



# Allergische reacties op prothesen en implantaten

N.P.J. de Graaf<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>

De prevalentie van een allergie voor nikkel, chroom of kobalt varieert in de Europese bevolking van 11,9 tot 25,2% voor nikkel, 1,7 tot 9,5% voor chroom en 4,8 tot 13,6% voor kobalt. [1] Ondanks deze hoge percentages van contactallergieën voor onedele metalen worden allergische reacties voor prothesen en implantaten die deze onedele metalen bevatten relatief weinig beschreven. In de literatuur varieert de incidentie van klinisch relevante allergieën voor orthopedische metalen prothesen tussen 0,1–10,4%. [2,3] Het is niet ongewoon dat een allergie door orthopeden niet wordt herkend en wordt behandeld met een revisiechirurgie zonder dat contactallergisch onderzoek heeft plaatsgevonden. Dit zorgt mede voor een onderrapportage van het probleem. Door de verouderende populatie is de verwachting dat het gebruik van tandheelkundige, orthopedische, gynaecologische, keel-neus-oorheelkundige prothesen en implantaten, maar ook endovasculaire implantaten zoals cardiologische stents, hartkleppen en pacemakers zal toenemen. Daarmee groeit ook het belang van de relatie tussen allergische reacties voor geïmplanteerde materialen en postoperatieve klachten.

De meerderheid van de hierboven beschreven prothesen en implantaten zijn gemaakt van metaallegeringen. [4,5] Orthopedische endoprothesen worden meestal gemaakt van staal (roestvrij staal of kobalt-chroomlegeringen), vitallium, titanium of oxinium. De kom is van polyetheen of keramiek. Als osteosynthesemateriaal wordt vaak roestvrij staal of titanium gebruikt. De prothesen kunnen worden vastgezet met 'botcement' dat uit polymethacrylaat kunststoffen bestaat. Metalen die gebruikt worden in tandheelkundige restauraties zijn amalgaam (een legering van kwik met tin, zilver, zink of koper), goud, chroom, roestvrij staal, palladium, kobalt en zirkonium. Tandheelkundige implantaten zijn voornamelijk van titanium gemaakt. Endovasculaire implantaten worden vaak gemaakt van roestvrij staal, een nikkel-titanium- of een goudlegering of van puur titanium. Alle bestanddelen van prothesen en implantaten en eventueel ingebrachte antibiotica kunnen een type IV-allergie veroorzaken. Een overgevoeligheid voor geïmplanteerde materialen presenteert zich doorgaans als lokale onverklaarbare pijnklachten, dermatitis ter hoogte van het implantaat (variabel beeld met erytheem, papels, vesicels, squamae en bullae) of, bij endovasculaire prothesen, met een restenose. Dit kan gepaard gaan met lokale zwelling, jeuk, gegeneraliseerd eczeem of steriele loslating van het implantaat. [3,4,6-8] Deze klachten ontstaan vaak in de eerste weken tot een jaar na plaatsing van de prothese en worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de onedele metalen met een hoog allergologisch potentieel (nikkel, chroom en kobalt). Zeldzamer zijn reacties op andere bestanddelen van implantaten en prothesen zoals kunststoffen, eugenol, coatings, lijmen en botcement.

Voor de differentiële diagnose kan men denken aan aseptische osteolyse, prothese- of implantaatbreuk, trauma, bacteriële infectie, impingement en spierschade. [9] Radiologisch onderzoek (botscan) en bloedonderzoek naar infectieparameters kan voorafgaande aan contactallergisch onderzoek uitkomst bieden. Bij een reactie op geïmplanteerde materialen kan onderscheid gemaakt worden tussen verschillende immunologische manifestaties. Corrosie, wrijving en slijtage van het geïmplanteerde materiaal resulteert in het vrijkomen van metaalionen en deeltjes van biomaterialen waartegen een granulomateuze vreemdlichaamreactie kan ontstaan. TNF- $\alpha$ - en IL-6-gemedieerde osteolyse kan vervolgens leiden tot loslating van het implantaat. [10] Een type IV-reactie tegen vrijgekomen deeltjes en metaalionen kenmerkt zich door een cytokine-gemedieerde lokale inflammatie van allergeenspecifieke *effector memory* T-cellen. Deze *effector memory* T-cellen kunnen cytokines van het Th1-profiel (met name IFN- $\gamma$  en IL-2), het Th2-profiel (met name IL-4, IL-5 en IL-13) of het Th17 (met name IL-17) secretieren. Deze inflammatoire cytokines kunnen lokale en systemische cellulaire responsen veroorzaken die leiden tot osteolyse, loslating van het implantaat of dermatitis. [11,12] Postoperatieve klachten direct na implantatie ontstaan wijzen vaak op een vreemdlichaamreactie of een mechanische oorzaak. Bij klachten die pas na weken tot maanden ontstaan moet ook aan een type IV-allergie worden gedacht. Histopathologisch onderzoek van periprostetisch weefsel toont bij een vreemdlichaamreactie een granulomateuze reactie met metaalbevattende macrofagen (macrofagen, monocytten, reuscellen). [13] Bij een overgevoeligheidsreactie tegen implantaatmateriaal wordt er een lymfohistiocytair

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

perivasculair ontstekingsinfiltraat, soms met bijmenging van eosinofielen, plasmacellen en extracellulaire metaalafzettingen gezien. [14] Biopsie is echter zodanig invasief dat het weinig plaatsvindt. Om deze reden wordt bij verdenking op een type IV-allergische reactie laagdrempelig contactallergologisch onderzoek verricht.

Voorafgaande aan contactallergisch onderzoek is het van belang alle informatie betreffende de samenstelling van geïmplanteerde materialen op te vragen. De praktijk leert dat bij het ontbreken van deze informatie een uitspraak over de klinische relevantie van de testen lang op zich laat wachten. Contactallergisch onderzoek bestaat hoofdzakelijk uit het testen van klinisch relevante metalen (tabel 1) en indien van toepassing, met bestanddelen van ingebrachte kunststoffen en geneesmiddelen. Ook is het van belang te weten of er technische alternatieven zijn, zoals zirkonium, aluminium, oxinium of keramiek; deze dienen ook getest te worden. Bij het aantonen van relevante allergenen dient gestreefd te worden naar symptomatische behandeling. Bij onvoldoende werking hiervan kan verwijdering of revisie van de prothese of het implantaat worden overwogen.

Tabel 1. Te testen metalen bij een verdenking voor implantaatallergie.

| Metaal    | Testzout                     | Concentratie | Vehicel |
|-----------|------------------------------|--------------|---------|
| Nikkel    | Nikkelsulfaat                | 2,5 %        | AQU     |
| Nikkel    | Nikkelsulfaat                | 5,0 %        | PET     |
| Kobalt    | Kobaltchloride               | 2,0 %        | AQU     |
| Kobalt    | Kobaltchloride               | 1,0 %        | PET     |
| Chroom    | Kaliumdichromaat             | 0,5 %        | PET     |
| Chroom    | Kaliumdichromaat             | 0,5 %        | AQU     |
| Palladium | Natrium tetrachloropalladaat | 3,0 %        | AQU     |
| Koper     | Kopersulfaat                 | 2,5 %        | AQU     |
| Molybdeen | Ammoniummolybdaat            | 1,0 %        | AQU     |
| Platina   | Platinachloride              | 2,0 %        | AQU     |
| Vanadium  | Ammoniumvanadaat             | 1,0 %        | AQU     |
| Mangaan   | Kalium permanganaat          | 1,0 %        | AQU     |
| Mangaan   | Mangaanchloride              | 2,0 %        | AQU     |
| Aluminium | Aluminiumchloride            | 2,0 %        | AQU     |
| Titanium  | Titanium oxalaat decahydraat | 5,0 %        | PET     |
| Ijzer     | Ferrichloride                | 2,0 %        | AQU     |
| Ijzer     | Ferrochloride                | 2,0 %        | AQU     |
| Tantalum  | Tantalum pentachloride       | 1,0 %        | PET     |
| Wolfram   | Wolfram                      | 5,0 %        | PET     |
| Boor      | Natriumtetraboraat           | 3,0 %        | AQU     |

AQU: water; PET: vaseline

Er bestaat nog geen consensus of patiënten met een preoperatief contactallergie voor één of meerdere metalen aanwezig in het geïmplanteerde materiaal een groter risico lopen op het ontwikkelen van postoperatieve klachten. Enkele studies concluderen dat er bij deze patiënten geen verhoogd risico is op postoperatieve klachten. [15,16] Anderzijds beschrijven enkele casereports zwelling, pijn en lokale dermatitis bij patiënten met een preoperatief aangetoonde allergie voor een geïmplanteerd metaal. [17,18] Tot op heden zijn er echter geen studies van goede methodologische kwaliteit en *sample-size* die de praktijk om preoperatief te testen én alternatieve materialen te plaatsen ondersteunt. Contactallergisch onderzoek in een

preoperatieve fase wordt daarom niet als zinvol geacht. [19,20] Desondanks bestaat er bij orthopeden de tendens - wegens ethische en patiëntgeïnduceerde redenen - om bij patiënten met een contactallergie voor metalen snel te kiezen voor een implantaat vrij van het desbetreffende allergeen. Om dezelfde reden worden patiënten ook verwezen voor preoperatief contactallergisch onderzoek. In deze situatie dient per patiënt de meerwaarde van het onderzoek te worden afgewogen. Daarbij is het van belang rekening te houden met de mogelijkheid dat plakproeven kunnen leiden tot sensibilisatie. Bovendien dient de patiënt geïnformeerd te worden over de beperkte waarde van het preoperatieve onderzoek. Het wordt om deze reden ook 'profetisch testen' genoemd.

Het gebruik van contactallergisch onderzoek in de postoperatieve fase is ook niet zonder discussie. Plakproeven zijn gevalideerd voor de diagnostiek van allergische huidafwijkingen zoals allergisch contactdermatitis, maar hun diagnostisch vermogen bij systemische sensibilisatie is onbekend. In-vitrotesten die mogelijk een alternatief kunnen bieden voor plakproeven of die een toegevoegde waarde kunnen hebben in de diagnostische work-up zijn beschreven. De hoge kosten en noodzaak van gekwalificeerde laboratoria maken ze echter inefficiënt voor grootschalige toepassing. Plakproeven worden daarom nog steeds beschouwd als de 'gouden standaard' bij type IV-overgevoeligheidsreacties. Histopathologisch onderzoek kan een type IV-reactie aantonen maar is vaak invasief en geeft geen informatie over de betrokken allergenen. Samenvattend zijn postoperatieve onverklaarbare pijn en een lokale eczematuze reactie ter hoogte van de huidgebieden waaronder een implantaat of prothese is ingebracht een indicatie om een allergische reactie te overwegen en contactallergisch onderzoek uit te voeren. Hiermee kan invasieve diagnostiek worden voorkomen en revisiemateriaal worden gekozen waarvoor geen allergie aangetoond werd. Het uitvoeren van preoperatieve testen wordt niet zinvol geacht.

## LITERATUUR

1. Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Fernandez-Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. *Contact Derm* 2012;67:9-19.
2. Atanaskova Mesinkovska N, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W, et al. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol* 2012;148:687-93.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

## TREFWOORDEN

metaalallergie – contactdermatitis – type IV-allergie – prothesen – implantaten

## CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: [t.rustemeyer@vumc.nl](mailto:t.rustemeyer@vumc.nl)