

Endoprothesenunverträglichkeit

-

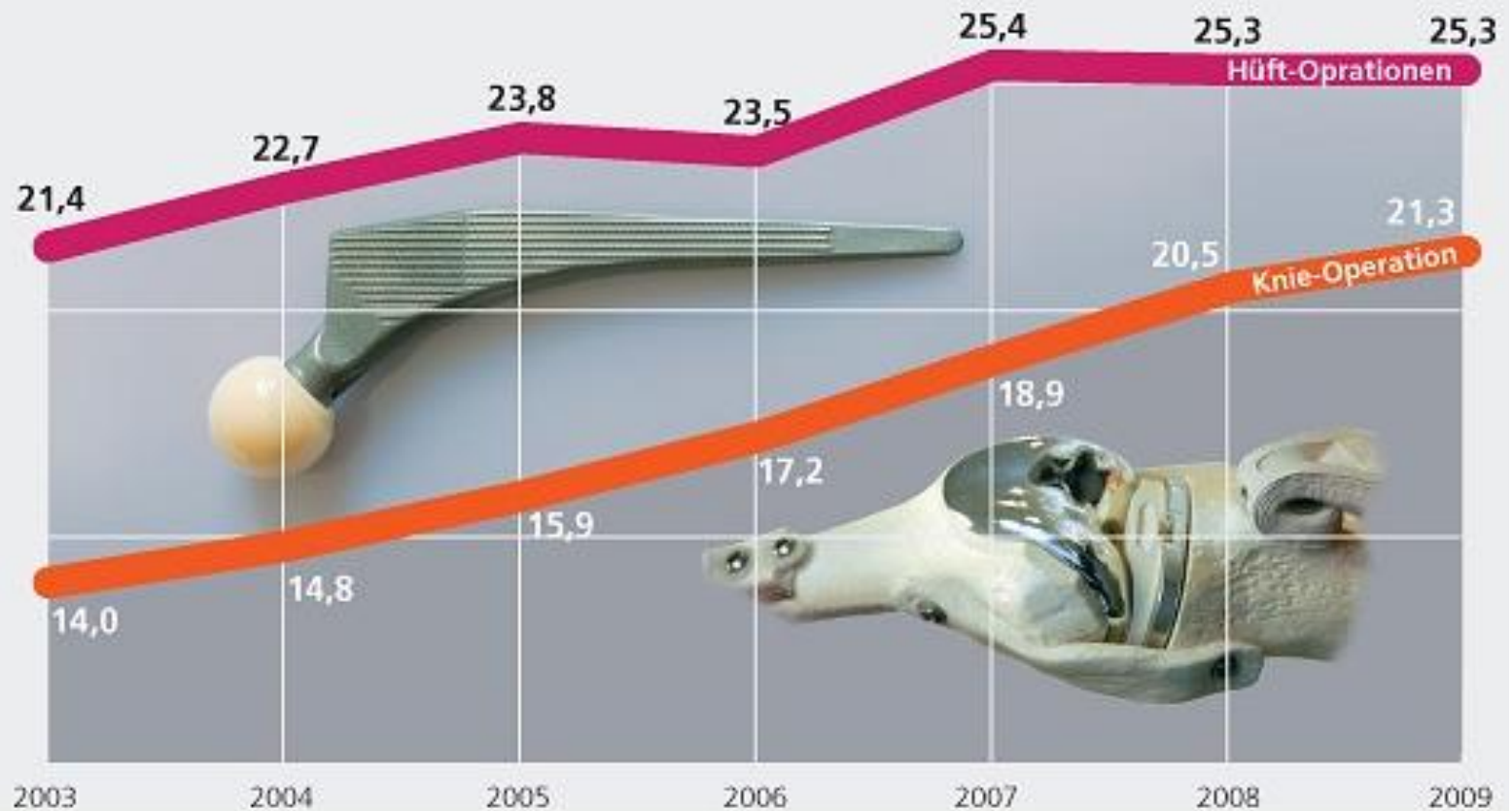
Toxikologie vs. Allergologie

Dr. med. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
www.imd-berlin.de



Hüft- und Kniegelenke werden immer öfter operiert

Krankenhausbehandlungsfälle mit Erstimplantationen / Anzahl je 10 000 Versicherte



Welche Materialien werden eingebracht?

Edelstahl

Eisen, Chrom, Nickel, Molybdän

Kobalt-Basislegierungen /Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen

Kobalt, Chrom, Molybdän, Nickel (ca. 1%)

Titan-Legierungen

Vanadium, Aluminium, Niob, Molybdän und Eisen sowie Nickel in Spuren

Knochenzemente

Methylmethacrylat, Benzoylperoxid, Antibiotika (Farbstoffe? Kontrastmittel?)



Welche Gelenkverbindungen gibt es ?

Metall/ Metall



Höchste Langzeit-Stabilität,
bevorzugt bei
zu erwartender
langer Liegedauer

Metallabrieb !

Metall/ Keramik



Metall/ Polyethylen
(PET)



Keramik/ Keramik



Die Freisetzung von Metallen aus Endoprothesen in umliegendes Gewebe und ins Blut ist vielfach belegt

periimplantäres Gewebe

- Cadosch et al., J Orthop Res. 2009
- Dorr et al. Clin Orthop Relat Res. 1990

Blut

- Clarke et al. J Bone Joint Surg Br. 2003
- Lützner et al. Clin Orthop Relat Res. 2007
- Savarino L et al. J Biomed Mater Res. 2002
- Vendittoli et al. J Bone Joint Surg Br. 2010
- Mazoochian F et al. Acta Chir Belg. 2013
- Jacobs et al. J Bone Joint Am 1998



Nachweis der Metalle im EDTA-Vollblut

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer 0338087967	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Eingang 18.02.2014	Ausgang 21.02.2014	Versicherung [REDACTED]	Kennz. OI/II/III

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	10,3 µg/l	< 11,4
Chrom	7,36 µg/l	0,14 - 0,52
Kobalt	10,54 µg/l	0,3 - 1,20
Molybdän	2,9 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	<0,2 µg/l	< 3,8
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0
Titan	56,3 µg/l	< 105
Vanadium	<0,2 µg/l	< 0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0

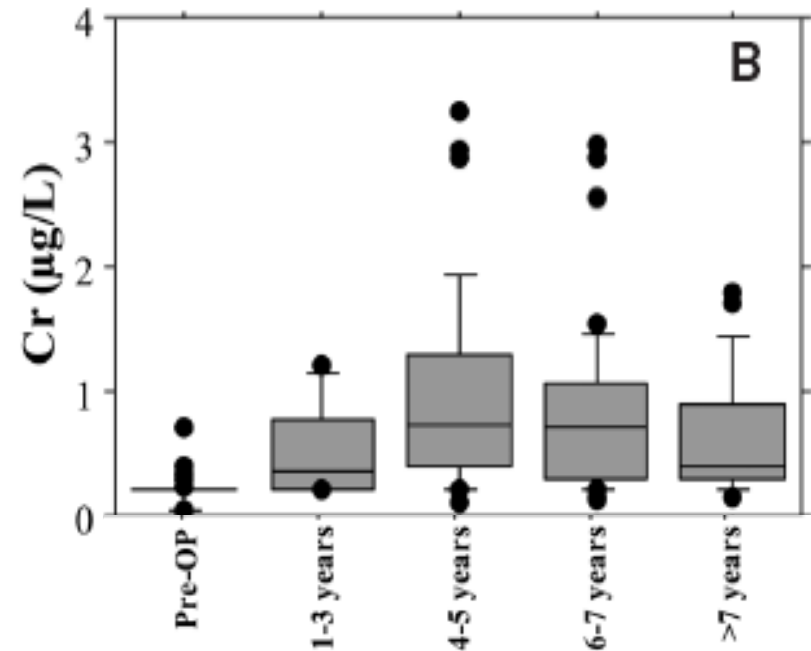
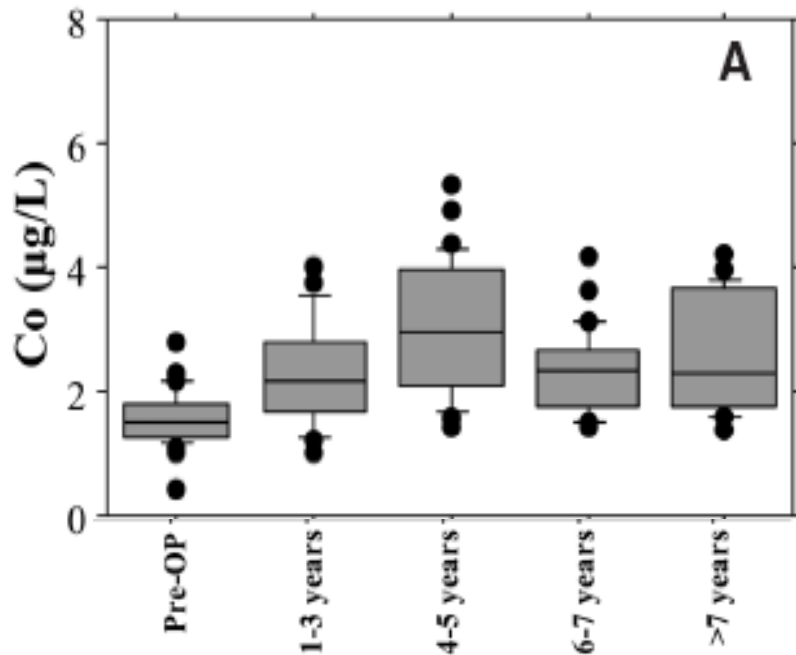
Befund:

Deutlich erhöhte Chrom-, Kobalt- und Molybdänspiegel. Nach heutigem Stand der Literatur stellen Endoprothesen mögliche Quellen einer solchen Belastung dar.

Bitte beachten Sie jedoch die Möglichkeit anderer Expositionsquellen (z.B. Lebensmittel, Zahnersatz, Kosmetika).



Die Metallfreisetzung hält oft über Jahre an



Spiegelbestimmung (EDTA-Blut)
bei 166 Patienten mit Metall/ Metall-Hüftimplantaten



Die Metallfreisetzung kann aber auch zunehmen

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer 0338087967	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang 06.10.2014	Ausgang 09.10.2014	Versicherung [REDACTED]	Kennz. OI/II/III	

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	Ergebnis	Ergebnis
			10.06.2014	18.02.2014
Aluminium	10,1 µg/l	< 11,4	<10,0	10,3
Chrom	8,36 µg/l	0,14 - 0,52	8,26	7,36
Kobalt	23,6 µg/l	0,3 - 1,20	15,76	10,54
Molybdän	3,3 µg/l	0,3 - 1,3	3,1	2,9
Nickel	<0,2 µg/l	< 3,8	<0,2	<0,2
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0	<2,0	<2,0
Titan	42,0 µg/l	< 105	77,8	56,3
Vanadium	<0,2 µg/l	< 0,2	<0,2	<0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0	<2,0	<2,0

Befund:

Weiterer Anstieg des Kobaltspiegels im Vergleich zu den Vorbefunden 06/2014 und 02/2014. Keine wesentliche Veränderung der zuvor ebenfalls erhöhten Chrom- und Molybdänspiegel.



Die Metallbestimmung sollte nicht aus Serum sondern EDTA-Vollblut erfolgen !



The validity of serum levels as a surrogate measure of systemic exposure to metal ions in hip replacement

J. Daniel,
H. Ziacc,
P. B. Pynsent,
D. J. W. McMinn

*From The McMinn
Centre, Birmingham,
England*

Metal ions generated from joint replacements are a cause for concern. There is no consensus on the best surrogate measure of metal ion exposure. This study investigates whether serum and whole blood concentrations can be used interchangeably to report results of cobalt and chromium ion concentrations.

Concentrations of serum and whole blood were analysed in 262 concurrent specimens using high resolution inductively-coupled plasma mass-spectrometry. The agreement was assessed with normalised scatterplots, mean difference and the Bland and Altman limits of agreement.

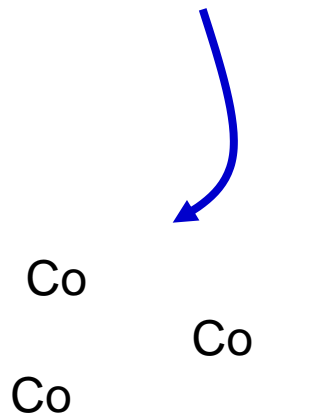
The wide variability seen in the normalised scatterplots, in the Bland and Altman plots and the statistically significant mean differences between serum and whole blood concentrations suggest that they cannot be used interchangeably. A bias was demonstrated for both ions in the Bland-Altman plots. Regression analysis provided a possible conversion factor of 0.71 for cobalt and 0.48 for chromium. However, even when the correction factors were applied, the limits of agreement were greater than $\pm 67\%$ for cobalt and greater than $\pm 85\%$ for chromium, suggesting that serum metal concentrations are not useful as a surrogate measure of systemic metal ion exposure.

cannot be used interconvertibly. This suggests that serum metal concentrations are not useful as a surrogate measure of systemic metal ion exposure.



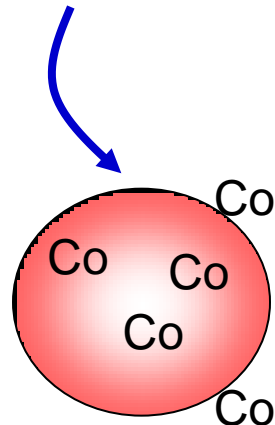
Nur die Metallanalyse im EDTA-Vollblut erfasst die tatsächliche Belastung des Patienten

Messung im **Serum** nach Zentrifugation



↓
Intrazelluläres und Membrangebundenes Metall wird nicht erfasst

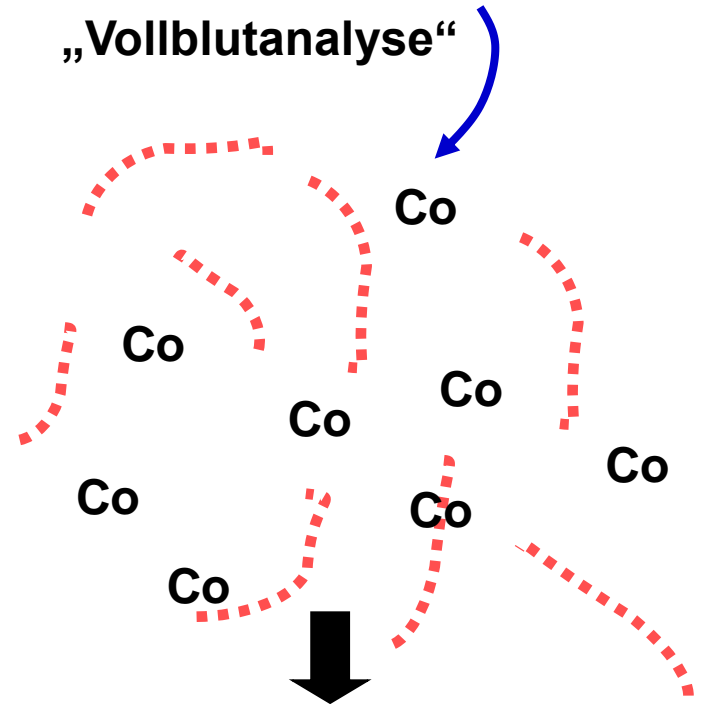
Messung im Blutkuchen
„intrazellulär“



↓
Freies Metall wird nicht erfasst

Messung im (lysierten) EDTA-Vollblut:

„Vollblutanalyse“



↓
Intrazelluläres-, freies und Membrangebundenes Metall wird erfasst



In Zusammenhang mit erhöhten Metallspiegeln können auftreten:

- lokale Effekte (Entzündung am Implantat,
Wundheilungsstörungen)

und/oder

- systemische Symptome



In Zusammenhang mit erhöhten Metallspiegeln können auftreten:

- lokale Effekte (Entzündung am Implantat,
Wundheilungsstörungen)

und/oder

- systemische Symptome



Toxische Wirkungen?

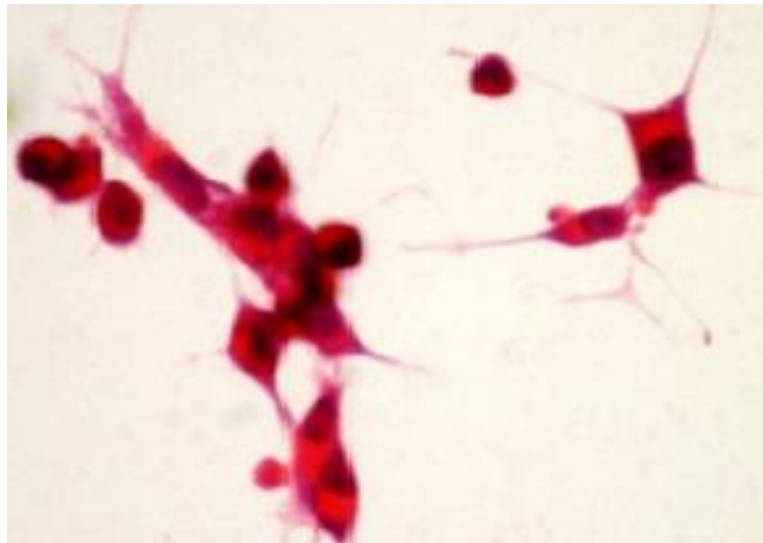
Entzündung?

Allergische Reaktionen?

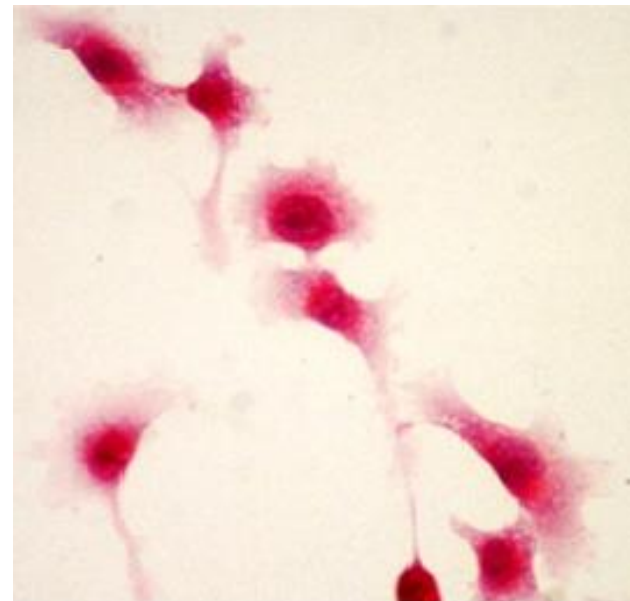


Kobalt hat vor allem neurotoxische Wirkung

- Visusabnahme (Optikusatrophy, Netzhautschädigung)
- zunehmender Hörverlust
- Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit
- Parästhesien
- Gedächtnisstörungen



+ Co



Cobalt toxicity — an emerging clinical problem in patients with metal-on-metal hip prostheses?

Xinzhan Mao, Andrew A Wong and Ross W Crawford

We report two Australian patients with possible cobalt toxicity related to metal-on-metal total hip replacements. Both patients were treated for osteoarthritis with a DePuy ASR (articular surface replacement) XL Acetabular Hip System prosthesis, which contains cobalt and chromium, and which has recently been recalled from the market. (MJA 2011; 194: 649-651)

Symptomatik der beiden hier vorgestellten Fälle:

- Gedächtnisstörungen
- Depressionen
- Parästhesien
- Visus- und Hörverluste



Chronische Kobaltvergiftung in der Endoprothetik

Ein Fallbericht

In der orthopädischen Hüftchirurgie wird Keramik seit den 70er Jahren erfolgreich eingesetzt. Keramikköpfe in der Gleitpaarung mit Pfannen bzw. Pfanneneinsätzen aus Polyethylen oder in Kombination mit keramischen Pfanneneinsätzen verringern das Problem der abriebinduzierten Osteolyse und senken so die Revisionsrate wegen aseptischer Lockerung. Bei der Kombination von Köpfen und Pfannen unterschiedlicher Hersteller besteht die Möglichkeit, dass die Durchmesser der Artikulationsflächen nicht aufeinander abgestimmt sind. Leider werden aus Unkenntnis dieses Sachverhalts immer wieder Kombinationen mit nicht von den Herstellern abgestimmten Produkten implantiert.

Die Kombination von Metall mit Keramik wird von den Herstellern abgelehnt. Da Keramik wesentlich härter als Metall ist, würde Metall zerrieben werden und könnte eine schwere Metallose hervorrufen. Die einzelnen Module einer Hüftendoprothese sind nach EU-Recht

Anamnese

Der 53-jährige gesunde Patient stellte sich erstmalig in unserer Ambulanz vor, nachdem er 6 Jahre zuvor mit einer zementierten Hüftendoprothese, die eine Keramik-Keramik-Gleitpaarung beinhaltete, versorgt worden war. 3 Jahre später unterzog er sich aufgrund chronischer Beschwerden einer Revisionsoperation, in deren Verlauf ein Weichteildebridement und der Wechsel auf einen langen Metallkopf zur Verbesserung des Offsets durchgeführt wurde.

2 Jahre später beklagte der Patient einen akuten Hör- und Sehverlust innerhalb einer Zeitspanne von 2 Wochen, gefolgt von einer Periode schleichender Verschlechterung der genannten Sinne.

Es war ihm schließlich nur noch möglich Umrisse und Farben zu erkennen, Lesetätigkeiten waren nicht mehr durchführbar. Aufgrund der Hörminderung benötigte er ein Hörgerät bzw. Kopfhörer. Zusätzlich beklagte er eine Hyposensibilität an

Klinischer Befund

Die in unserer Klinik durchgeführte Revision des Hüftgelenks erfolgte über den dorsalen Zugang. Nach Durchführung



Chronische Kobaltvergiftung in der Endoprothetik

Ein Fallbericht

In der orthopädischen Hüftchirurgie wird Keramik seit den 70er Jahren erfolgreich eingesetzt. Keramikköpfe in der Gleitpaarung mit Pfannen bzw. Pfanneneinsätzen aus Polyethylen oder in Kombination mit keramischen Pfanneneinsätzen verringern das Problem der abriebinduzierten Osteolyse und senken so die Revisionsrate wegen aseptischer Lockerung. Bei der Kombination von Köpfen und Pfannen unterschiedlicher Hersteller besteht die Möglichkeit, dass die Durchmesser der Artikulationsflächen nicht aufeinander abgestimmt sind. Leider werden aus Unkenntnis dieses Sachverhalts immer wieder Kombinationen mit nicht von den Herstellern abgestimmten Produkten implantiert.

Die Kombination von Metall mit Keramik wird von den Herstellern abgelehnt. Da Keramik wesentlich härter als Metall ist, würde Metall zerrieben werden und könnte eine schwere Metallose hervorrufen. Die einzelnen Module einer Hüftendoprothese sind nach EU-Recht

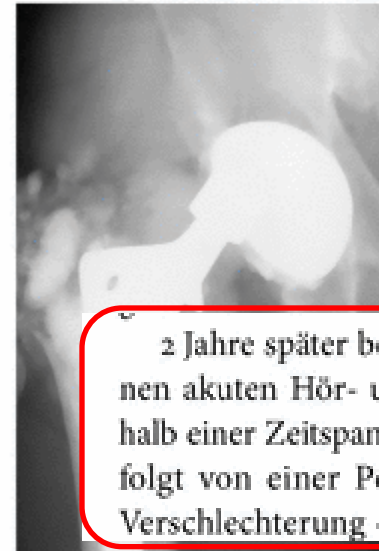
Anamnese

Der 53-jährige gesunde Patient stellte sich erstmalig in unserer Ambulanz vor, nachdem er 6 Jahre zuvor mit einer zementierten Hüftendoprothese, die eine Keramik-Keramik-Gleitpaarung beinhaltete, versorgt worden war. 3 Jahre später unterzog er sich aufgrund chronischer Beschwerden einer Revisionsoperation, in deren Verlauf ein Weichteildebridement und der Wechsel auf einen langen Metallkopf zur Verbesserung des Offsets durchgeführt wurde.

2 Jahre später beklagte der Patient einen akuten Hör- und Sehverlust innerhalb einer Zeitspanne von 2 Wochen, gefolgt von einer Periode schleichender Verschlechterung der genannten Sinne. Es war ihm schließlich nur noch möglich Umrisse und Farben zu erkennen, Lesetätigkeiten waren nicht mehr durchführbar. Aufgrund der Hörminderung benötigte er ein Hörgerät bzw. Kopfhörer. Zusätzlich beklagte er eine Hyposensibilität an

Klinischer Befund

Die in unserer Klinik durchgeführte Revision des Hüftgelenks erfolgte über den dorsalen Zugang. Nach Durchführung



2 Jahre später beklagte der Patient einen akuten Hör- und Sehverlust innerhalb einer Zeitspanne von 2 Wochen, gefolgt von einer Periode schleichender Verschlechterung der genannten Sinne.

Nachweis erhöhter Kobalt- und Chromwerte im Blut

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer 0326447208	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236			
Eingang	09.06.2015	Ausgang	09.06.2015	Versicherung	IGEL	Kennz. OI/III/III

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4
Chrom	3,4 µg/l	0,14 - 0,52
Kobalt	22,4 µg/l	< 1,21
Molybdän	0,7 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	2,6 µg/l	< 3,8
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0
Titan	17,8 µg/l	< 105
Vanadium	<0,2 µg/l	< 0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0

Befund:

Deutlich erhöhte Chrom- und Kobaltspiegel. Nach heutigem Stand der Literatur stellen Endoprothesen mögliche Quellen einer solchen Belastung dar.

Bitte beachten Sie jedoch die Möglichkeit anderer Expositionsquellen (z.B. Lebensmittel, Zahnersatz, Kosmetika).



Schmerzen nach Hüftimplantation korrelieren mit erhöhten Metallspiegeln und lokalen Entzündungszeichen im MRT

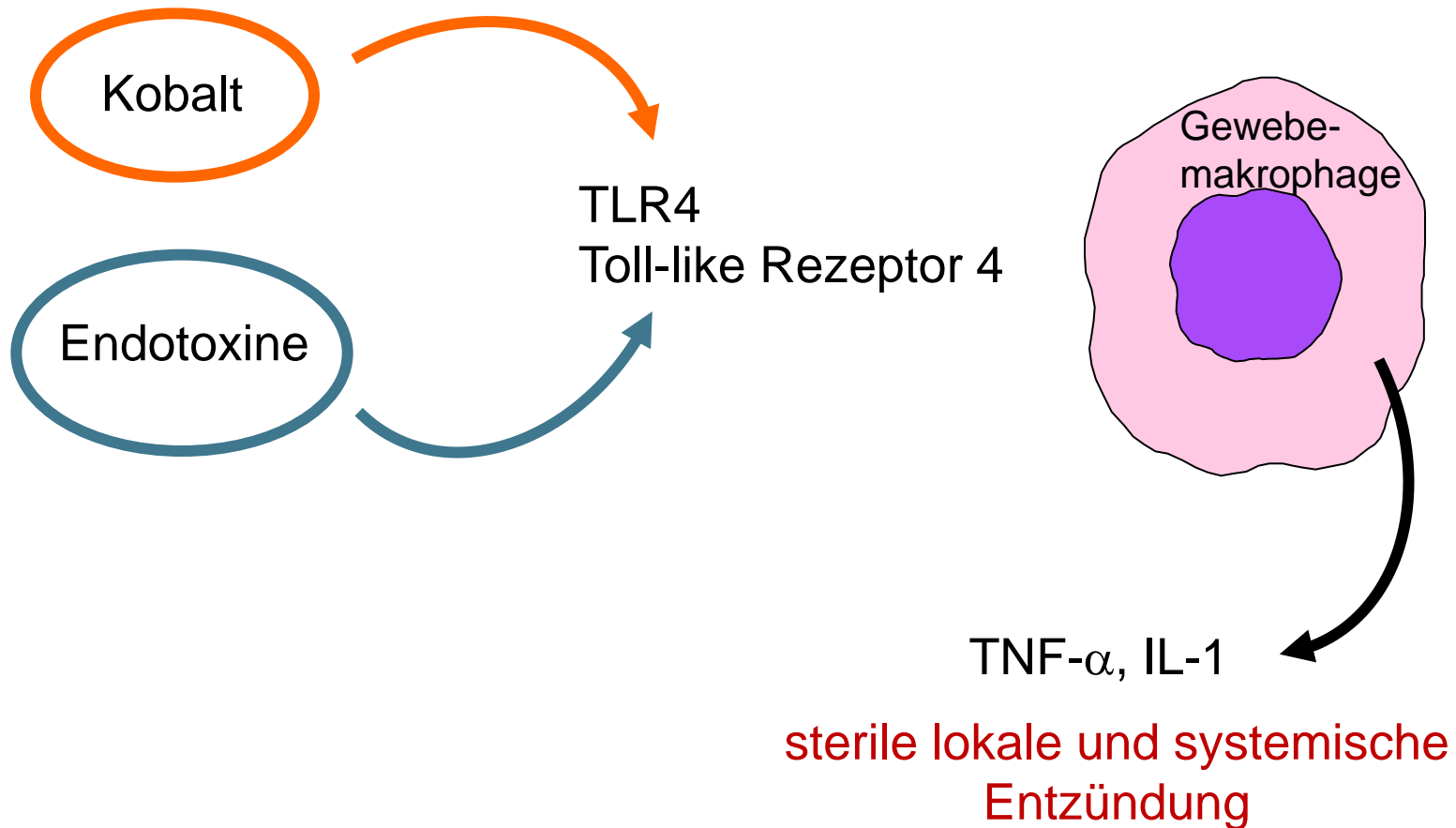
COPYRIGHT © 2013 BY THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY, INCORPORATED

Adverse Local Tissue Reaction Arising from Corrosion at the Femoral Neck-Body Junction in a Dual-Taper Stem with a Cobalt-Chromium Modular Neck

H. John Cooper, MD, Robert M. Urban, PhD, Richard L. Wixson, MD, R. Michael Meneghini, MD, and Joshua J. Jacobs, MD

Investigation performed at Rush University Medical Center and Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, and Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana





- Tyson-Capper et al., Metal-on-metal hips: cobalt can induce an endotoxin-like response. *Ann Rheum Dis.* 2013
- Potnis et al., Toll-like receptor 4 signalling pathway mediates proinflammatory immune response to cobalt-alloy particles. *Cell Immunol.* 2013

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DIAGNOSTIK
 Berlin - Potsdam MVZ GbR



Durch die DAKKS nach DIN EN ISO 15189 und
 DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert in den
 Bereichen Medizinische Laboratoriumsdiagnostik
 und Forensik

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR - Nicolaistr. 22 - 12247 Berlin (Steglitz)

Herr



Vielen Dank für die Überweisung. Wir haben folgenden Befund erhoben:

Patient [Redacted]		Tagebuch-Nr. [Redacted]		Geburtsdatum/Geschlecht 12.11.1967 / MA		Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22 12247 Berlin (Steglitz) Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332	
Eingang 04.06.15		Ausgang 11.06.15					
Seite 1 von 1							
Material:							
Untersuchung			Ergebnis	Einheit	Referenzbereich		
TNF-alpha i.S.		(CLIA)	32.7	pg/ml	< 8.1		
Interleukin 6 i.S.		(CLIA)	16.8	pg/ml	< 3.8		
CRP hoch sensitiv i.S.		(CLIA)	3.12	mg/l	< 3.0		
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung							

Laboratoriumsmedizin
 Mikrobiologie / Hygiene^{oo}
 Transfusionsmedizin
 Humangenetik



Dr. med. Frank-Peter Schmidt
 Dr. med. Volker von Baehr
 Dr. med. Thomas Raserack
 Brita Gaida
 PD Dr. med. Ferdinand Hugo
 Uta Küsters
 Ulrike Haselbach

PD Dr. med. Andreas Lun
 Dr. med. Klaus-Günter Heine
 Dr. med. Martina Schmidt
 Dr. med. Wolf-Dieter Müller
 Dr. med. Anja Kälber-Imbeck*
 Dr. med. Marianne Spindler *

* Kassenzulassung Brandenburg

Ärzte für Laboratoriumsmedizin / Mikrobiologie /
 Infektionsepidemiologie / Humangenetik /
 Transfusionsmedizin

Telefon: +49 30 77001-322, Fax: +49 30 77001-332
 Internet www.lmd-berlin.de; E-Mail: info@lmd-berlin.de

Ärztlicher Befundbericht

Versicherung: Kennziffer 32.2 / 32.3
 Einsender:
 Entnahmetag: Entnahmezit:



Toxische Effekte können auch bei Vanadium-Freisetzung auftreten

Catalani et al., Vanadium release in whole blood, serum and urine of patients implanted with a titanium alloy hip prosthesis. Clin Toxicol (Phila). 2013

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	10,2 µg/l	< 11,4
Chrom	0,37 µg/l	0,14 - 0,52
Kobalt	0,6 µg/l	0,3 - 1,20
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	<0,2 µg/l	< 3,8
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0
Titan	96,0 µg/l	< 105
Vanadium	3,9 µg/l	< 0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0

Befund:

Deutlich erhöhter Vanadiumspiegel. Nach heutigem Stand der Literatur stellen Endoprothesen mögliche Quellen einer solchen Belastung dar.



Die Implantatsysteme AXR (XL Acetabular System) und ASR (HIP Resurfing System) der Firma DePuy Orthopaedics (Johnsen&Johnsen) wurden 2009 wegen häufiger Unverträglichkeiten vom Markt genommen.

BMJ

BMJ 2011;342:d2905 doi: 10.1136/bmj.d2905 (Published 14 May 2011)

Page 1 of 7

Out of joint: The story of the ASR

Why did it take so long to recall from the market a hip implant after it became apparent that it was causing pain and disability in patients. In an investigation for the *BMJ*, **Deborah Cohen** describes how companies dictate the fate of their own devices and exert an unduly strong hold over surgeons



→ **Revisionsraten von 9,3% vs. 3,4 % bei Implantaten anderer Hersteller**

- Steiger et al. J Bone Joint Surg Am 2011

→ **Erhöhte Metallionen im Blut korrelieren zu Intoxikationssymptomen**

- Hailer N. Clin Orthop Relat Res. 2014
- Pandit H J Bone Joint Surg 2008
- Hart A J Bone Joint Surg 2006

18.04.2011

PDF drucken | Senden | Merken

DER SPIEGEL 16/2011



MEDIZIN

Giftige Geschäfte

Von Ludwig, Udo; Mertin, Ansgar; Schmid, Barbara

Eine Tochter des US-Konzerns Johnson & Johnson hat weltweit künstliche Hüftgelenke zurückgerufen. Doch viele der 5500 deutschen Patienten wissen noch gar nichts davon.

Auf dem Esstisch von Martha Hussung stehen acht Flaschen Mineralwasser, daneben liegen mehrere Packungen mit Schmerztabletten. Das Wasser hat ihre Tochter Karin vor zwei Tagen dort hingestellt. Die 74-Jährige braucht diesen Vorrat, denn allein kann sie die Flaschen nicht mehr tragen.

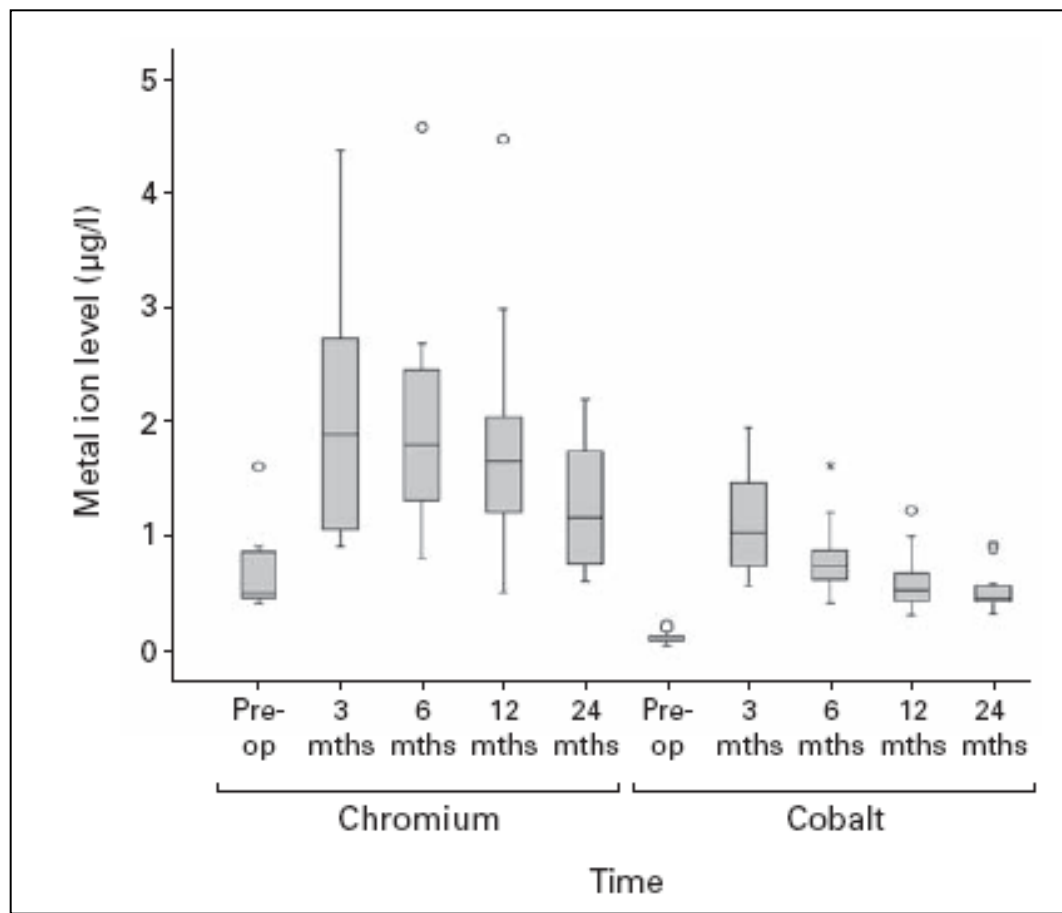


Mit dem Ende der ASR-Story ist aber nicht alles erledigt, weil

1. viele Patienten diese Implantate noch haben
2. Kobaltbelastungen auch bei anderen Implantat-systemen vorkommen



Auch bei anderen Implantaten zeigen einige Patienten deutlich erhöhte Kobalt- und Chromspiegel im Blut



Welche Konsequenzen hat das für die Praxis ?



Aktuelle Konsensus-Empfehlungen zur Handhabung von Metall-Metall-Gleitpaarungen

16. April 2012

Die folgenden Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen eines internationalen multidisziplinären Gremiums, welches durch die „European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology“ (EFORT), die „European Hip Society“ (EHS), die „Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik“ (AE) und die „Deutsche Arthrosehilfe“ (DAH) unterstützt wurde.



b. Was ist beim Nachweis erhöhter Metallionen-Werte die angemessene Vorgehensweise für asymptomatische Patienten? (was ist ein kritischer Wert/Grenzwert für klinisch relevante Komplikationen?)

- Bei asymptomatischen Patienten sollte der erstmalige Nachweis erhöhter Werte durch eine Wiederholungsmessung bestätigt werden.
- Oberhalb eines Schwellenwertes von 2 bis 7 $\mu\text{g/L}$ (der genaue Schwellenwert ist noch zu ermitteln) werden zusätzliche Bildgebung und engmaschigere Nachuntersuchungen empfohlen. Im Falle von pathologischen Befunden der zusätzlichen Bildgebung und / oder einer weiteren signifikanten Steigerung des Co-Wertes, sollte eine Wechseloperation mit dem Patienten besprochen werden, da eine signifikante Akkumulation von Metall mit lokaler ARMD zu erwarten ist (vor allem bei Co-Werten $> 20 \mu\text{g/L}$).
- Im Falle einer übermäßigen Erhöhung der Metallionen-Werte (Co etwa $20 \mu\text{g/L}$ oder höher) sollte wegen möglicher Osteolysen, Gewebsnekrosen und möglicher langfristiger Auswirkungen auf die Gesundheit eine Revisionsoperation mit dem Patienten besprochen werden.
- Das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis sollte vor dem Eingriff gewürdigt werden.



Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer 0326447208	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang 09.06.2015	Ausgang 09.06.2015	Versicherung IGEL	Kennz. OI/III/III	

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4
Chrom	3,4 µg/l	0,14 - 0,52
Kobalt	22,4 µg/l	< 1,21
Molybdän	0,7 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	2,6 µg/l	< 3,8
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0
Titan	17,8 µg/l	< 105
Vanadium	<0,2 µg/l	< 0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0

Befund:

Deutlich erhöhte Chrom- und Kobaltspiegel. Nach heutigem Stand der Literatur stellen Endoprothesen mögliche Quellen einer solchen Belastung dar.

Bitte beachten Sie jedoch die Möglichkeit anderer Expositionsquellen (z.B. Lebensmittel, Zahnersatz, Kosmetika).

Problem:

Es wird in der Praxis zu wenig gemessen !
Hör- und Sehverlust wird beim älteren Patienten als
„normale“ Alterungszeichen hingenommen



In Zusammenhang mit erhöhten Metallspiegeln können auftreten:

- lokale Effekte (Entzündung am Implantat,
Wundheilungsstörungen)

und/oder

- systemische Symptome



Toxische Wirkungen?

Entzündung?

Allergische Reaktionen?



Bei allergischer Sensibilisierung können bereits subtoxische Konzentrationen klinisch relevant sein

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Tagesnummer 0338087967	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Eingang 05.02.2014	Ausgang 07.02.2014	Versicherung [REDACTED]	Kennz. OI/II/III

Multielementanalyse Endoprothetik (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	10,3 µg/l	< 11,4
Chrom	0,36 µg/l	0,14 - 0,52
Kobalt	0,54 µg/l	0,3 - 1,20
Molybdän	0,4 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	<0,2 µg/l	< 3,8
Niob	<2,0 µg/l	< 2,0
Titan	56,3 µg/l	< 105
Vanadium	<0,2 µg/l	< 0,2
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0

Befund:

Keine erhöhten Blutspiegel der untersuchten Metalle. Dies spricht gegen eine relevante Metallfreisetzung aus einem künstlichen Gelenk.



Lymphozytentransformationstest Metalle

Ärztlicher Befundbericht

Eingang 05.09.2015	Ausgang 14.09.2015	Tagesnummer 0326471611	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Versicherung [REDACTED]	Kennz. OI/II/III

	SI		SI
Chrom	1,0	Quecksilber	1,0
Kobalt	10,5	Gold	1,0
Palladium	1,5	Nickel	15,3
Silber	1,0	Cadmium	1,0
Aluminium	1,0	Ethylquecksilber	1,0
Zinn	1,0	Molybdän	1,0
Kupfer	1,0	Platin	1,0

Leerwert (Negativkontrolle)	1232	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	10677	cpm 8,7
Mitogenkontrolle (PWM)	71343	cpm 57,9

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimulationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Kobalt und Nickel.

Bei der Expositionsvermeidung muss neben Dentallegierungen vor allem auch an Modeschmuck (auch Piercingmaterialien !) gedacht werden. Gegenüber den weiterhin getesteten Metallen liegt kein Hinweis auf eine immunologisch bedingte Unverträglichkeitsreaktion vor.



Lymphozytentransformationstest Metalle

Ärztlicher Befundbericht

Eingang	09.09.2015	Ausgang	16.09.2015	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient		Geburtsdatum		0326472602	
				Versicherung	Kennz. OI/II/III

	SI		SI
Chrom	1,1	Quecksilber	1,0
Kobalt	1,1	Gold	1,4
Palladium	1,1	Nickel	1,1
Silber	1,0	Cadmium	1,0
Aluminium	19,0	Ethylquecksilber	1,0
Zinn	1,0	Molybdän	1,1
Kupfer	1,0	Platin	1,2

Leerwert (Negativkontrolle)	1486	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	22989	cpm 15,5
Mitogenkontrolle (PWM)	55250	cpm 37,2

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimulationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

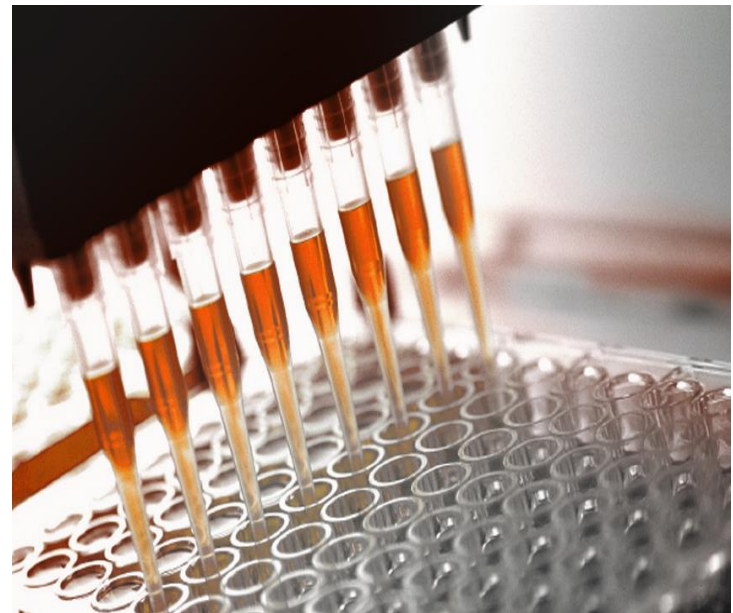


Zwei Methoden zum Nachweis einer Allergenspezifischen Typ-IV-Sensibilisierung

In vivo-Test
Epikutantest



In vitro-Labortest
Lymphozyten-
Transformationstest (LTT)



Typ IV-Allergien können lokale und/oder systemische Symptome verursachen

1. Kontaktallergien (der Haut)

- die Subkutis im Kontaktbereich ist unmittelbar betroffen
 - z.B. Metalle aus Schmuck, Berufsallergien (Chrom aus Zement usw.)

Diagnostik über Epikutantest

2. Systemische Sensibilisierung

Aufnahme in den Organismus erfolgt:

- über Schleimhäute (Mundschleimhaut, Gastrointestinaltrakt):
 - z.B. Medikamente, Metalle aus Dentallegierungen.
- durch endogene Exposition:
 - z.B. Endoprothesen, Stents, Spiralen, Nägel, Platten, Zemente u.a.

Diagnostik über Lymphozytentransformationstest



1. Gewinnung der Lymphozyten und Monozyten aus Patientenblut durch Dichtegradientenzentrifugation

2. Nach Aufnahme im Zellkulturmedium, Überführung der Zellen in eine sterile Zellkulturplatte

3. Zugabe von Allergenen/ Antigenen z. B. Metalle, Kunststoffe, Infektionsallergene, Nahrungsmittel, Medikamente etc.

4. Erhöhung der Testspezifität durch Zugabe von Interferon- α , Glutamin und autologem Serum

Ruhende Lymphozyten, keine Sensibilisierung

5 Tage Kultur
37°C / 5% CO₂

Am fünften Tag:
Klonal proliferierte
spezifische T-Lymphozyten,
z. B. Goldspezifische-T-Zellen

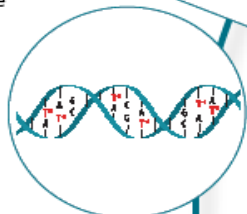
8. Darstellung des Ergebnisses als Stimulationsindex

7. Messung der DNA-Neusynthese im Beta-Counter. Berechnung des Stimulationsindex (SI) als Quotient der antigen-induzierten und der unstimulierten ³H - (T*) Einbaurate

6. Quantifizierung der antigen-induzierten DNA-Neusynthese durch Bestimmung des ³H-Thymidin (T*) Einbaus

5. Am fünften Tag Zugabe von ³H-Thymidin (T*) zu den Zellen für 12h, welches sich in den Tochterstrang aktivierter Zellen einbaut

Laborname-Magge, LTT-3	
Datum:	08.04.2013
Lymphozytentransformationstest	
Sub:	
T* bei:	
T* bei:	
T* bei:	
T* bei:	



Lymphozytentransformationstest Metalle

Ärztlicher Befundbericht

Eingang 05.09.2015	Ausgang 14.09.2015	Tagesnummer 0326471611	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Versicherung [REDACTED]	Kennz. OI/II/III

	SI		SI
Chrom	1,0	Quecksilber	1,0
Kobalt	10,5	Gold	1,0
Palladium	1,5	Nickel	15,3
Silber	1,0	Cadmium	1,0
Aluminium	1,0	Ethylquecksilber	1,0
Zinn	1,0	Molybdän	1,0
Kupfer	1,0	Platin	1,0

Leerwert (Negativkontrolle)	1232	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	10677 cpm	8,7
Mitogenkontrolle (PWM)	71343 cpm	57,9

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimulationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Kobalt und Nickel.

Bei der Expositionsvermeidung muss neben Dentallegierungen vor allem auch an Modeschmuck (auch Piercingmaterialien !) gedacht werden. Gegenüber den weiterhin getesteten Metallen liegt kein Hinweis auf eine immunologisch bedingte Unverträglichkeitsreaktion vor.



Epikutantest und Lymphozytentransformationstest ?



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE

ALLERGOmat



Suche:

[Sitemap](#) | [Startseite des Klinikums](#)

ABTEILUNGEN UND SPRECHSTUNDEN

Allergologie
Akne und Rosacea
Ambulantes Operieren
Andrologie
Ästhetische Dermatologie
Autoimmunerkrankungen
Bayerisches
Psoriasiszentrum
Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
Sprechstunde
Dermatohistologie
Genodermatosen-
Sprechstunde
Haarsprechstunde
Handekzemsprechstunde

[Startseite](#) » [Abteilungen und Sprechstunden](#) » [Implantatallergie](#) » Diagnostik

Diagnostik

Zur Abklärung von Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Implantaten setzen wir folgende Untersuchungen ein:

Klinisch-Allergologische Diagnostik:

- ausführliche Anamnese
- erweiterter Epikutantest (einschließlich Implantatmetalle, Knochenzementkomponenten, Dentalmaterialien)

Labordiagnostik:

- Lymphozytentransformationstest (LTT)
- (Immun)histologie / Molekularbiologie zur Analyse von periimplantärem Gewebe
- Zytokin-Polymorphismus-Analytik

Anmeldung / Terminvereinbarung

Telefonische
Terminvereinbarung:
+49 (0)89 5160-6175

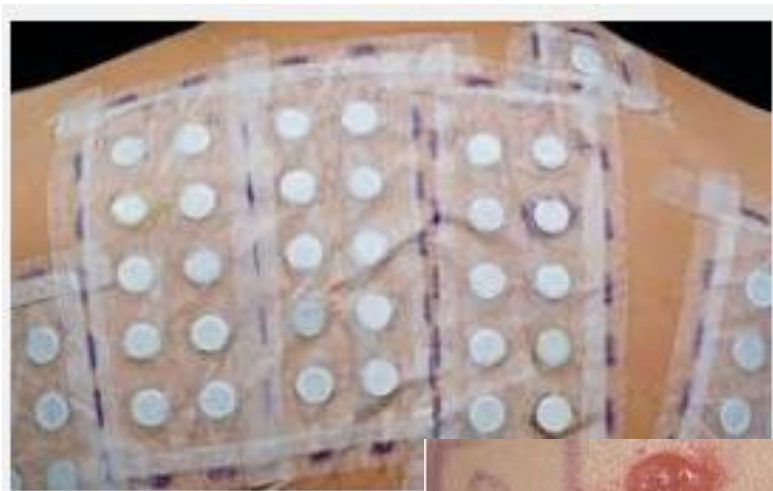
Alternativ über unser
Kontaktformular
(bitte ausdrucken und
ausgefüllt per Fax schicken):
+49 (0)89 5160-6158

Kontakt

Arbeitsgruppe Allergomat an
der
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und
Allergologie



Für vorbeugend durchgeführte Untersuchungen ist der Epikutantest ungeeignet wegen der Gefahr der iatrogenen Sensibilisierung



Beim Epikutantest besteht die Gefahr der Sensibilisierung durch den selbst !

TABLE I.—*Persistence and Change of Test Reactions*

	Unchanged		Changed to	
	pos.	neg.	pos.	neg.
Potassium bichromate	21	350	8	0
Cobalt chloride	23	337	17	2
Nickel sulphate	35	341	2	1
Balsam of Peru	22	343	7	7
p-phenylenediamine	6	352	16	5
p-aminoazobenzene	7	335	35	2
Epoxy resins	0	370	1	2
Formaldehyde	18	351	3	7
Diethylstilbestrol	3	374	2	0
Cinnamon	0	367	3	3
Diaminodiphenylmethane	17	345	14	3
Total	164	3865	108	32
%	3.9	92.7	2.6	0.8

Häufigkeit der Hauttest-induzierten Sensibilisierungen (nach 6 Monaten)

2,3 % bei Chrom

5,1 % bei Kobalt

0,6 % bei Nickel

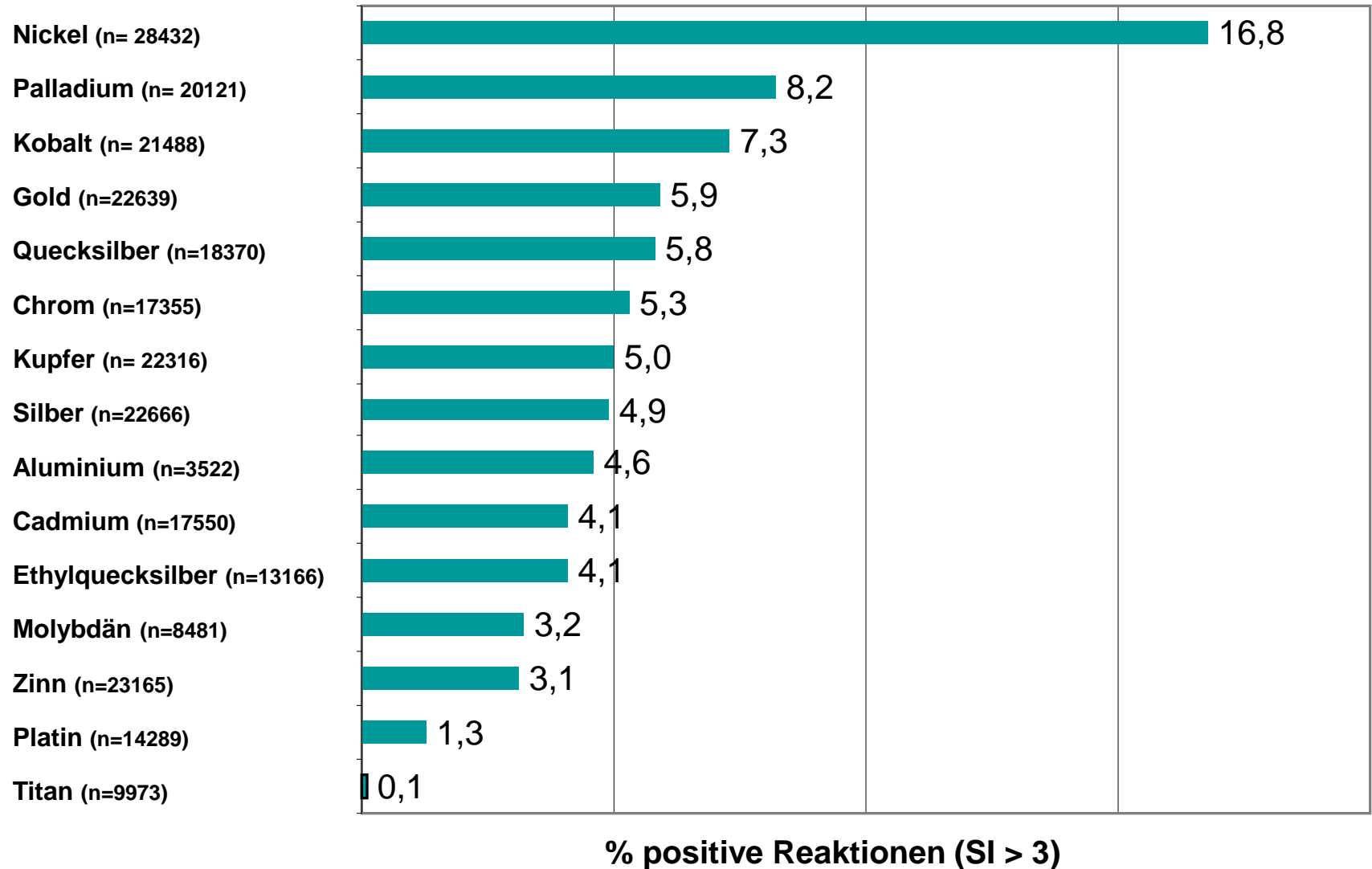


Als Klinik bei Typ IV-Allergien auf Bestandteile von Endoprothesen werden angegeben:

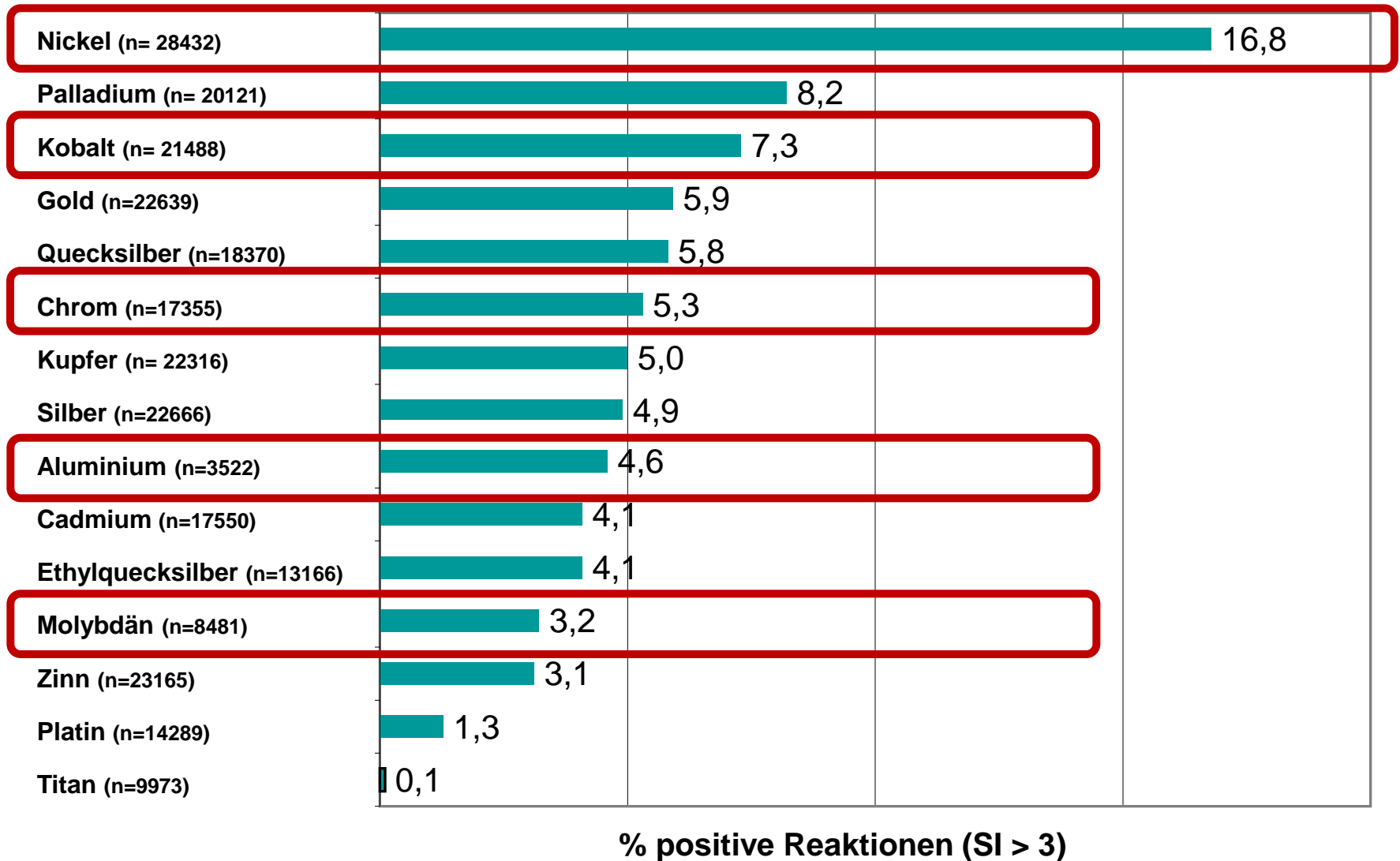
- aseptische Gelenklockerung
- Schmerzen
- Hauteffloreszenzen in Implantatnähe
- Wundheilungsstörungen
- lokale und systemische Entzündung



Metallsensibilisierungen sind nicht selten !



Metallsensibilisierungen sind nicht selten !



Aber wie häufig zeigen “Metallallergiker” Symptome ?

ca. 5-10% der allergisierten Patienten entwickeln Beschwerden

Niki Y et al. Biomaterials. 2005

Hallab et al. Bull NYU Hosp Jt Dis 2009

Nickelsensibilisierungen sind häufiger bei Patienten mit Beschwerden nach Knieendoprothesen als bei Patienten ohne Probleme (31,8% vs. 13,8%).

Eben R, Thomas P et al. Dtsch Med Wochenschr. 2010

Patienten mit Metall-Implantat-assoziierten Beschwerden zeigen häufiger Metallsensibilisierungen: 21,3% Nickel +; 10,9% Kobalt +; 5,0 % Chrom +.

Daten des Münchner Implantatregisters (P. Thomas, 2009)

Metall- oder Knochenzement-Sensibilisierung ist mit kürzerer 10-Jahres-Implantatüberlebensdauer assoziiert.

Granchi D et al. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2006

In einer prospektiven Studie an 60 Patienten über 24 Monate zeigten Patienten mit Kobalt- oder Chromsensibilisierung signifikant häufiger Implantat-assoziierte Beschwerden als Nicht-Sensibilisierte.

Krecisz B et al. Int J Occup Med Env Health 2012



ABER: Auch kontroverse Ergebnisse !

Keiner von 18 Patienten mit Nickelallergie zeigte in einer prospektiven Studie (mean 6,3 Jahre) Beschwerden nach Implantation einer Nickel-haltigen TKA
Carlsson A Acta Derm Venereol. 1989;69:62-6.

Keine erhöhte Sensibilisierungsrate bei Patienten nach Metallimplantation
Duchna HW et al. Zentralbl Chir. 1998;123:1271-6.

In einer retrospektiven Fragebogen-basierten Studie mit 1335 Patienten kein erhöhtes Revisionsrisiko bei Metallallergikern
Rau C et al. Orthopade. 2008 ;37:102-10.





Allergie-Potenziale in der Orthopädie – ein unterschätztes Risiko?

von Prof. Dr. med. Peter Thomas

Allergiestarke Überempfindlichkeitsreaktionen können im operativen Umfeld als Soforttyp-Reaktionen nach Auftreten oder sich als Allergie vom Spättyp in Tagen oder Wochen entwickeln. Typische klinische Beispiele für allergische Reaktionen vom Soforttyp sind Urtikaria bis hin zu verschiedenen Organen umfassender Anaphylaxie, allergisches Asthma oder bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis. Zu Auslösern für diese Reaktionen gehören Medikamente (speziell Antibiotika, Schmerzmittel, Lokalanästhetika und im Rahmen der Anästhesie verwendete Präparate) sowie Metalle. Für verzögert auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne von Schwellungen, Vesikel-artigen Veränderungen oder Ekzemen sind ebenfalls Medikamente (wie Antibiotika oder Heparin) einschließlich Konservierungsstoffen und – besonders bei Ekzemen oder Wundheilungsstörungen – Metalle wie Nickel, Chrom oder Kobalt als typische Auslöser verantwortlich. Der folgende Artikel beschäftigt sich mit dem speziellen Segment der Metallimplantat-Allergie. »



Allergische Reaktionen auf ein Implantat können sich auch gegen Knochenzementbestandteile richten

Ärztlicher Befundbericht

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
		0326383687	
Eingang 01.10.2014	Ausgang 08.10.2014	Versicherung	Kennz. OI/II/III

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Endoprothetik** (Heparinblut)

	SI		SI
Chrom	1,1	Niob	1,3
Kobalt	1,0	Zirkonium(IV)-oxid	1,3
Molybdän	1,0	Methylmethacrylat	13,1
Nickel	1,4	N,N-D4T	1,1
Titan	1,3	Benzoylperoxid	1,2
Aluminium	1,0	Hydrochinon	1,3
Vanadium	1,0	Gentamycin	1,0

Leerwert (Negativkontrolle)	1716	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	46659 cpm	27,2
Mitogenkontrolle (PWM)	76148 cpm	44,4

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimulationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaureate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Methylmethacrylat. Gegenüber den weiterhin getesteten Metallen sowie anderen potentiellen Zementbestandteilen liegt keine Sensibilisierung vor.

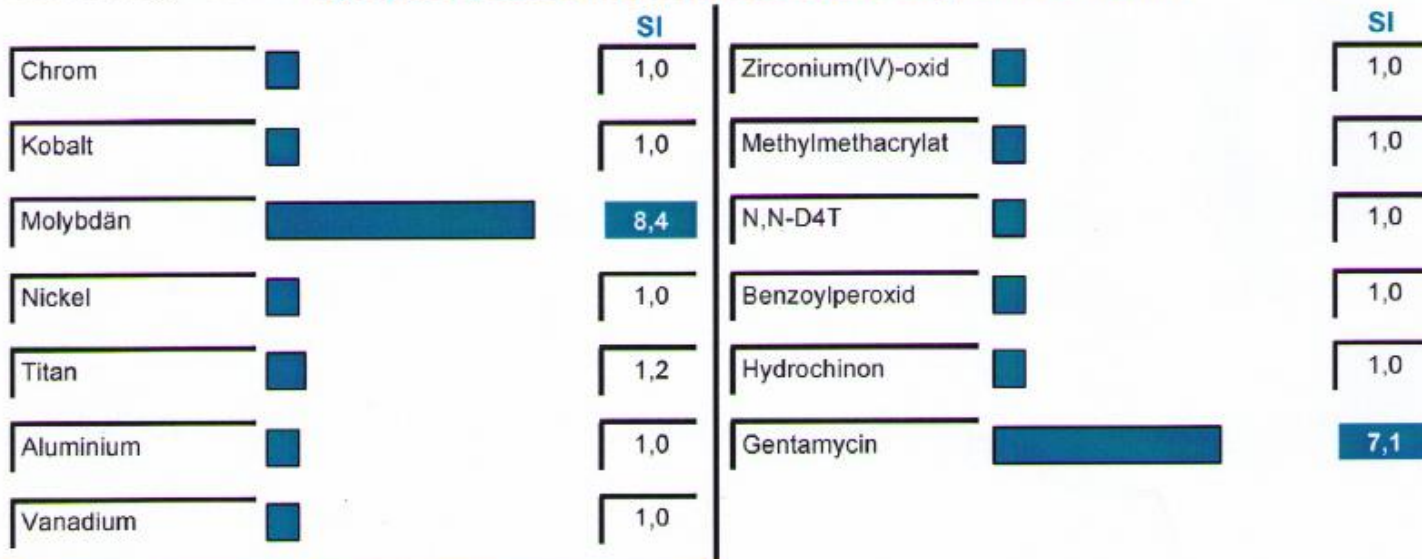
Bei der Planung sollte berücksichtigt werden, dass Knochenzemente Methylmethacrylat enthalten können.



... oder auch „Exoten“ betreffen

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Implantatmetalle**

(Heparinblut)



Leerwert (Negativkontrolle)	1369	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	20220 cpm	14,8
Mitogenkontrolle (PWM)	117758 cpm	86,0

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Allergen (Mittelwert). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von 3 isoliert untersuchten Stimulationsansätzen. Dieser Wert ist zusätzlich als Balken dargestellt. Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der allergeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Molybdän sowie auch gegenüber Gentamycin.

Molybdän ist in Chrom-/Kobalt-/Molybdänlegierungen enthalten. Gentamycin ist häufig Bestandteil von Knochenzementen.



Dtsch Med Wochenschr. 2010 Jul;135(28-29):1418-22. doi: 10.1055/s-0030-1262426. Epub 2010 Jul 7.

[Contact allergy to metals and bone cement components in patients with intolerance of arthroplasty].

[Article in German]

Eben R¹, Dietrich KA, Nerz C, Schneider S, Schuh A, Banke IJ, Mazoochian F, Thomas P.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: Complications in arthroplasty are mostly attributed to wear particle related loosening, infections or mechanical failure. There is no investigation in a large patient series giving data about the frequency of allergic reactions to metals or bone cement components in arthroplasty with complications.

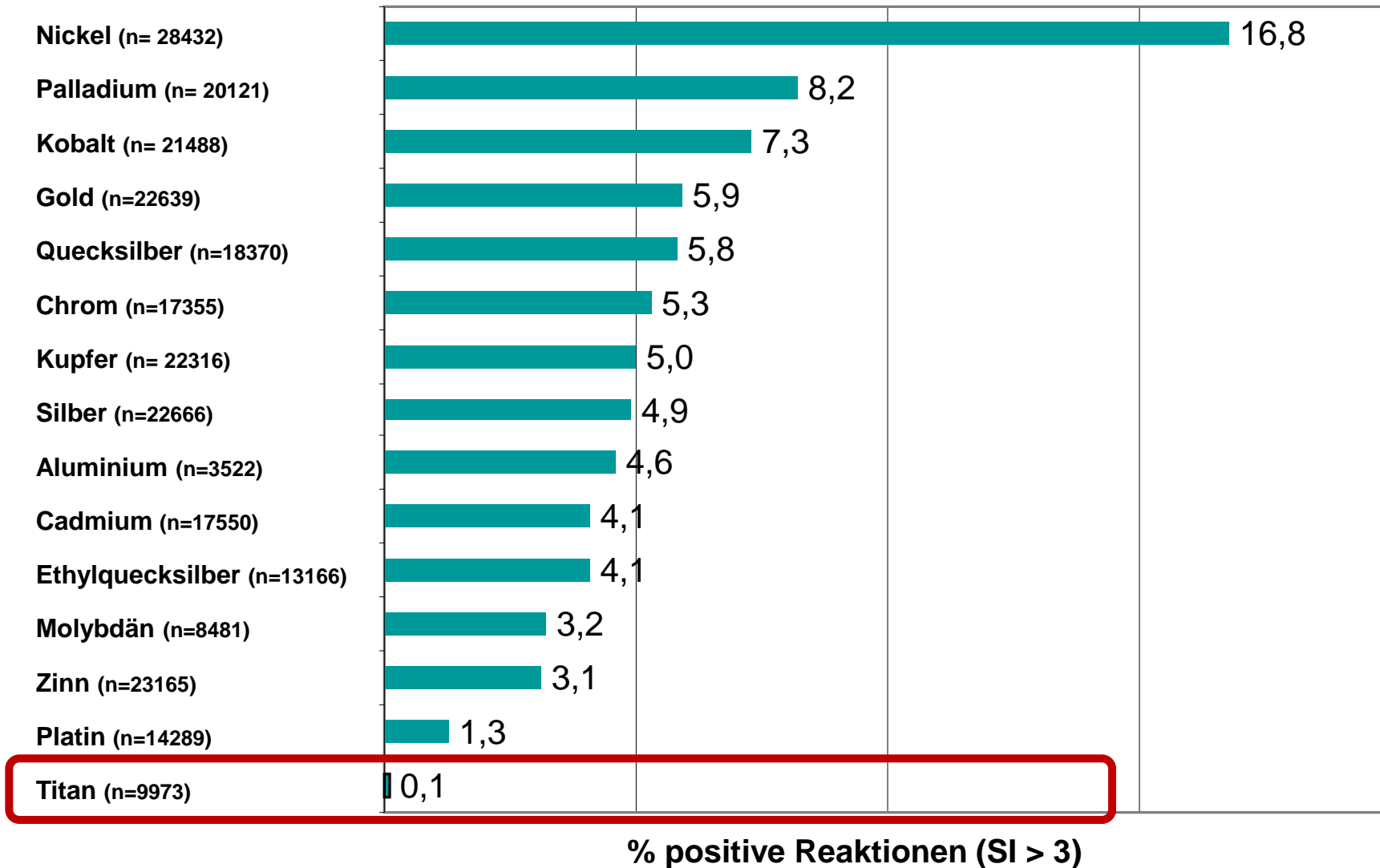
METHODS: In 92 patients with cemented hip or knee arthroplasty (66 patients with complications, 26 without symptoms) patch testing and medical history were evaluated. Contact allergy rates to metals and potential bone cement components were analyzed as well as type of complaints and allergy history.

RESULTS: Main complaints were pain (81.8%), reduced range of motion (54.5%) and local swelling (56.1%). Contact allergy to nickel was shown in 16/66 patients (24.2%), 6.1% were allergic to cobalt and 3.0% to chromium. 21/66 patients (31.8%) showed an allergic reaction to bone cement components (gentamicin 23.8%, benzoyl peroxide 10.6%, hydroquinone 4.5%). Sensitization rates in patients without symptoms were 3.8% to nickel as well as to cobalt and chromium, and 15.4% to gentamicin.

CONCLUSION: Contact allergy rates to metals and potential bone cement components are higher in arthroplasty patients with complications than in the general population.



Was ist mit Titan ?



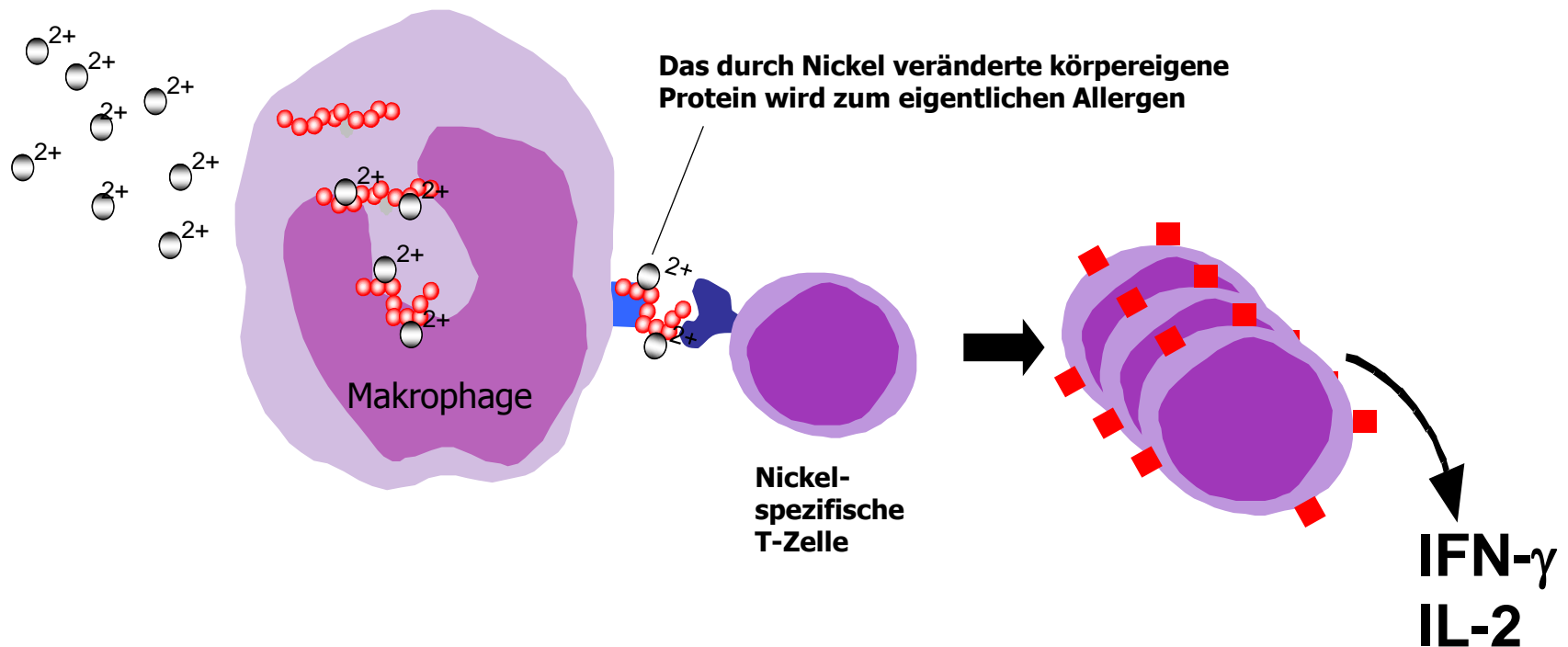
**Die „Titanunverträglichkeit“ ist keine Allergie
sondern eine verstärkte Reaktion der
Gewebemakrophagen auf freiwerdende
Titanoxidpartikel**



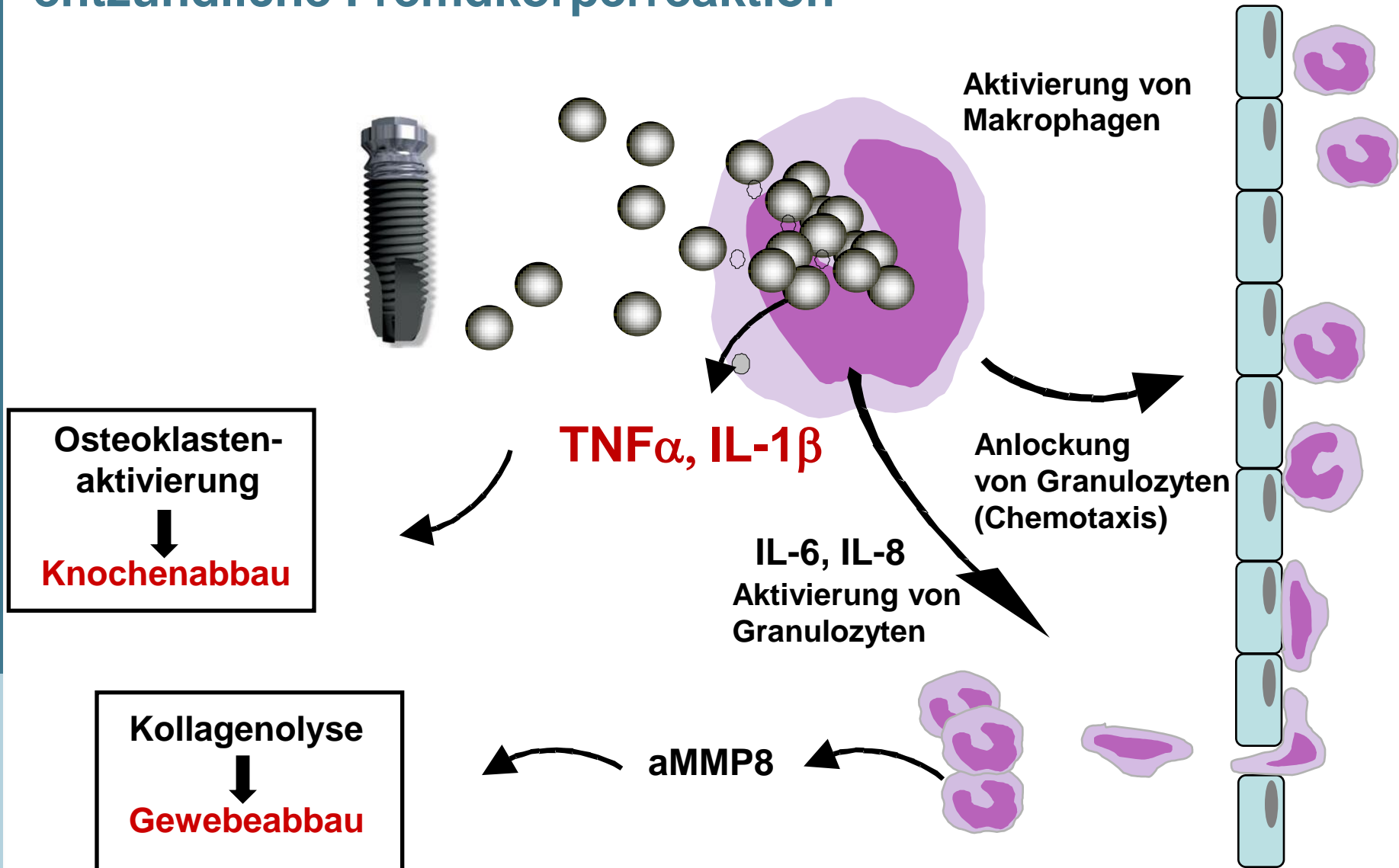
Titan induziert im Unterschied zu anderen Metallen keine Allergien.

Voraussetzung für eine Allergie ist, dass die Metallionen an körpereigene Proteine binden können und diese modifizieren. Das können Titanpartikel nicht.

z.B. Nickelionen



Titan bedingt bei erhöhter Entzündungsneigung eine entzündliche Fremdkörperreaktion



Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich

Titan-Stimulationstest

TNF-a stimuliert	363.0	pg/ml	< 20.0
IL1-b stimuliert	494.0	pg/ml	< 15.0

Erhöhte Freisetzung von IL1 und TNFa nach Stimulation von Makrophagen mit Titanoxid. Im Einklang damit liegt die Entzündungsneigung GRAD 4 vor.

Somit besteht eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanpartikel. Diese Befundkonstellation stellt eine Prädisposition für einen primären bzw. sekundären Titan-implantatverlust und/oder ein Titan assoziiertes Immungeschehen dar.

Molekulardiagnostik/-Genetik

Zytokinpolymorphismen Profil

GRAD 4

IL1A	-889:	Genotyp TT
IL1B	+3953:	Genotyp CT
IL1RA	+2018:	Genotyp TC
TNFa	-308:	Genotyp GA

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 4).



Die Bedeutung der gesteigerten Entzündungskapazität in der zahnmedizinischen Implantologie ist gesichert

Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; xxx: xxx–xxx
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.07.018>, available online at <http://www.sciencedirect.com>

International Journal of
*Oral &
Maxillofacial
Surgery*

Research Paper

Research and Emerging Technologies – Dental Implants

Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser^a, K. Huesker^b,
S. Schütt^b

^aPractice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; ^bDepartment of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

E. Jacobi-Gresser, K. Huesker, S. Schütt: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; xxx: xxx–xxx. © 2012 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abstract. This study evaluates diagnostic markers to predict titanium implant failure. Retrospectively, implant outcome was scored in 109 subjects who had undergone titanium implant surgery, IL1A –889 C/T (rs1800587), IL1B +3954 C/T (rs1143634), IL1RN +2018 T/C (rs419598) and TNFA –308 G/A (rs1800629) genotyping, in vitro IL-1 β /TNF- α release assays and lymphocyte transformation tests during treatment. TNF- α and IL-1 β release on titanium stimulation were significantly higher among patients with implant loss (TNF- α : 256.89 pg/ml vs. 81.4 pg/ml; $p < 0.0001$; IL-1 β : 159.96 pg/ml vs. 54.01 pg/ml; $p < 0.0001$). The minor alleles of the studied polymorphisms showed increased prevalence in the implant failure group (IL1A: 61% vs. 42.6% in controls, IL1B: 53.7% vs. 39.7% in controls, TNFA: 46.3% vs. 30.9% in controls, IL1RN: 58.5% vs. 52.9% in controls). Increasing numbers of risk genotypes of the studied polymorphisms were associated with an increasing risk of implant loss, suggesting an additive effect. Multiple logistic regression analysis showed positive IL-1 β /TNF- α release assay scores ($p < 0.0001$, OR = 12.01) and number of risk genotypes ($p < 0.046$, OR = 1.57–6.01) being significantly and independently associated with titanium implant failure. IL-1/IL1RN/TNFA genotyping and cytokine release assay scores provide prognostic markers for titanium implant outcome and may present new tools for individual risk assessment.

Keywords: tumour necrosis factor-alpha; interleukin-1 β ; peri-implantitis; polymorphism; titanium; genetic susceptibility; implant failure.

Accepted for publication 26 July 2012



Die Bedeutung der gesteigerten Entzündungskapazität für Endoprothesenmaterial aus Titan ist bisher im Unterschied zur zahnmedizinischen Implantologie nicht durch klinische Studien belegt.

Daher kann derzeit zur präventiven oder kurativen Bedeutung dieser Laboranalysen für die Endoprothetik keine Aussage gemacht werden.



Ein Epikutantest auf Titan ist nie sinnvoll, weil:

1. Die Allergie nicht das eigentliche Problem darstellt
2. Titanoxidpartikel die Epidermis nicht durchdringen können



<http://sonnenschutzmittel.net/>

Wichtig ist:

1. Unverträglichkeiten von metallischen Endoprothesenmaterialien können toxikologisch und immunologisch bedingt sein
2. Typ IV-Allergien auf Endoprothesenmetalle sind nicht selten
3. Die individuelle Bedeutung einer Sensibilisierung für die Erkrankung eines Patienten kann über Labordiagnostik nicht bewiesen werden.
→ d.h. nicht jede Sensibilisierung führt auch zu Beschwerden
4. Vorbeugende „Allergietests“ werden zukünftig einen zunehmenden Stellenwert einnehmen.
Der LTT ist als in vitro-Test hier dem Epikutantest vorzuziehen, weil beim LTT keine Sensibilisierungsgefahr besteht
5. Bei toxisch bedingten Metallunverträglichkeiten treten vor allem neurotoxische Beschwerden auf (Augen, Ohren, Nerven).
6. Der Nachweis erfolgt über die Vollblutanalyse



Es gibt aber bisher kein einheitliches Verständnis.....

..... ob und in welchen Abständen die Metalle (v.a. Kobalt) im Blut bestimmt werden sollten

d. Wie soll die Kontrolle der Metallionen durchgeführt werden:

- Häufigkeit: Zum Zeitpunkt der regulären Nachuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten, bei allen symptomatischen Patienten zusätzlich zwischen den regulären Nachuntersuchungen.

Aktuelle Konsensempfehlung der European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT), der European Hip Society (EHS), der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE)

..... ob ein präoperativer Ausschluss einer vorbestehenden Metallallergie dem Patienten empfohlen werden sollte

Wobei aber die Allergieanamnese immer erhoben werden soll



= Anforderungsschein Spezielle Immundiagnostik (Rückseite)

5. _____ 163,21
 135,23
 [201] Acrylat-Profil 1 E pro
 MMA, HEMA, TEGDMA, BISGMA Allergen
Analyse auch aus Heparinblut möglich, je Allergen 2 ml (native Allergene oder Medikamente bitte beilegen)

Schimmelpilze €
 [211] IgE-Schimmelpilze (6 Allergene) S 87,42
 [212] IgG-Schimmelpilze (6 Allergene) S 87,42
 [213] LTT-Schimmelpilze [24h] LT 156,19

TYP IV Allergie €
 [221] LTT-Medikamente [24h] LT
 zu testende Medikamente bitte beilegen

1. _____ 56,53
 2. _____ 89,75
 3. _____ 122,97
 4. _____ 156,19

[222] LTT-Salbegrundlagen [24h] LT 156,19
Zahnersatzmaterial
 [223] LTT-Dental-Check [24h] LT 156,19
 [224] LTT-Metalle [24h] LT 156,19
 [225] LTT-Kunststoffe [24h] LT 156,19
 [226] LTT-Goldlegierung [24h] LT 156,19
 [227] LTT-Amalgam [24h] LT 122,97
 [228] LTT-Keramik [24h] LT 156,19

[229] LTT-Nativmaterial [24h] LT
 zu testende Materialien bitte beilegen
 1. _____ 56,53
 2. _____ 89,75
 3. _____ 122,97
 4. _____ 156,19

6. _____ 268,11
 27,98 je Material
 [237] zuzügl. IL-2 und TNF-α

Endodontie €
 [241] LTT-Wurzelfüllmaterial [24h] LT 156,19
 [242] Mercaptane / Thioether [24h] H 79,27
 [243] RANTES [NEU] S 43,72
 [244] TNF-α Genotyp (G-308A) ! E 99,09

Titanunverträglichkeit €
 [251] Titanstimulationstest [24h] H 55,96
 [252] IL-1/IL-1RN/TNF-α-Genotyp ! E 129,44
 [253] LTT-Titan [24h] LT 89,75

Endoprothesen-Unverträglichkeit €
 [261] LTT-Endoprothetik [NEU] [24h] LT 156,19
 [262] MEA-Endoprothetik (Al, Co, Cr, Mo, Nb, Ni, Ti, V, Zr) E 52,46
 [263] Kobalt, Chrom E 47,80

Metalltoxikologie [NEU]
 vor Ausleitung
 nach Ausleitung mit:
 [271] MEA Toxische Metalle U 107,25
 Ag, Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, E 104,92
 Ce, Co, Cr, Cu, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Pd, Pt, Sb, Sn, Ti, Tl, V, Zn, Zr
 [272] MEA Legierungsmetalle Sp 104,92
 Ag, Al, Au, Ba, Cd, Ce, Co, U 107,25
 Cr, Cu, Ga, Hg, In, Ir, Mn, Mo, Ni, Pd, Pt, Sb, Sn, Ti, V, Zn, Zr E 104,92
 [273] Einzelelemente Sp je nach Element
 bitte Elemente angeben: z.B. Gold U
 E

Autoimmundiagnostik/Autoantikörper €

HLA-DNA-Typisierung

Anti-Phospholipid-Syndrom
 [301] ACLA (Cardiolipine) IgG/IgM S 52,46
 [302] β2-Glykoprotein-1 IgG/IgM/IgA S 78,69
 [303] Phospholipide (ACLA, β2 GPI, LA) S, C 214,49
 [304] ANA S *34,39
 [305] HLA-DR4/DR7 ! E 125,00
Vaskulitiden
 [306] ANCA S *16,90
 [307] Glomeruläre Basalmembran S 26,23
 [308] ANA S *34,39
 [309] HLA-DR (M. Wegener DR9/ Goodpasture-Syndrom DR2) ! E 125,00

Diabetes mellitus Typ 1
 [310] Inselzellen-AAK S *16,90
 [311] Insulin-AAK S 26,23
 [312] GAD-AAK S 26,23
 [313] A-2-AAK S 26,23
 [314] HLA-DQB1*02/*03/*06 ! E 125,00

Nervensystemerkrankungen
 [315] Onkoneurale Antigene-Suchtest S *16,90
 [316] Onkoneurale Antigen-Differenzierung (Hu, Yo, Ri, Amphiphysin, CV2/CRMP5, Ma2/Ta) S 78,69

[317] MAG (Myelin-assoz. Glykoprot.) S 16,90
 [318] GAD (Glutamatdecarboxylase) S 26,23
 [319] Ganglioside S 78,68
 [320] Acetylcholinrezeptor (MG) S 26,23
 [321] Skelettmuskel S *16,90
 [322] Aquaporin 4 (Neuromyelitis optica) S *16,90
 [323] NMDA-Rez. (Enzephalitis) S 16,90
 [324] Kaliumkanäle (limb. Enzephalitis, Neuromyotonie) S 33,22
 [325] HLA-DRB1*15:01 (Multiple Sklerose) ! E 125,00
 [326] Myasthenia gravis DR3 ! E 125,00

Magen-/Darmerkrankungen
 [327] Parietalzellen S 16,90
 [328] Intrinsic-Faktor S 26,23
 [329] ASCA + Azinuszellen S 78,96

HLA-Assozi
 [343] AGS (late on Salzverlustfo
 [344] Alopecia are
 [345] Mb. Behcet I
 [346] Narkolepsie I
 [347] Psoriasis vul
 [348] Psoriasis art
 [349] Sarkoidose E
 [350] HLA einträge

Pharmako-/Toxi
Phase I-Ent
 [361] CYP1A1
 [362] CYP1A2
 [363] CYP2D6
 [364] Andere:

bitte Enzym
Phase II-En
 [365] GST M1/T1/
 [366] NAT2

Pharmakotoxizi
 [371] Methotrexat-I
 [372] Thiopurin-To
 [373] IL-28B-Gen
 [374] 5-FU-Toxizität
 [375] Tamoxifen-Wir
 [376] Abacavir-Hy
 HLA-B*57:01
 [377] Simvastatin-Tc

Neuroendokrine
 [387] COMT Gen

