein männlicher Patient wies im Schnitt 0,31 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei einer weiblichen Patientin waren es durchschnittlich 0,59. Es fanden sich zwischen den Patientengruppen weder qualitativ noch quantitativ signifikante Unterschiede ($p=0,79$ bzw. $p=0,57$).

3.5.6 Patienten mit Typ IV-Allergie gegen Patienten ohne Typ IV-Allergie

Die qualitative Untersuchung (Sensibilisierungsrate) wurde mit dem Chi²-Vierfelder-Test durchgeführt. Bei den Patienten mit vorbekannter Typ IV-Allergie wiesen 24 von 57 eine prothesenrelevante Sensibilisierung im Epikutantest auf. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 42% (siehe

Abb. 5F). Bei den Patienten ohne vorbekannte Typ IV-Allergie waren es 24 von 115 Patienten (Sensibilisierungsrate 21%). Die quantitative Untersuchung (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein Patient mit vorbekannter Typ IV-Allergie wies im Schnitt 0,88 Sensibilisierungen im Epikutantest auf, bei einem Patienten ohne vorbekannte Typ IV-Allergie waren es durchschnittlich 0,37. Zwischen den Gruppen bestanden sowohl qualitativ als auch quantitativ hochsignifikante Unterschiede ($p=0,006$ bzw. $p=0,002$).

Eine häufige Indikation zur allergologischen Abklärung vor prothetischer Versorgung waren anamnestisch angegebene Typ IV-Allergien bei den Patienten (siehe Abschnitt 2.4.). 57 Patienten gaben Typ IV-Allergien an, ohne dass diese Allergien gemäß den Empfehlungen der DKG dokumentiert wurden. Aufgrund fehlender Angaben erfolgte im Rahmen der Epikutantestungen eine Reexposition auf diese Substanzen. Eine reproduzierbare Sensibilisierung auf die von den Patienten angegebenen Substanzen konnte nur bei 17 Patienten (30%) nachgewiesen werden, bei den restlichen 40 Patienten blieben die Epikutantestungen negativ. 30 Patienten gaben an, an einer „Nickelallergie“ zu leiden, eine Sensibilisierung gegen Nickelsulfat konnte aber nur bei 12 Patienten reproduziert werden (40%). 7 Patienten gaben eine Kobaltallergie an, in den Epikutantestungen waren allerdings nur 2 Patienten auffällig (29%). Gegen Formaldehyd, Kolophonium, und Kaliumdichromat gaben jeweils 5 Patienten eine Allergie an. Es konnten lediglich bei 2 Patienten Sensibilisierungen gegen Kolophonium festgestellt werden (40%). Weder bei Formaldehyd noch bei Kaliumdichromat kam es zu einer positiven Testreaktion (0%).



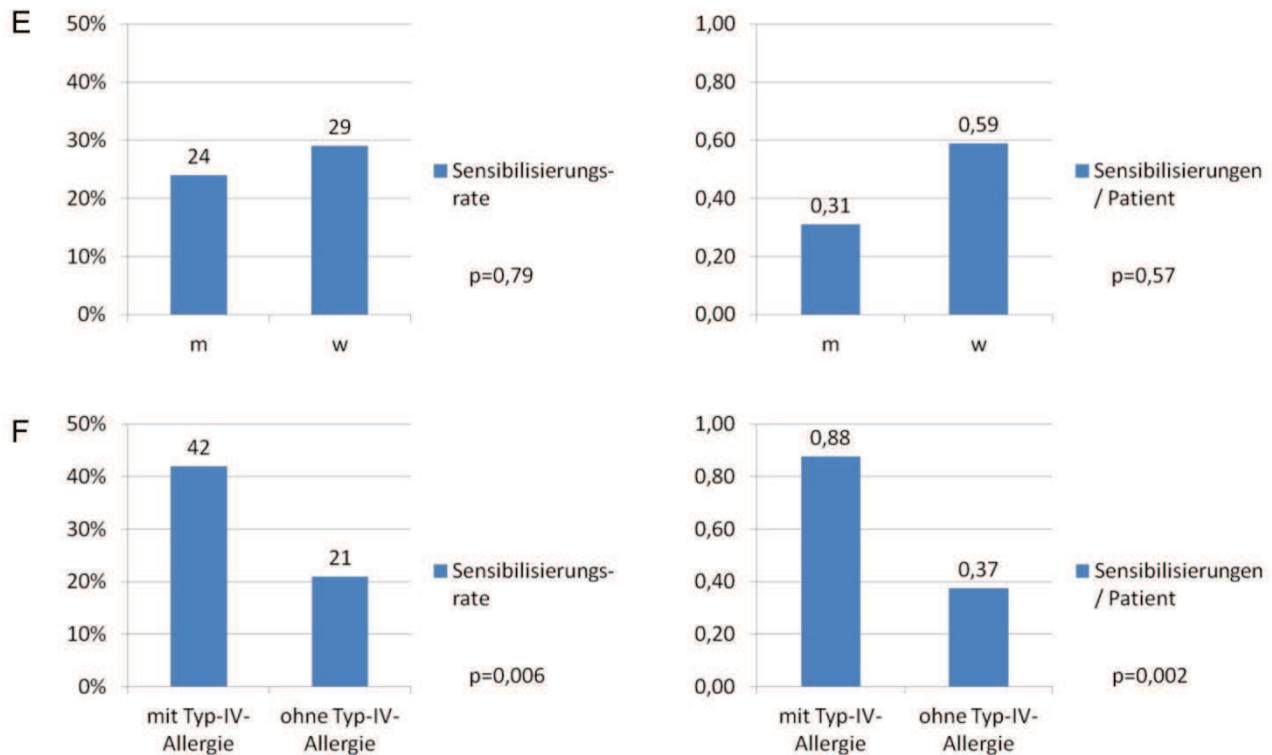


Abbildung 5 Vergleich der übergeordneten Kohorten

3.6 Verteilung der Sensibilisierungen innerhalb der Gruppen

Die Gruppen 1, 2 und 3 wurden als die Gruppe der Implantat- oder Prothesenträger (P) zusammengefasst und umfassten 137 Patienten ($n_{\text{orthopädisch}}=34$, $n_{\text{zahnärztlich}}=103$; s.a. Tabelle 5). Die Gruppen 4 und 5 wurden zu den Nicht-Prothesenträgern (NP) zusammengefasst ($n_{\text{Gesamt}}=27$; $n_{\text{orthopädisch}}=17$, $n_{\text{zahnärztlich}}=10$). In Gruppe 6 wurden alle Patienten zusammengefasst, die nicht in die vorherigen Gruppen einzusortieren waren und eine prophetische Testung (Proph) erhielten (s.a. Abschnitt 3.5.). Das gesamte Patientenkollektiv wies eine Sensibilisierungsrate von 28% auf (vgl. Tab. 1).

3.6.1 Prothesenträger mit Symptomen (Gruppe 1)

Gruppe 1 stellte mit 80 Patienten die größte Gruppe des Kollektivs dar. Insgesamt 17 Patienten wiesen Sensibilisierungen im Epikutantest auf (vgl. Tab. 6). Die Sensibilisierungsrate betrug somit 21%. Im Durchschnitt wies ein Patient der Gruppe 1 0,33 Sensibilisierungen im Epikutantest auf. 9 Patienten reagierten im Epikutantest auf Nickelsulfat, 4 auf Benzoylperoxid, jeweils 2 auf Quecksilberamidchlorid und Palladiumchlorid, sowie 1 Patient auf Kobaltchlorid.

3.6.2 Prothesenträger mit vorbekannten Typ IV-Sensibilisierungen (Gruppe 2)
37 Patienten wurden Gruppe 2 zugeordnet (vgl. Tab. 6). In dieser Gruppe hatten 16 Patienten einen positiven Epikutantest, woraus sich mit 43% die höchste Sensibilisierungsrate aller Gruppen ergibt. Die durchschnittliche Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient betrug 0,84. 11 Patienten reagierten im Epikutantest auf Nickelsulfat, 4 auf Quecksilberamidchlorid, 3 auf Benzoylperoxid, sowie jeweils 2 Patienten auf Kobalt- und Palladiumchlorid.

3.6.3 Prothesenträger mit vorbekannter atopischer Diathese (Gruppe 3)
Gruppe 3 umfasste 20 Patienten (vgl. Tab. 6), von denen 3 Patienten eine Reaktion im Epikutantest zeigten (Sensibilisierungsrate 15%). Die durchschnittliche Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient betrug 0,5. Jeweils 1 Patient zeigte im Epikutantest eine positive Reaktion auf Benzoylperoxid und Kobaltchlorid.

3.6.4 Nicht-Prothesenträger mit vorbekannten Typ IV-Sensibilisierungen (Gruppe 4)

Gruppe 4 wurden 20 Patienten zugeordnet (vgl. Tab. 6). Insgesamt wiesen davon 8 Patienten eine Sensibilisierung im Epikutantest auf (Sensibilisierungsrate 40%). Die durchschnittliche Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient betrug 0,95. Eine Reaktion auf Nickelsulfat und Kobaltchlorid zeigten jeweils 3 Patienten und je ein Patient reagierte im Epikutantest auf Benzoylperoxid und Kupfer.

3.6.5 Nicht-Prothesenträger mit vorbekannter atopischer Diathese (Gruppe 5)
7 Patienten wurden Gruppe 5 zugeordnet (vgl. Tab. 6). In dieser Gruppe hatten 2 Patienten einen positiven Epikutantest, was einer Sensibilisierungsrate von 29% entspricht. Die durchschnittliche Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient betrug 0,29. Die beiden Patienten wiesen im Epikutantest jeweils eine Sensibilisierung gegen Benzoylperoxid auf.

3.6.6 Patienten mit prophetischer Testung (Gruppe 6)

Gruppe 6 umfasste 8 Patienten (vgl. Tab. 6), von denen 2 Patienten eine Reaktion im Epikutantest zeigten (Sensibilisierungsrate 25%). Die durchschnittliche Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient betrug 0,63. Jeweils

1 Patient zeigte im Epikutantest eine positive Reaktion auf Benzoylperoxid und Nickelsulfat.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Anzahl	80	37	20	20	7	8
Zahnärztliche Patienten	60	28	15	7	3	1
Orthopädische Patienten	20	9	5	13	4	7
Geschlecht n (%)						
m	15 19%	2 5%	6 30%	1 5%	2 29%	3 38%
w	65 81%	35 95%	14 70%	19 95%	5 71%	5 63%
Sensibilisierungen Anzahl (%)	17 21%	16 43%	3 15%	8 40%	2 29%	2 25%
Anzahl durchschnittlicher Sensibilisierungen pro Patient	0,33	0,84	0,5	0,95	0,29	0,63
Zahnärztliche Patienten						
Nickelsulfat	7 12%	8 29%	0 0%	1 14%	0 0%	1 100%
Benzoylperoxid	4 7%	3 11%	1 7%	0 0%	1 33%	0 0%
Quecksilber	2 3%	4 14%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
Kobaltchlorid	0 0%	2 7%	1 7%	1 14%	0 0%	0 0%
Palladiumchlorid	2 3%	2 7%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
Orthopädische Patienten						
Nickelsulfat	2 10%	3 33%	0 0%	2 15%	0 0%	0 0%
Benzoylperoxid	0 0%	0 0%	0 0%	1 8%	1 25%	1 14%
Kupfersulfat	1 5%	0 0%	0 0%	1 8%	0 0%	0 0%
Kobaltchlorid	0 0%	0 0%	0 0%	2 15%	0 0%	0 0%

Tabelle 6: Sensibilisierungen der Gruppen gegen einzelne Stoffe

3.6.7 Statistischer Vergleich der Gruppen untereinander

Die Sensibilisierungsraten in den einzelnen Gruppen unterscheiden sich (vgl. Abb. 6). Die geringste Sensibilisierungsrate wies Gruppe 3 (P_{Atopie}) mit 15% auf. Die höchste Sensibilisierungsrate hatt Gruppe 2 ($P_{\text{T-IV}}$) mit 43%. Die qualitative Analyse (Sensibilisierungsrate) der Gruppen wurde mit einer Chi²-Kontingenztafel (vgl. Abschnitt 2.6.1.) durchgeführt, mit dem Ergebnis $p=0,10$. Folglich waren die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant und eine weitere Ausarbeitung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen wäre mathematisch inkorrekt. Allenfalls zeigte sich eine Tendenz, dass die meisten nachgewiesenen relevanten Sensibilisierungen bei Patienten mit bekannter Typ-IV Allergie (Gruppen 2 und 4) auftraten.

Auch bei der durchschnittlichen Anzahl der Sensibilisierungen pro Patient gab es Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Abb. 7). In Gruppe 1 (P_{Symp}) wies ein Patient durchschnittlich 0,33 positive Testergebnisse auf. In Gruppe 2 ($P_{\text{T-IV}}$) waren es 0,84 positive Ergebnisse pro Patient und in Gruppe 3 (P_{Ato}) 0,50 positive Ergebnisse pro Patient. Gruppe 4 ($NP_{\text{T-IV}}$) wies mit 0,95 positiven Testergebnissen pro Patient die höchste Anzahl auf und Gruppe 5 (NP_{Ato}) mit 0,29 positiven Tests pro Patient die geringste. In Gruppe 6 (Proph) hatte ein Patient durchschnittlich 0,63 positive Testergebnisse. Auch hier gab es die höchsten Werte in den Gruppen mit einer bekannten Typ IV-Allergie (Gruppe 2 und Gruppe 4). Die qualitative Analyse (durchschnittliche Anzahl positiver Tests pro Patient) der Gruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test (vgl. 2.6.2.) durchgeführt. Der Globaltest ist mit $p=0,08$ nicht signifikant, so dass eine weitere statistische Auswertung nicht aussagekräftig wäre.

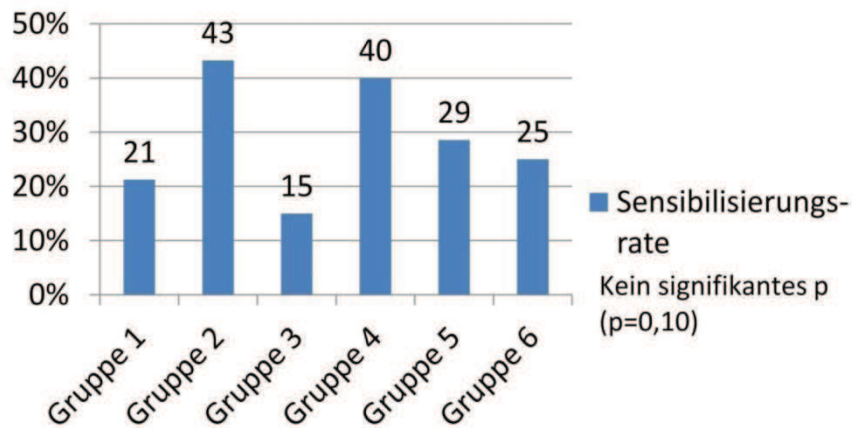


Abbildung 6 Sensibilisierungsrate der Gruppen

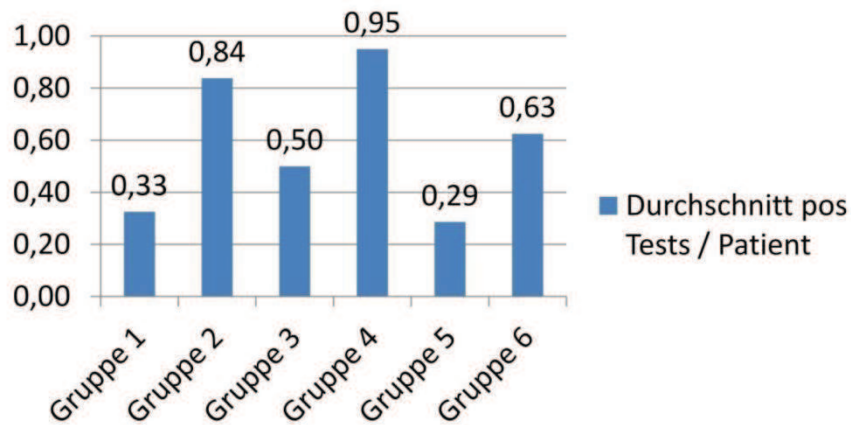


Abbildung 7 Durchschnitt der positiven Tests pro Patient

3.7 Atopische Diathese und Typ IV-Allergie als Risikofaktoren

Mit Hilfe von Fisher's exaktem Kontingenztafeltest wurden zunächst die Sensibilisierungsraten der Patienten mit bekannter atopischer Diathese (n=45) den Raten der Patienten ohne bekannte atopische Diathese (n=127) gegenüber gestellt und das jeweils vor und nach operativer Versorgung. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativ getesteten Patienten (p=0,35).

Anders stellte sich die Situation beim Vergleich der Patienten mit bekannter Typ IV-Sensibilisierung (n=57) vor beziehungsweise nach operativer Versorgung dar (vgl. Abb. 8 und Abb. 9): Bei Fisher's exaktem Kontingenztafeltest ergab sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied im Vergleich der prä- und postoperativen Typ IV-sensibilisierten Patienten (p=0,003). Zur genaueren Analyse wurden zusätzlich noch mit Fisher's exaktem Vierfeldertest jeweils die

Sensibilisierungsraten der Patienten vor operativer Versorgung und bekannter Typ IV-Sensibilisierung ($n_{\text{präOP}+}=20$) mit den Sensibilisierungsraten der Patienten vor operativer Versorgung ohne bekannte Typ IV-Sensibilisierung ($n_{\text{präOP}-}=13$) verglichen. In gleicher Weise wurde mit den Patienten mit beziehungsweise ohne bekannter Typ IV-Sensibilisierung nach operativer Versorgung verfahren ($n_{\text{postOP}+}=37$; $n_{\text{postOP}-}=102$). Hier zeigte sich beim Vergleich der präoperativen Patienten kein signifikantes Ergebnis ($p=0,27$). Beim Vergleich der postoperativen Patienten ergab sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,01$). Das nicht signifikante Ergebnis der präoperativen Testung könnte allerdings an der geringen Fallzahl ($n=33$) liegen. Im Vergleich dazu ist die Fallzahl bei der postoperativen Testung deutlich höher (139)

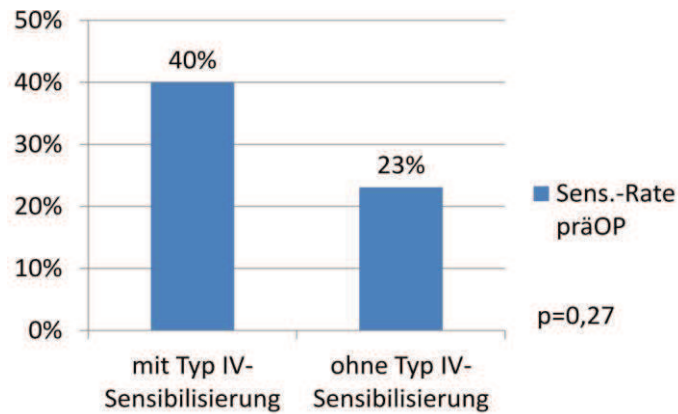


Abbildung 8 Sensibilisierungsraten der Patienten vor operativer Versorgung mit und ohne Typ IV-Sensibilisierung

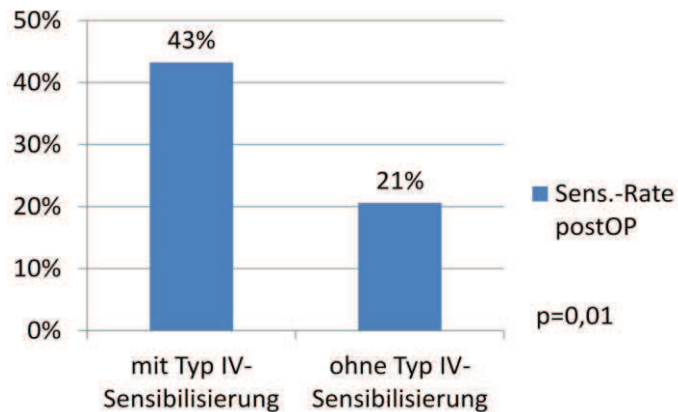


Abbildung 9 Sensibilisierungsraten der Patienten nach operativer Versorgung mit und ohne Typ IV-Sensibilisierung

3.8 Kosten

Die Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten war der einfache Satz der aktuellen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Die erstattungsfähigen Kosten richteten sich nach der Anzahl der zu testenden Stoffe und wurden gestaffelt berechnet: Für die ersten 30 Testsubstanzen konnten jeweils 1,75€ abgerechnet werden, für weitere 20 jeweils 1,17€ und für alle weiteren Testsubstanzen 0,87€. Die zahnärztlichen Patienten wurden jeweils auf 95 Stoffe getestet, die orthopädischen Patienten auf jeweils 91 Stoffe. Damit beliefen sich die Kosten für eine Epikutantestung bei den zahnärztlichen

Patienten auf je 115,05€ und bei den orthopädischen Patienten auf je 111,05€. Insgesamt wurden 114 zahnärztliche und 58 orthopädische Patienten getestet. Die Gesamtkosten für das zwischen 2005 und 2012 getestete Patientenkollektiv betragen 19.587€ (einfacher Satz).

4 Diskussion

4.1 Allergologische Anamnese und (endo-)prothesenrelevante Sensibilisierungen

Die Sensibilisierungsrate in unserem Patientenkollektiv betrug 28%, das heißt bei 48 der 172 Patienten konnte mindestens eine Sensibilisierung in der Epikutantestung nachgewiesen werden. Die Sensibilisierungsrate liegt damit etwas höher als die in der Normalbevölkerung mit etwa 20%^{1,2}. Allerdings sind die Sensibilisierungsraten in dermatologischen Abteilungen durch Selektion des Patientenkollektivs höher als in der Gesamtbevölkerung⁶⁷, weshalb dieses Ergebnis den Erwartungen entsprach. Betrachtet man die Häufigkeiten der Sensibilisierungen einiger Stoffe, wie z.B. Nickelsulfat und Kobaltchlorid, so entsprechen diese den aktuellen Publikationen zur Prävalenz^{9,68}. Hier steht Nickelsulfat weiterhin an erster Stelle, Kobaltchlorid findet sich sowohl in der oben erwähnten Veröffentlichung^{9,68}, als auch in den hier erhobenen Daten unter den fünf häufigsten anorganischen Substanzgruppen.

In unserem Patientenkollektiv fielen wiederholte Sensibilisierungen gegen Benzoylperoxid (12 von 38 Patienten mit positivem Epikutantest) auf. Ob diese Sensibilisierungen klinisch relevant sind, bleibt unklar, da Benzoylperoxid beim Abbinden des Knochenzements zu 99% um- und zersetzt wird und mögliche systemisch wirksame Mengen nur eine kurze Halbwertszeit besitzen. Eine kontinuierliche Exposition, die für die Entwicklung einer Allergie notwendig wäre, kommt über diese Applikationsweise nicht zum Tragen.

Darüber hinaus steht Benzoylperoxid aufgrund seiner primär hautreizenden Wirkung in der Diskussion. Die Frage, ob es sich bei den positiven Hauttestergebnissen tatsächlich um eine echte Sensibilisierung oder eine Irritation handelt, ist oft schwierig zu beurteilen. Die Deutsche Kontaktallergiegruppe postuliert aus diesem Grunde⁶⁹, dass viele der nachgewiesenen Sensibilisierungen gegen Benzoylperoxid falsch positive sind.

Die Häufigkeiten der Sensibilisierungen gegenüber Quecksilber und Amalgam entsprachen den in der Literatur beschriebenen Werten. Raab et al.⁸⁰ haben insgesamt 206 zahnärztliche Patienten auf Kontaktallergien untersucht. Bei 28 Patienten konnte mindestens eine Sensibilisierung im Epikutantest nachgewiesen werden (14%). Es fanden sich bei jeweils 4 Patienten positive Reaktionen auf Quecksilber und Amalgam, dies entsprach einer relativen Sensibilisierungshäufigkeit von jeweils 14%. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zeigten von den 48 Patienten mit positivem Epikutantest 6 Patienten eine Reaktion auf Quecksilber (13%) und 3 eine Reaktion auf Amalgam (6%). Sensibilisierungen gegen die übrigen Substanzen konnten jeweils bei maximal zwei Patienten nachgewiesen werden, weshalb hier nicht von einer Häufung gesprochen werden kann und kein statistischer Vergleich möglich war.

Wie in Abschnitt 3.6.6 gezeigt werden konnte, gab es eine deutliche Diskrepanz zwischen den von Patienten angegebenen Allergien und tatsächlich nachgewiesenen Sensibilisierungen. Im Durchschnitt erwiesen sich lediglich 30% der angegebenen „Allergien“ als im Epikutantest reproduzierbar. Eine ähnliche Beobachtung beschrieben Eben und Thomas⁷⁰ in einer ersten Veröffentlichung über das von ihnen ins Leben gerufene Register für Implantatallergien. Auch bei ihnen konnte in weniger als 50% der Fälle eine anamnestisch bestimmte Allergie im Epikutantest reproduziert werden. Diese Daten machen deutlich, dass es eine große Diskrepanz zwischen anamnestisch erfragten „Allergien“ und tatsächlich klinisch diagnostizierten Allergien gibt. Eine genaue Fragestellung an den Patienten und das Überprüfen der Patientenangaben sind deshalb unverzichtbar.

4.2 Verteilung der Sensibilisierungen bei den übergeordneten Kohorten

4.2.1 Orthopädische Patienten gegen zahnärztliche Patienten

Bei dem Vergleich von orthopädischen und zahnärztlichen Patienten ließ sich weder ein qualitativer noch ein quantitativer Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (s. Abb. 5A). Das ist für die weitere Auswertung von Bedeutung, da die Verteilung von orthopädischen und zahnärztlichen Patienten auf die übergeordneten Kohorten nicht gleichmäßig war und sich so Unterschiede zwischen diesen beiden Kohorten auch auf andere Untersuchungen

hätten auswirken können. Da es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab, konnten diese in den folgenden Kohorten gleichgesetzt werden.

4.2.2 Patienten vor operativer Versorgung gegen Patienten nach operativer Versorgung

Im Vergleich der Patienten vor beziehungsweise nach (endo-)prothetischer Versorgung zeigte sich kein Unterschied in der Sensibilisierungshäufigkeit (s. Abb. 7B). Diese Daten entsprachen den Ergebnissen zweier aktueller Studien: Johansson et al.⁵⁶ untersuchten die Entwicklung einer Nickelsensibilisierung bei 129 weiblichen Patientinnen vor beziehungsweise nach einer kieferorthopädischen Behandlung. Es konnte keine signifikante Zunahme der Sensibilisierungsrate (präOP: 16%, postOP: 23%, $p=0,5$) festgestellt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Mesinkovska et al.⁷¹. In ihrer Studie wurden 31 Patienten vor und 41 Patienten nach operativer orthopädischer Versorgung auf Sensibilisierungen gegen Metalle getestet. Interessanterweise war die Sensibilisierungsrate bei den präoperativen Patienten signifikant höher als bei den postoperativen (präOP: 68%, postOP: 37%, $p=0,02$). Die Autoren erklärten sich diesen Zusammenhang mit der Tatsache, dass bei den präoperativen Patienten auf Grund einer vorbekannten Typ IV-Allergie die Indikation zum Epikutantest gestellt wurde.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten widersprachen jedoch denen einer bereits 2001 publizierten Studie⁷, in der ein Anstieg der Sensibilisierungsrate nach Prothesenimplantation zu sehen war.

Bei der Untersuchung auf die einzelnen Stoffe zeigte sich, dass nur postoperativ getestete Patienten Sensibilisierungen gegen prothesenspezifische Substanzen aufwiesen. Kein präoperativ untersuchter Patient hatte eine Sensibilisierung in dieser Substanzgruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,05$) und legt den Schluss nahe, dass diese Patienten durch die Exposition mit den prothesenspezifischen Substanzen sensibilisiert wurden. Über die klinische Relevanz kann nur spekuliert werden.

4.2.3 Patienten mit Beschwerden gegen Patienten ohne Beschwerden

Die Patienten unseres Kollektivs mit Beschwerden zeigten eine (wenn auch nicht statistisch signifikant; $p=0,35$) geringere Sensibilisierungsrate als die

Patienten ohne Beschwerden. Eben et al.³⁶ beschrieben wiederum in ihrer Studie eine Erhöhung der Sensibilisierungsrate bei Patienten mit Beschwerden nach Prothesenimplantation. Der Unterschied war aber auch in ihrer Studie statistisch nicht signifikant. Ein Grund für die Schwierigkeit, die Beschwerden eines Patienten auf eine Kontaktallergie zurückzuführen war, dass die Indikation für die postoperativ durchgeführten Epikutantests häufig auf Grund unklarer Beschwerden (Schmerzen im Operationsgebiet, Schwellung) gestellt wurde. Vorstellungsgrund waren bei den orthopädischen wie auch bei den zahnärztlichen Patienten rezidivierende Schmerzen und Brennen. Bei den zahnärztlichen Patienten wurde in der Literatur^{53,54} vor allem der orale Lichen planus als mögliche enorale Manifestation einer Kontaktallergie gegen Zahnprothesenmaterialien beschrieben. Da diese Schleimhautveränderung bei keinem der 114 zahnärztlichen Patienten diagnostiziert wurde, konnte zu der Häufigkeit dieses Symptoms keine Aussage gemacht werden. Das weitere Beschwerdespektrum umfasste unspezifische Symptome wie Brennen/Schmerzen, Missempfindungen und Geschmacksverlust. Da bei keinem der untersuchten zahnärztlichen Patienten eine Schleimhautveränderung diagnostiziert werden konnte, musste differentialdiagnostisch auch an das „burning mouth syndrom“ (BMS) gedacht werden. Dieses chronische Schmerzsyndrom ist eine Ausschlussdiagnose und betrifft vor allem postmenopausale Frauen. Klinisches Leitsymptom sind länger bestehende, brennende Schmerzen im Mundraum, für die keine andere Ursache gefunden werden kann⁷². Bei der multifaktoriellen Krankheitsgenese von BMS spielen neurologische, endokrine, immunologische, ernährungsbedingte, infektiöse und iatrogene Vorgänge eine Rolle⁶⁴. Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv entspricht mit dem hohen Frauenanteil (83%) und dem Durchschnittsalter von 59 Jahren (vgl. Abschnitt 3.1.) einer typischen Risikogruppe für das BMS. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei einer weiterführenden Diagnostik das BMS für einige der Beschwerden verantwortlich gemacht werden könnte.

Insgesamt ging keines dieser unspezifischen Symptome mit einer signifikant erhöhten Sensibilisierungsrate einher. Auch dieses Ergebnis unterstreicht die Komplexität der Kontaktallergie gegen Prothesenwerkstoffe.

Die Symptomatik eines Patienten scheint unzureichend zu sein, um die Wahrscheinlichkeit einer Kontaktallergie vorherzusagen. In der Literatur wurden immer wieder Fallberichte und Studien^{53,73,74,75} präsentiert, die bei Patienten mit unspezifischen Beschwerden und einem positiven Epikutantest von einer Entfernung der Prothese profitieren. Das diagnostische Dilemma besteht in der Abgrenzung einer klinisch stummen Sensibilisierung von einer echten Allergie. Die klinische Relevanz der positiven Epikutantestungen kann häufig erst rückwirkend, nach Entfernung des Implantates/der Prothese mit dem verbundenen Rückgang/Abheilung der Beschwerden, bestimmt werden und selbst dann bleibt eine diagnostische Unsicherheit, ob nicht etwa mechanische oder infektiöse Reize für die Beschwerden des Patienten verantwortlich waren. Eine Entfernung des Implantates zur Überprüfung der klinischen Relevanz ist nur mit einem medizinischen Risiko und zusätzlichem finanziellen Aufwand verbunden, so dass diese Indikation nicht leichtfertig gestellt werden kann.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen unspezifischen Symptomen gibt es auch klinische Erscheinungsbilder, die eher auf eine allergische Genese der Beschwerden hindeuten. In der Literatur^{36,46,47,48} sind Hauteffloreszenzen (vor allem Ekzeme) über dem Operationsgebiet als das wichtigste Kriterium für das Vorliegen einer Typ IV-Allergie gegen Prothesenwerkstoffe beschrieben. In unserem Kollektiv waren nach orthopädischen Implantationen bei 7 Patienten Hauteffloreszenzen (davon 3 Patienten mit Ekzemen) im Operationsgebiet aufgetreten. Bei 5 Patienten waren die Hauteffloreszenzen noch mit einer Schwellung und bei 2 Patienten mit einer Prothesenlockerung assoziiert. Überraschenderweise wies keiner der Patienten eine prothesenrelevante Sensibilisierung im Epikutantest auf. Bei keinem der Patienten war eine Typ IV-Sensibilisierung vorbeschrieben und nur bei einer Patientin waren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bekannt (atopische Dermatitis und Rhinokonjunktivitis).

Bei einer Patientin zeigte sich an beiden Unterschenkeln eine Varikosis mit einer Stauungsdermatitis, die vermeintlich eine Implantatallergie imitierte. Im Epikutantest konnte keine Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Eine weitere Patientin zeigte Stigmata einer atopischen Dermatitis und wies auch implantatfern Ekzemherde auf. Die Epikutantestungen waren auch hier ohne pathologischen Befund, so dass ein hämatogen streuendes Kontaktekzem

auf Implantatwerkstoffe unwahrscheinlich erscheint. Bei dem dritten Patienten mit Ekzemen im Operationsgebiet konnte keine Sensibilisierung gegen Implantatwerkstoffe nachgewiesen werden (relevante Sensibilisierungen; vgl. Abschnitt 2.3.), allerdings zeigten sich Sensibilisierungen gegen Propolis, Natriumdisulfit und Tolubalsam. Diese häufig in Kosmetika und Salben vorkommenden Substanzen kamen bei dem Patienten im Rahmen der Hautpflege zum Einsatz und haben so ein kontaktallergisches Ekzem induziert. Ein Zusammenhang mit den implantierten Materialien besteht nicht.

Kutane und subkutane Reaktionen im Operationsgebiet können noch weitere Ursachen haben. So tritt zum Beispiel eine persistierende Schwellung und Rötung auch bei „low-grade-Infekten“ auf. Diese häufige Differentialdiagnose⁷⁶ sollte nach einer Empfehlung des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)⁵⁰ wiederholt ausgeschlossen werden. Leider ließ sich aus den uns vorliegenden Daten keine vorangegangene Diagnostik ermitteln. Entscheidend bei der Ausschlussdiagnostik sind vor allem die sterile Punktion des suspekten Gelenks sowie eine ausreichend lange Inkubationszeit des Punktats. Nur so kann ein Low-Grade-Infekt sicher von einer allergischen Reaktion unterschieden werden⁷⁶. Eine weitere Möglichkeit, die Hauteffloreszenzen und Ekzeme über dem Operationsgebiet zu erklären, wäre eine allergische Reaktion auf das Nahtmaterial. Eine solche Reaktion kann sowohl eine Infektion des Implantats als auch eine allergische Reaktion auf das Implantatmaterial vortäuschen⁷⁷.

4.2.4 Patienten mit atopischer Diathese gegen Patienten ohne atopischer Diathese

Einige Autoren postulieren, dass das Vorliegen einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis mit einem erhöhten Risiko einhergeht, eine Kontaktallergie zu entwickeln^{1,78}. In einer Stellungnahme des Arbeitskreises für Implantatallergie⁵⁰ wurde eine präoperative Abklärung von atopischen Erkrankungen empfohlen. In den von uns erhobenen Daten war eine bekannte Atopie nicht mit einer erhöhten Sensibilisierungsrate oder einer Erhöhung der durchschnittlichen Sensibilisierungen assoziiert (s. Abb. 5D). Eine aktuelle Studie⁷⁹, bei der 80 zahnärztliche Patienten mit und ohne atopische

Erkrankungen verglichen wurden, kam zu dem Ergebnis, dass eine bekannte Atopie nur sehr eingeschränkt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Implantatallergie gelten kann.

4.2.5 Männliche Patienten gegen weibliche Patienten

Das Geschlecht stellt ebenfalls keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer Implantatallergie dar. Die Sensibilisierungsrate beider Geschlechter war fast identisch. Auch wenn Frauen im Schnitt etwas mehr Sensibilisierungen aufwiesen (0,59 Sensibilisierungen im Vergleich zu 0,31 Sensibilisierungen bei den Männern), so war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,56$). Auffällig war die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv, da über 80% der aufgenommenen Patienten weiblich waren. Dieser Effekt findet sich aber auch in anderen Studien^{56,71,40} wieder und lässt sich auf die häufigere Sensibilisierung von Frauen (vor allem auf Nickel²) zurück führen.

4.2.6 Patienten mit Typ IV-Allergie gegen Patienten ohne Typ IV-Allergie

Ein statistisch signifikantes Ergebnis findet sich beim Vergleich der Patienten mit und ohne bekannte Typ IV-Allergie in der Vorgeschichte. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer bekannten Typ IV-Allergie mit einer Sensibilisierungsrate von 42% doppelt so häufig einen positiven Epikutantest aufwiesen wie die Patienten ohne bekannte Typ IV-Allergie ($p=0,006$). Auch bei den durchschnittlichen Sensibilisierungen lagen die Patienten mit einer relevanten Typ IV-Allergie deutlich vor den Patienten ohne eine Typ IV-Allergie in der Anamnese (0,88 gegen 0,37; $p=0,002$). Diese Daten legen den Schluss nahe, dass eine bekannte Typ IV-Allergie einen relevanten Risikofaktor bei der Ausbildung einer Sensibilisierung auf implantat-relevante Allergene darstellt.

4.3 Verteilung der Sensibilisierungen innerhalb der Gruppen

Um in unserem Patientenkollektiv mögliche Risikofaktoren in der Entwicklung einer Kontaktallergie zu identifizieren, wurden die Patienten in sechs Gruppen eingeteilt (vgl. Abschnitt 2.4.): Gruppe 1 (P-Symp) umfasste Patienten mit postoperativen Beschwerden. In die Gruppe 2 (P-T-IV) oder Gruppe 3 (P-Ato) wurden postoperative Patienten mit einer bekannten Typ IV-Allergie (Gruppe 2) oder atopischen Diathese (Gruppe 3) eingeschlossen. Da bei den Patienten ohne vorausgegangene Prothesenimplantation (Gruppe 4 und 5, NP) keine OP-assoziierten Beschwerden auftreten konnten, wurden diese in Gruppe 4 (NP-T-

IV) mit bekannter Typ IV-Allergie und Gruppe 5 (NP-Ato) mit einer atopischen Diathese eingeteilt. Prophetischen Testungen, das heißt Patienten ohne bekannte Atopie oder Typ IV-Allergie und ohne Prothesenimplantation wurden in Gruppe 6 zusammengefasst.

Ziel dieser Gruppeneinteilung war es, den Einfluss von vermeintlichen Risikofaktoren (Typ IV-Allergie, Atopie oder Prothesenimplantation) auf die Häufigkeit von positiven Ergebnissen im Epikutantest zu überprüfen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich nicht nachweisen. Damit ist die eindeutige Abgrenzung eines Patientenkollektivs mit einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko auf Prothesenmaterialien nicht möglich.

Allerdings fällt auf, dass sich in den Gruppen mit vorbekannter Typ IV-Allergie (Gruppe 2 und Gruppe 4) sowohl die höchsten Sensibilisierungsraten als auch die höchste durchschnittliche Anzahl an positiven Tests im Patientenkollektiv nachweisen lässt (siehe Abbildung 5 und 6). Dass es kein statistisch signifikantes Ergebnis gibt, wird vor allem mit der teilweise sehr geringen Gruppengröße zusammenhängen.

4.4 Atopische Diathese und Typ IV-Sensibilisierungen als Risikofaktoren

Wie schon unter 4.2.4. und 4.3. festgestellt, geben die hier erhobenen Daten keinen Hinweis darauf, dass eine atopische Diathese mit einem erhöhten Risiko einer Implantatunverträglichkeit einhergeht.

Anders verhält es sich mit Patienten, die eine bekannte Typ IV-Sensibilisierung aufweisen. Hier ließ sich präoperativ kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Sensibilisierungsraten zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne bekannte Typ IV-Sensibilisierung nachweisen ($p=0,27$, vergleiche 3.7.).

Bei den Patienten nach operativer Versorgung war dieser Unterschied dagegen statistisch signifikant ($p=0,01$, siehe Abb. 9). Das legt den Schluss nahe, dass Patienten mit einer bekannten Typ IV-Sensibilisierung durch die eingebrachten Prothesenmaterialien häufiger eine positive Reaktion im Epikutantest zeigen, als Patienten mit bekannter Typ IV-Sensibilisierung ohne eingebrachte Fremdkörper. Diese Ergebnisse stützen die These, dass eine bekannte Typ IV-Sensibilisierung einen Risikofaktor zur Ausbildung einer Implantatallergie darstellt.

4.5 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz eines positiven Epikutantest bleibt umstritten. A. Schuh et al. zeigten in einer prospektiven Untersuchung³⁷, dass lediglich 3 von 20 Patienten mit einer nachgewiesenen Typ IV-Sensibilisierung gegen Implantatwerkstoffe allergiespezifische Symptome (Ekzeme im Operationsgebiet, Streu-Phänomene) entwickelten. Die anderen 17 Patienten zeigten trotz nachgewiesener Sensibilisierungen keinerlei Symptomatik.

Möglicherweise spielte bei 2 der 3 Patienten mit einer nachgewiesenen Implantatallergie die Auswahl der Endoprothese eine entscheidende Rolle: Hier wurden Metall-Metall-Gleitpaarungen verwendet, die im Vergleich zu Metall-Polyethylen oder –Keramik-Gleitpaarungen mit einem erhöhten Metallabrieb einhergehen und dadurch eine erhöhte Exposition mit potentiellen Allergenen begünstigen.

In einer Studie von Raap et al. aus dem Jahr 2009⁸⁰, die allergische Reaktionen auf Zahnmaterialien untersuchte, konnte nur bei der Hälfte der Patienten mit positivem Epikutantest ein Zusammenhang mit den Beschwerden festgestellt werden. Thomas und Thomsen⁸¹ fordern daher, dass bei dem Verdacht auf eine Implantatallergie diese noch histologisch bestätigt werden sollte. Ein möglicher diagnostischer Algorithmus zur Klärung von Prothesenversagen aufgrund allergischer Reaktionen wurde von V. Krenn et al. veröffentlicht⁸². Dieser Algorithmus stützt sich auf die histologische Aufarbeitung der periprothetischen Membran, welche durch eine Makrophagenreaktion auf Abriebpartikel entsteht. Mit dieser Methode lassen sich verschiedene Formen der aseptischen Lockerung und auch infektiöse Geschehen differenzieren. Die Interpretation der histologischen Befunde ist teilweise schwierig, jedoch existiert damit ein weiterer diagnostischer Baustein, der hilft, die Ergebnisse eines Epikutantests nach dessen klinischer Relevanz zu beurteilen. Allerdings kann dies immer nur im Rückschluss geschehen, da für die Gewinnung des Materials immer eine operative Entfernung der periprothetischen Membran notwendig ist. Der Grund für die schwierige Bewertung eines Epikutantests bei dem Verdacht auf eine Implantatallergie könnte in der besonderen Kontaktstelle zwischen Organismus und dem potentiellen Allergen zu finden sein. Die typische Kontaktallergie ist eine lokale Reaktion der Haut auf ein von extern aufgebracht Allergen. Bei den zahnärztlichen Patienten ist die Kontaktstelle

jedoch nicht die normale Haut, sondern die Mundschleimhaut, was wiederum Auswirkungen auf die Freisetzung von potentiellen Allergenen wie zum Beispiel Nickel hat. Jensen und Menne⁸³ konnten in einem in-vitro-Versuch nachweisen, dass rostfreier Stahl in künstlichem Speichel mehr Nickel-Ionen freisetzt als in künstlichem Schweiß. Fraglich bleibt jedoch, ob die so freigesetzten Ionen von der Mundschleimhaut aufgenommen werden. In einem weiteren Experiment in derselben Studie wurden 3 zahnärztlichen Patienten mit Spangen aus rostfreiem Stahl Mukosazellen entnommen. In diesen Zellen ließ sich jedoch kein erhöhter Anteil an Nickel-Ionen feststellen.

Die Besonderheit bei den orthopädischen Patienten ist ebenfalls die Lage der Implantate. Auch hier kommt das Implantat nicht mit der Haut in Kontakt. Hallab und Jacobs⁷ konnten jedoch zeigen, dass die Implantatmaterialien in vivo korrodieren und sich in Abhängigkeit des Implantattyps unterschiedliche Konzentrationen von Abbauprodukten der Implantate im umgebenden Gewebe nachweisen lassen. Je nach Beschaffenheit der freigesetzten Partikel kann es durch diese zur Aktivierung des Immunsystems kommen und das kann bei manchen Patienten zur Ausbildung einer Kontaktallergie führen.

Sowohl die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, als auch die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Vermutung nahe, dass Epikutantestungen als alleiniges Testverfahren für den Nachweis einer Implantatallergie wegen ihrer begrenzten Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend sind. Vielleicht kann der Lymphozytentransformationstest zukünftig weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Sensibilisierung liefern. Zum aktuellen Zeitpunkt sind diese Bestimmungen noch nicht ausreichend standardisiert und bis dato ist die Aussagekraft des LTT sehr umstritten (vgl. Abschnitt 1.3.2.).

4.6 Ausblick

In Zukunft könnte das von Summer et al.³⁰ vorgestellte Testverfahren helfen, die Entwicklung einer Kontaktallergie vorherzusagen. Ihre Studie zeigt, dass in prothesentragenden Patienten mit Allergie-assoziierten Beschwerden die IL-17-Expression im Vergleich zu asymptomatischen Prothesenträgern, die ebenfalls eine Sensibilisierung gegen Implantatwerkstoffe aufwiesen, signifikant erhöht war. Damit könnte eine Möglichkeit aufgezeigt worden sein, die eine manifeste Kontaktallergie von einer klinisch stummen Sensibilisierung

differenziert. Weitere Studien werden jedoch benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen und auch auf andere Materialien als Nickel zu übertragen. Da Implantatallergien insgesamt sehr selten auftreten, sind neben einer verbesserten Diagnostik auch multizentrische Studien sowie eine zentrale Erfassung vermeintlicher Implantat-/Prothesenallergien in einem überregionalen Patientenregister notwendig, um zukünftig Risikofaktoren zu identifizieren und bewerten zu können⁷⁰. Eine größere Fallzahl wird mit Sicherheit dazu beitragen, Risikofaktoren zu identifizieren und so Implantatallergien besser vorhersagbar zu machen.

5 Anhang

5.1 Getestete Stoffe

Stoffgruppe	Stoff	Konzentration	Hersteller
Standard-allergene	Wollwachsalkohole	30%	Almirall Hermal GmbH
	Duftstoffmix II	14%	Almirall Hermal GmbH
	Thiuram-Mix	1%	Almirall Hermal GmbH
	Bronopol	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Kobalt(II)-chlorid, 6 H ₂ O	1%	Almirall Hermal GmbH
	Nickel(II)-sulfat, 6 H ₂ O	5%	Almirall Hermal GmbH
	Dibromdicyanobutan	0,2%	Almirall Hermal GmbH
	Kolophonium	20%	Almirall Hermal GmbH
	IPPD	0,1%	Almirall Hermal GmbH
	Kaliumdichromat	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Mercapto-Mix	1%	Almirall Hermal GmbH
	Perubalsam	25%	Almirall Hermal GmbH
	4-tert.-Butylphenol-	1%	Almirall Hermal GmbH
	Formaldehydharz		
	Paraben-Mix	16%	Almirall Hermal GmbH
	Duftstoffmix	8%	Almirall Hermal GmbH
	Cetylstearylalkohol	20%	Almirall Hermal GmbH
	Zink-diethyldithiocarbamat	1%	Almirall Hermal GmbH
	Mercptobenzothiazol	2%	Almirall Hermal GmbH
	Terpentin	10%	Almirall Hermal GmbH
	Propolis	10%	Almirall Hermal GmbH
	Bufexamac	5%	Almirall Hermal GmbH
	Hydroxymethylpentyl-	5%	Almirall Hermal GmbH
	cyclohexencarboxaldehyd		
	Formaldehyd (in Wasser)	1%	Almirall Hermal GmbH
	(Chlor)Methylisothiazolon (3:1 in Wasser)	0,01%	Almirall Hermal GmbH
	Salbengrundlagen und Emulgatoren	Polyethylenglycolsalbe	100%
Propylenglycol		5%	Almirall Hermal GmbH
Trolamin (Triethanolamin)		2,5%	Almirall Hermal GmbH
Amerchol® L101		50%	Almirall Hermal GmbH
Sorbitansesquioleat		20%	Almirall Hermal GmbH
Weißes Vaseline		100%	Almirall Hermal GmbH
Kokosnußdiethanolamid		0,5%	Almirall Hermal GmbH

Stoffgruppe	Stoff	Konzentration	Hersteller
Epoxidharz-Systeme	Epoxidharz	1%	Almirall Hermal GmbH
	Cresylglycidylether	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	Phenylglycidylether	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	Butylglycidylether	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	1,6-Hexandiol-diglycidylether (techn.)	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	1,4-Butandiol-diglycidylether	0,25%	Almirall Hermal GmbH
		0,25%	Almirall Hermal GmbH
	p-tert-Butylphenylglycidylether		
	Ethylendiamindihydrochlorid	1%	Almirall Hermal GmbH
	Triethylentetramin	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	4,4'-Diaminodiphenylmethan	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Isophorondiamin	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Methenamin	1%	Almirall Hermal GmbH
	Trimethylhexan-1,6-diamin (Isomerengemisch)	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Kunststoffe		5%
Phenol-Formaldehydharz, Novolak			
4-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz		1%	Almirall Hermal GmbH
Abitol®		10%	Almirall Hermal GmbH
Abietinsäure		10%	Almirall Hermal GmbH
4,4'-Isopropylidendiphenol (Bisphenol A)		1%	Almirall Hermal GmbH
Hydrochinon		1%	Almirall Hermal GmbH
Dibutylphthalat		5%	Almirall Hermal GmbH
Dimethylphthalat		5%	Almirall Hermal GmbH
Di-2-Ethylhexylphthalat		5%	Almirall Hermal GmbH
Tricresylphosphat (Isomerengemisch)		5%	Almirall Hermal GmbH
4-tert.-Butylcatechin		0,25%	Almirall Hermal GmbH
Kosmetik/ Haushalt	Primin	0,01%	Almirall Hermal GmbH
	Sesquiterpentactone-Mix	0,1%	Almirall Hermal GmbH
	Natriumbenzoat	5%	Almirall Hermal GmbH
	Toluolsulfonamid-Formaldehydharz	10%	Almirall Hermal GmbH
	Natriumdisulfit	1%	Almirall Hermal GmbH
	Diphenylthioharnstoff	1%	Almirall Hermal GmbH
	Abietinsäure	10%	Almirall Hermal GmbH
	Tolubalsam	20%	Almirall Hermal GmbH
	Vanillin	10%	Almirall Hermal GmbH
	Benzylalkohol	1%	Almirall Hermal GmbH
	Oxybenzon	10%	Almirall Hermal GmbH
	Abitol®	10%	Almirall Hermal GmbH
	Hydrochinon	1%	Almirall Hermal GmbH
		1%	Almirall Hermal GmbH
	Cocamidopropylbetain (in Wasser)	10%	Almirall Hermal GmbH
	Benzophenon-4 (Sulisobenzon)		

Stoffgruppe	Stoff	Konzentration	Hersteller
Methacrylate/ Kunststoffe	Methylmethacrylat	2%	Almirall Hermal GmbH
	BIS-GMA	2%	Almirall Hermal GmbH
	Diurethandimethacrylat	2%	Almirall Hermal GmbH
	Triethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA)	2%	Almirall Hermal GmbH
	Ethylenglycoldimethacrylat (EGDMA)	2%	Almirall Hermal GmbH
	(2-Hydroxyethyl)-methacrylat (HEMA)	1%	Almirall Hermal GmbH
	N,N-Dimethyl-4-toluidin	2%	Almirall Hermal GmbH
	4,4'-Isopropylidendiphenol (Bisphenol A)	1%	Almirall Hermal GmbH
	Hydrochinon	1%	Almirall Hermal GmbH
	Benzoylperoxid	1%	Almirall Hermal GmbH
Zahnfüllstoffe	Pfefferminzöl	2%	Almirall Hermal GmbH
	Eugneol	1%	Almirall Hermal GmbH
	Menthol	1%	Almirall Hermal GmbH
	Amalgam	5%	Almirall Hermal GmbH
	Amalgam-Legierungsmetalle (Silber, Kupfer, Zinn, Zink)	20%	Almirall Hermal GmbH
	Zinn(II)-chlorid	0,5%	Almirall Hermal GmbH
	Natriumthiosulfatoaurat	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	Palladiumchlorid	1%	Almirall Hermal GmbH
	Ammoniumtetrachloroplatinat	0,25%	Almirall Hermal GmbH
	Kaliumdicyanoaurat	0,002%	Almirall Hermal GmbH
	Quecksilber(II)-amidchlorid	1%	Almirall Hermal GmbH
Metalle	Ammoniumheptamolybdat	1%	Hal allergy GmbH
	Indiumchlorid	1%	Hal allergy GmbH
	Eisensulfat	5%	Hal allergy GmbH
	Galliumoxid	1%	Hal allergy GmbH
	Silber, kolloidal	0,1%	Hal allergy GmbH
	Kupfersulfat	2%	Hal allergy GmbH
	Cadmiumchlorid	0,5%	Hal allergy GmbH
	Titan-IV-oxid	0,1%	Hal allergy GmbH
	Zirkoniumoxid	0,1%	Hal allergy GmbH
	Tantal	1%	Hal allergy GmbH
	Molybdän-V-chlorid	0,5%	Hal allergy GmbH
	Chromsulfat	0,5%	Hal allergy GmbH
	Kaliumchrom-III-sulfat	2%	Hal allergy GmbH
Orthopädische Prothesen	Titan-IV-oxid	0,1%	Hal allergy GmbH
	Ammoniumheptamolybdat	1%	Hal allergy GmbH
	Aluminiumchlorid	1%	Apotheke i.d.
		2%	Almirall Hermal GmbH
	Methylmetacrylat		
	N,N-Dimethyl-p-toluidin	1%	Almirall Hermal GmbH
	4,4'-Isopropylidendiphenol	1%	Almirall Hermal GmbH
	Gentamicinsulfat	20%	Almirall Hermal GmbH
	Benzoylperoxid	1%	Almirall Hermal GmbH
	Palacos Zementpulver + H ₂ O	offen	Heraeus Medical

Stoffgruppe	Stoff	Konzentration	Hersteller
Zahnprothesematerialien	Pala-X-Press klar		Heraeus Medical
	Pala-X-Press rosa		Heraeus Medical
	Paladon klar		Heraeus Medical
	Paladon rosa		Heraeus Medical
	Palapress Vario		Heraeus Medical
	Versyo-Com rosa		Heraeus Medical
	Candulor rosa		Farbo
	Microbase rosa		Degudent
			VITA Zahnfabrik GmbH
	Vitpan zahnfarben		
	Palapress Vario klar		Heraeus Medical
	Duceram Kiss		Degudent
	Sinfony zahnfarben		3M Espe
	Orthocryl klar		Dentaurum
	Modellguss Remanium GM800		Dentaurum
	Klammerdraht Ramanium		Dentaurum
	Epoxidharz	1%	Almirall Hermal GmbH

5.2 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Boehncke für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreichen Vorschläge zur Verbesserung dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. Valesky bedanke ich mich besonders für die wunderbare und immer währende Unterstützung an dieser Doktorarbeit.

Ebenso bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bei Herrn Dr. Ackermann.

5.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Ausbildung einer Typ IV-Allergie	7
Abb. 2:	Ausbildung einer Typ I-Allergie	9
Abb. 3:	Folgen der Mastzelldegranulation	9
Abb. 4:	Einteilung der Gruppen	22
Abb. 5:	Vergleich der übergeordneten Kohorten	36
Abb. 6:	Sensibilisierungsrate der Gruppen	41
Abb. 7:	Durchschnitt der positiven Tests pro Patient	41
Abb. 8:	Sensibilisierungsraten der Patienten vor operativer Versorgung mit und ohne Typ IV-Sensibilisierung	43
Abb. 9:	Sensibilisierungsraten der Patienten nach operativer Versorgung mit und ohne Typ IV-Sensibilisierung	43

5.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientendaten	26
Tab. 2: Häufigkeit positiver Reaktionen im Epikutantest	27
Tab. 3: Beschwerden orthopädischer Patienten	29
Tab. 4: Beschwerden zahnärztlicher Patienten	29
Tab. 5: Verteilung positiver Reaktionen auf Prothesenträger und Non-Prothesenträger	32
Tab. 6: Sensibilisierungen der Gruppen gegen einzelne Stoffe	39

5.5 Literatur

¹ M. Peiser, T. Tralau, J. Heidler, A. M. Api, J. H. E. Arts, D. A. Basketter, J. English, T. L. Diepgen, R. C. Fuhlbrigge und A. A. Gaspari, et al., 2011, Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. In: Cellular and Molecular Life Sciences, DOI: 10.1007/s00018-011-0846-8

² Thyssen, J. P., Linneberg, A., Menné, T. and Johansen, J. D., 2007, The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*, 57: 287–299, DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01220.x

³ Holness D., 2013, Recent advances in occupational dermatitis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 13: 145-150, DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835e12cf

⁴ Thyssen, J., Menné, T., Schalock, P., Taylor, J. and Maibach, H., 2011, Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *British Journal of Dermatology*, 164: 473–478, DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10144.x

⁵ Patrick Koch, Friedrich A. Bahmer, Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41: 422 – 430. DOI: 10.1016/S0190-9622(99)70116-7

⁶ Hallab N, Merritt K, Jacobs J J., 2001, Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint SurgAm*, 83-A: 428–436.

⁷ N.J. Hallab, J. J. Jacobs, 2009, Biologic effects of implant debris, *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 67(2):182-8

⁸ B.-D. Katthagen, A.-R. Zahedi, 2009, Komplikationen nach Hüftoperationen. *Der Orthopäde*, 38:186 – 795

⁹ J. Geier, W. Uter, H. Lessmann, A. Schnuch, 2008, Aktuelle Kontaktallergene. *Der Hautarzt*, 62: 751 – 756,
DOI: 10.1007/s00105-011-2180-3

¹⁰ M. Niebuhr, A. Kapp, T. Werfel, 2011, Allergien der Haut. In: Werner Heppert, Klaus Bachert, Hrsg. *Praktische Allergologie*. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart

- ¹¹ M. Averbeck, C. Gebhardt, F. Emmrich, R. Treudler, J. C. Simon, 2007, Immunologische Grundlagen der Allergien. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 11(5): 1115 – 1128
- ¹² Martin, S. F., Esser, P. R., Schmucker, S., Dietz, L., Naisbitt, D. J., Park, B. K., Sallusto, F., 2010, T-cell recognition of chemicals, protein allergens and drugs: Towards the development of in vitro assays. Cellular and Molecular Life Sciences, 67(24), 4171-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-010-0495-3>
- ¹³ K. Schäkel, A.H. Enk, 2011, Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV). In: J. Saloga, L. Klimek, R. Buhl, W.J. Mann, J. Knop, S. Grabbe, Hrsg. Allergologie-Handbuch. 2. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart
- ¹⁴ S.F. Martin, 2011, Immunologie der Kontaktallergie. Der Hautarzt, 62: 739 – 734, DOI: 10.1007/s00105-011-2184-z
- ¹⁵ M. Maurer, 2011, Allergie vom Soforttyp (Typ I) – Mastzellen und Frühphasenreaktion. In: J. Saloga, L. Klimek, R. Buhl, W.J. Mann, J. Knop, S. Grabbe, Hrsg. Allergologie-Handbuch. 2. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart
- ¹⁶ M. Wagenmann, K. Scheckenbach, Immunologische Grundlagen allergischer Erkrankungen. In: Werner Heppt, Klaus Bachert, Hrsg. Praktische Allergologie. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
- ¹⁷ J. Spergel, 2010, From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. 105: 99-106, doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002
- ¹⁸ R. Barnetson, M. Rogers, 2002, Childhood atopic eczema. BMJ., 324:1376–1379.
- ¹⁹ H. Williams, A. Stewart, E. von Mutius, W. Cookson, H. Anderson, 2008, Is eczema really on the increase worldwide?. J Allergy Clin Immunol., 121:947–954.
- ²⁰ G. Ogg, 2009, Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Allergy, 39: 310 – 316
- ²¹ Dr. M. Niebuhr, A. Kapp, T. Werfel, A. Heratizadeh, 2011, Kontaktallergie und Atopie. Der Hautarzt 62(10): 744 – 750
- ²² P.C. Schalock, J.P. Thyssen et al., 2011, Hypersensitivity reactions to metallic implants – diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Contact Dermatitis, 66: 4 – 19
- ²³ J. White, 2011, Patch testing: what allergists should know. Clinical and Experimental Allergy. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03862.x. [Epub ahead of print]
- ²⁴ Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), Durchführung des Epikutantests mit Kontakt-Allergenen. Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinie Nummer 013/018

²⁵ Thomson K., Wilkinson S., Sommer S., et al., 2002, Eczema: quality of life by body site and the effect of patch testing. *British Journal of Dermatology*, 146: 627 – 630

²⁶ J. Nethercott, 1990, Practical problems in the use of patch testing in the evaluation of patients with contact dermatitis. *Current Problems of Dermatology*, 2: 4

²⁷ T. Diepgen, P. Coenraads, 2000, Sensitivity, specificity and positive predictive value of patch testing: the more you test, the more you get?. *Contact Dermatitis*, 42, 315 – 317

²⁸ Christen M. Mowad, 2006, Patch testing: pitfalls and performance. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 6: 340 – 344

²⁹ P. Thomas, W.-D. Bandl, S. Maier, B. Summer, B. Przybilla, 2006, Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness *in vitro*: case report and review of the literature. *Contact dermatitis*, 55: 199 – 202

³⁰ B. Summer, C. Paul, F. Mazoochian, C. Rau, M. Thomsen, I. Banken, P. Thomas et al., 2010, Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni. *Contact Dermatitis*, 63: 15 – 22

³¹ N.J. Hallab, S. Anderson, T. Stafford, T. Glant, J.J. Jacobs, 2005, Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Research*, 23: 384 – 391

³² P. Thomas, L.R. Braathen, M. Dörig, J. Auböck, F. Nestle, T. Werfel, H.g. Willert, 2009, Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy*, 64: 1157 – 1165

³³ R. Klein, M. Schwenk, 2008, Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest – Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 50: 1070 – 1076

³⁴ B. Nyfeler, W.J. Pichler, 1997, The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clinical and Experimental Allergy*, 27: 175 – 181

³⁵ R. Brehler, H. Merk, 2005, In-vitro-Tests zum Nachweis von Kontaktallergien. *Der Hautarzt*, 56: 1141 – 1143
DOI: 10.1007/s00105-005-1056-9

- ³⁶ R. Eben, K.-A. Dietrich, et al., 2010, Kontaktallergieraten gegen Metalle und Knochenzementbestandteile bei Patienten mit Endoprothesenunverträglichkeit. Deutsches Medizinisches Wochenschriften, 135: 1418 – 1422, DOI: 10.1055/s-0030-1262426
- ³⁷ A. Schuh, C. Lill, W. Hönle, H. Effenberger, Häufigkeit von Allergien gegen Implantatwerkstoffe in der Hüft- und Knieendoprothetik. Zentralblatt für Chirurgie, 133: 292 – 296, DOI 10.1055/s-2008-1076830
- ³⁸ Regina Treudler, Jan C. Simon, 2007, Benzoyl peroxide: is it a relevant bone cement allergen in patients with orthopaedic implants?. Contact Dermatitis, 57: 177 – 180
- ³⁹ C. Romaguera, F. Grimalt, J. Vilaplana, 1985, Methyl methacrylate prosthesis dermatitis. Contact Dermatitis 12: 172 – 183
- ⁴⁰ A. Waterman, J. Schrik, 1985, Allergy in hip arthroplasty. Contact Dermatitis, 13: 294 – 301
- ⁴¹ D.J. Gawkrödger, 2003, Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. British Journal of Dermatology, 148: 1089 – 1093
- ⁴² P. Kirschner, 2005, Hüftendoprothetik. Der Chirurg, 76: 95 – 104
- ⁴³ Benson MK, Goodwin PG, Brostoff J, 1975, Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties. British Medical Journal, 15: 374–375
- ⁴⁴ D.J. Gawkrödger, 1993, Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic implants. Contact Dermatitis, 28: 257-259
- ⁴⁵ J.P. Thyssen, S.S. Jakobsen, Torkil Menne et al., 2009, The association between metal allergy, total hip arthroplasty and revision. Acta Orthopaedica, 80: 646 – 652, DOI: 10.3109/17453670903487008
- ⁴⁶ J.D. Agneskirchner, P. Lobenhoffer, 2003, Endoprothetik des Kniegelenks. Der Chirurg, 74: 153 – 162, DOI: 10.1007/s00104-002-0610-6
- ⁴⁷ Cramers M, Lucht U (1977) Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. Acta Orthop Scand 48: 245–249
- ⁴⁸ P. Thomas, M. Thomas, B. Summer, K. Dietrich, M. Zauzig, E. Steinhauser, V. Krenn, H. Arnholdt, M. J. Flaig, 2011, Impaired Wound-Healing, Local Eczema, and Chronic Inflammation Following Titanium Osteosynthesis in a Nickel and Cobalt-Allergic Patient. Journal Of Bone and Joint Surgery – American Volume, 93(11): e(61) – e(65)

- ⁴⁹ P. Thomas, H. Gollwitzer, S. Maier, F. Rueff, 2006, Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis*, 54(4), 222 – 225
- ⁵⁰ P. Thomas, A. Schuh, J. Ring, M. Thomsen, 2008, Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. *Der Orthopäde*, 37: 75 – 88, DOI: 10.1007/s00132-007-1183-3
- ⁵¹ Granchi D, Cenni E, Trisolino G et al., 2006, Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 77(2):257–264
- ⁵² Olga Elpis Kolokitha, Evangelia Chatzistavrou, A Severe Reaction to Ni-Containing Orthodontic Appliances, *The Angle Orthodontist*, 79-1: 186 – 192, DOI: 10.2319/111507-531.1
- ⁵³ Patrick Koch, Friedrich A. Bahmer, 1999, Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41: 422 – 430
- ⁵⁴ Dagmar Ditrichova, Simona Kapralova, Martin Tichy, Vlastislava Ticha, Jitka Dobesova, Eva Justova, Miroslav Eber, Petr Pirek, 2007, Oral Lichenoid Lesions And Allergy To Dental Materials, *Biomedical Papers*, 151(2): 333 – 339
- ⁵⁵ D.J. Gawkrödger, 2005, Investigation of reaction to dental materials. *British Journal of Dermatology*, 153: 479 – 485, doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06821.x
- ⁵⁶ K. Johansson, H. Kerosuo, K. Lammintausta, 2011, Nickel sensitization in orthodontically treated and non-treated female adolescents. *Contact Dermatitis*, 64: 132 – 137, doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01840.x
- ⁵⁷ Hong Som, Wen Yin, Qin Ma, 2011, Allergic palmoplantar pustulosis caused by cobalt in cast dental crowns: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 111: e8 – e10, doi: 10.1016/j.tripleo.2010.12.013
- ⁵⁸ Kristiina Aalto-Korte, Soile Jungewelter, Maj-Len Henriks-Eckerman, Outi Kuuliala, Riitta Jolanki, 2009, Contact allergy to epoxy (meth)acrylates. *Contact Dermatitis*, 61: 9 – 21
- ⁵⁹ U. Raap, M. Stiesch, A. Kapp, 2012, Klinische Symptomatik und Diagnostik allergischer Reaktionen der Mundschleimhaut. *Der Hautarzt*, 63: 687 – 692 DOI 10.1007/s00105-012-2353-8
- ⁶⁰ Martin N., Bell H., Longman L., King C., 2003, Orofacial reactions to methacrylates in dental materials: a clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 90: 225 – 227
- ⁶¹ Koutis D., Freeman S., Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture. *Australasian Journal of Dermatology*, 42: 203 – 206

- ⁶² Pigatto P., Guzzi G., 2004, Systemic contact dermatitis from nickel associated with orthodontic appliances. *Contact Dermatitis*, 50: 100 – 101
- ⁶³ De Silva B., Docherty V., 2000, Nickel allergy from orthodontic appliances. *Contact Dermatitis*, 42: 102 – 103
- ⁶⁴ Gurvits G., Tan A., 2013, Burning mouth syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 19(5): 665-672
- ⁶⁵ R. Malik, S. Goel, D. Misra, S. Panjwani, A. Misra, 2012, Assessment of anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome: A clinical trial. *Journal of Mid-Life Health*, 3: 36 – 39
- ⁶⁶ C. Weiß, 2010, *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5. Auflage, Springer-Verlag, S.219ff
- ⁶⁷ Wolfgang Uter, Aika Ludwig, Bernd-Rüdiger Baldac Axel Schnuch, Annette Pfahlberg, Torsten Schäfer, H.-Erich Wichmann, Johannes Ring, The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57:627 – 632
- ⁶⁸ Schnuch A., Uter W., Lessmann H., Geier J., 2012, Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 55: 329 - 337
- ⁶⁹ J. Geier, H. Lessmann, D. Becker, P. Thomas, Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. *Der Hautarzt*, 59: 594 – 597
- ⁷⁰ R. Eben, R. Walk, B. Summer, S. Maier, M. Thomsen, P. Thomas, 2009, Implantatallergieregister - ein erster Erfahrungsbericht. *Der Orthopäde*, 38:6, 557 - 562
- ⁷¹ Mesinkovska N.A., Taylor J.S., et al, 2012, The Effect of Patch Testing on Surgical Practices and Outcomes in Orthopedic Patients With Metal Implants. *Arch Dermatol*, online first, doi: 10.1001/archdermatol.2011.2561
- ⁷² Bergdahl J, Anneroth G., 1993, Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 22: 433 – 438
- ⁷³ K. Dietrich, F. Mazoochian, B. Summer, M. Reinert, T. Ruzicka, P. Thomas, 2009, Intolerance reactions to knee arthroplasty in patients with nickel/cobalt allergy and disappearance of symptoms after revision surgery with titanium-based endoprostheses. *Journal der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie*, 7: 410 – 412

- ⁷⁴ W. Baur, W. Hönle, H.-G. Willert, A. Schuh, 2005, Pathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall-Metall-Gleitpaarungen. *Der Orthopäde*, 34: 225 – 233
- ⁷⁵ R. Kubba, J. S. Taylor, K. E. Marks, 1981, Cutaneous Complications of Orthopedic Implants - A Two-Year Prospective Study. *Archives of Dermatology*, 117: 554 – 560
- ⁷⁶ H. Meyer, A. Krüger, A. Roessner, C.H. Lohmann, 2012, Allergische Reaktionen als Differenzialdiagnose zur periprothetischen Infektion. *Der Orthopäde*, 41: 26 – 31
- ⁷⁷ C. Tschabrunn, M. Rosenbach, N. Lavi, J. Cooper, 2012, Allergic Reaction to Suture Material After an ICD Procedure: Device Infection Mimicry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23: 330–332
- ⁷⁸ A. Lerbaek, K.O. Kyvik, H. Ravn, T. Menne, T. Agner, 2007, Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *British Journal of Dermatology*, 157: 552 – 557
- ⁷⁹ Rojas-Alcayaga G, Carrasco-Labra A, Danús P, Guzmán MA, Morales-Bozo I, Urzúa B, Ortega-Pinto A., 2012, Determination of susceptibility to sensitization to dental materials in atopic and non-atopic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 17(2): 320 – 324
- ⁸⁰ U. Raap, M. Stiesch, H. Reh, A. Kapp, T. Werfel, 2009, Investigation of contact allergy to dental metals in 206 Patients. *Contact Dermatitis*, 60: 339 – 343
- ⁸¹ P. Thomas, M. Thomsen, 2010, Implantatallergien. *Der Hautarzt*, 61: 255 – 264
- ⁸² V. Krenn, M. Otto, L. Morawietz, T. Hopf, M. Jakobs, W. Klauser, B. Schwantes, T. Gehrke, 2009, Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik. *Der Orthopäde*, 38: 520 – 530
- ⁸³ C. Jensen, S. Lisby, O. Baadsgaard, K. Byrialsen, T. Menné, 2003, Release of nickel ions from stainless steel alloys used in dental braces and their patch test reactivity in nickel-sensitive individuals. *Contact Dermatitis*, 48: 300 – 304

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prothesenallergie – Diagnostik und Risikobewertung bei 172 Patienten mit Gelenk- oder Zahnersatz

in der/dem Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Eva Valesky ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:
keine

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens streichen