

# Implantátumok és szenzibilizáció

## Implants and hypersensitivity

TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szervezetbe terápiás céllal behelyezett és a hiányzó funkciók pótlását szolgáló implantátumok alkalmazása az utóbbi években vált rutin beavatkozássá. Az elmúlt évtizedek során komoly szakmai kihívást a folyamatosan változó metodikák követése mellett a beültetett anyagok (környezeti allergének) kiváltotta allergiás reakciók adták. Az allergiás reakciókat a bőr és a szisztémás reakciók mellett az implantátum körüli szövetben megjelenő immunreakciók igazolják. A szenzibilizáció legnagyobb veszélye, hogy ezen reakciók kapcsán az implantátumok elégtelensége is megjósolható. A klinikai tünetek megjelenéséhez vezető túlérzékenységi reakciók kialakulása és a már meglévő szenzibilizációk reexpozíciójának lehetősége prognosztizálható, és *in vivo* tesztekkel, elsősorban a feltételezett allergén epicutan tesztelésével bizonyítható.

A közlemény az implantátumok (cardialis, fogászati-szájsebészeti és ortopédiai) összetevőinek szenzibilizáló hatását, a jellemző klinikai tüneteket és következményeket, valamint a preventív diagnosztika lehetőségeit és érdemeit részletezi.

**Kulcsszavak:**  
implantátumok - túlérzékenységi reakciók - epicutan próbák

### SUMMARY

Applying inserted implants (serving missing functions) to the organism for therapeutic reasons, has become a routine intervention in the last decades. During the past decades, apart from the continuously changing methods, the allergic reactions provoked by inserted devices as environmental allergens have given rise to serious professional challenge.

The allergic mechanisms can be verified by cutaneous and systemic clinical reactions and peri-implant inflammation.

The development of hypersensitive reactions and the possibility of the preexisting allergic re-exposure leading to clinical symptoms, can be predicted and proved by *in vivo* tests, first of all by the patch test of the supposed contact allergens.

The article elaborates on the hypersensitivity effect of the important component the specific clinical symptoms, and their consequences as well as possibilities and merits of preventive diagnostics.

**Key words:**  
implants - hypersensitivity reactions - patch tests

Az implantátumok alkalmazása az utóbbi évtizedekben vált rutin beavatkozássá. A szervezetbe terápiás céllal elhelyezett, a hiányzó funkciók pótlását szolgáló környezeti anyagok az egyes szakterületek művelőinek (a különböző metodikák, technikák követésén túl) igen nagy szakmai feladatot adott az allergiás reakciók bőr- és szisztémás reakcióinak teljes tárházát felölelő váratlan mellékhatásával (6, 10, 24, 109).

A szervezetbe beépített implantátum hatására a biokompatibilitás, ill. felületi biokompatibilitás eredményeként a környező szövetekben ún. *határfelületi* kölcsönhatások várhatók. A határfelületi kölcsönhatások kifejlődhetnek előzetes szenzibilizáció nélkül, ill. helyileg kialakult immunreakciókkal. A jelenlegi ismeretek szerint a kardiológiai,

fogászati és ortopédiai beavatkozások implantátumait I. generációs inert, ún. *észrevehetetlen* bioanyagként értékelik (52).

A kölcsönhatások eredménye lehet a már meglévő szenzibilizáció reexpozíciója (provokációja) vagy a beültetett implantátum anyagaival újonnan provokált szenzibilizáció kialakulása. Az alkalmazott implantátum anyagaira ismerten szenzibilizált beteg az implantáció során reexpozíciót él meg, ennek megfelelően tünetei 24 órán belül, de legkésőbb a 7-10. napig jelentkeznek. Az implantátumbehelyezés után az allergia kialakulása hosszabb időt vesz igénybe, minimálisan 12-16 nap, de kifejlődéséig évek is eltelhetnek.

A szenzibilizációt elsősorban a fém implantátum korróziós lebomlásából adódó szolubilis és particularis fém,

Levelező szerző:

temesvari.erszabet@med.semmelweis-univ.hu

fém-haptén komplexuma indíthatja el, mely az estek többségében ún. késői szenzibilizációs választ provokál (105), de a korai kutatások alapján azonnali válaszreakciókat (IgA, IgE, IgG) is kiválthat (37, 38, 49, 65, 113, 117, 118, 119). A klinikai tünetek a klasszikus allergiás reakcióktól eltérőek is lehetnek, megjelenésük az implantátum körüli szervenként változó (pl. az implantátum körüli szövetválasz osteolysisét is lokális szenzibilizációs reakcióként értékelik) (101, 102, 103, 104). A kialakult immunfolyamat alkalmanként immuntoleranciát is eredményezhet. Az elmúlt 20-30 évben elsősorban az ortopédiai, szájsebészeti és kardiális implantátumok szenzibilizáló hatását találjuk meg a szakirodalomban.

**Kardiológiában alkalmazott** kardiális stent – elsősorban a fém összetevők – kiváltotta szenzibilizációs hatás – endovascularis, intracardialis és intracoronaris – hízósejt aktivációval elsőként restenosis provokál (1, 72). A szenzibilizáció klinikai vizsgálatokkal nem minden esetben bizonyítható, de a restenosis, ill. a társult klinikai tünetek esetén (kardiális és bőrreakciók) elsődleges oki tényezőként felmerül. Az irodalmi összefoglalások nikkkel, titán, kobalt, króm, molibdén és arany túlérzékenység igazolásáról is beszámolnak (6, 22, 92, 93).

Az coronaria stentek rozsdamentes acél ötvözetéinél (nikkel, króm és molibdén tartalommal) elsősorban a nikkel szenzibilizáció etiológiai szerepét vetették fel a restenosis kialakulásában (46, 55). Szenzibilizáció bizonyítékként értékelték az aranyra túlérzékeny betegeken tapasztalt adatokat, melyek szerint e betegeken az arany borítású stentek háromszoros restenosis kockázatát figyelték meg (92).

A klinikai tünetek között a kardiális panaszok azonnal, ill. 2-3 napos latencia után is felléphetnek, amit a leíróról ún. *Kounis* szindrómaként neveztek el (1, 56).

A szenzibilizációt jelző bőrtüneteket elsősorban szisztémás dermatitis, prurigo jellemzi, kiegészülve a késői típusú allergiás bőrreakciókkal (helyi éles határú, majd generalizálódó dermatitis). Viszonylag könnyebb a diagnózis fém pacemaker feletti kontakt dermatitis esetében, mert típusos éles határú ekzemas tünet látható, melynek szóródása további napokat vesz igénybe (20, 43).

A szakma a fémstentek kiváltotta helyi és szisztémás tüneteket a hiperszenzitív reakciók mellett (1, 6) a gyakorlatban többnyire az irritáció provokálta tünetegyüttesként értékeli. A feltételezések szerint az irritatív hatás az érgalmasságát befolyásolva, a nemkívánt szűkületet néhány hónap múlva eredményezheti. Allergológiai tesztekkel követett, nagyobb beteganyagban végzett utánkövetések az említett patológiai változások hátterében a tesztek pozitívításával bizonyított szenzibilizációt igazoltak (43). Allergiás reakciót a fémstentek gyógyszer összetevőivel is megfigyeltek (15).

#### **Fogászati pótlások, implantátumok szenzibilizációs hatása**

Fogászati implantátumokat több, mint 2000 éve alkalmaznak, az első archeológiai adatok mandibulában kagylódarab beültetéséről számolnak be. A fogászati pótlások

ban az 1800-as évektől arany, nikkkel, majd platina jelent meg. A XX. sz.-ban vezető szerepet kapott a viszonylag alacsony költségű, jól megmunkálható nikkkel, króm, kobalt, a század második felétől a palládium, titán és a platina alkalmazása vált általánossá (120). Fogászati fémek szenzibilizációs hatásáról saját tapasztalataink alapján hazai vonatkozásban már 1980-as és 1990-es években is beszámoltunk (45, 94, 95, 96, 97, 98).

A szájnyálkahártya hasonlóan a bőrfelületekhez, számos irritáló, allergizáló expozíciót kénytelen elviselni. Az expozíciók során a kontakt szenzibilizáció kialakulására is lehetőség nyílik. Az allergizáló hatás e régióban elsősorban a mucosat érintő kontakt expozíció eredménye, és ez a kontakt szenzibilizáció mechanizmusával érvényesül. Klinikai tünetként elsősorban helyi reakciók (pl. stomatitis, gingivitis, cheilitis, orális lichenoid reakció, ulceráció, hólyagos kórképek) várhatók, de ritkán kontakt urticaria, lingua geographica, esetleg égő nyelv szindróma is felléphet (51, 53, 60, 82, 89). A szenzibilizáció tünetei kibővíülhetnek generalizált urticaria, oedema kialakulásával és prurituszal is (16).

Az allergén expozíciók sajátossága miatt a szenzibilizáció a beavatkozást végző személyzetben is megjelenhet (pl. kontakt urticaria, conjunctivitis, asthma, paronychia, pulpitis, kéz kontakt dermatitis, palmoplantaris pustulosis) (97, 98, 31).

A szájnyálkahártyán észlelt tünetek esetében az irritatív reakciók lehetősége is felmerülhet. A klinikai megjelenés az etiológiai háttér differenciálására nem elegendő, a biztos diagnózist a feltételezett allergénnel végzett epicutan bőrteszt adhatja.

A fogpótlás technikai fejlődése, valamint az alkalmazott metodikákban allergénként is megjelenő anyagok számának évről évre megfigyelt bővülése miatt a betegek vizsgálatára alkalmazott tesztsorok az elmúlt évtizedek során folyamatosan változtak. Jelenleg a feltételezett szenzibilizáció vizsgálatában az ismert fém allergének mellett akrilátok (monofunkciós akrilátok, polifunkciós akrilátok, akrilát és metakrilát pre-polimerek), aktiválók és gátlók, epoxiakrilátok, epoxigyanták, UV abszorbeálók, lenyomat anyagok, fertőtlenítők, illatanyagok és gumikemikáliák is tesztelésre kerülnek (97, 98).

A szövetekbe behelyezett implantátum sajátos belső elektrolit környezetbe jut, ahol fém összetevői korrodálódnak. A korróziót a hő-, pH változások eredményezik, melynek következményeként fémionok szabadulnak fel, és a kialakult fém-protein komplexek válnak allergénné (26, 28, 70). A fém particulumok részben az intercellularis – makrofágokat tartalmazó – közegben maradnak, részben bejutnak a keringésbe. A fém particulumok megjelenése az implantátum körüli szövetekben nem csak az elektrokémiai korrózió eredményeként értékelhető, megjelenésükhöz a fizikai használat is hozzájárul. A fizikai hatás már az implantátum behelyezésekor is érvényesül, de az eltávolítás során átélt mechanikai hatásnak is következménye lehet. A korróziós termékek jelentősen befolyásolják a biokompatibilitást, így a protézisek/implantátumok hosszú távú stabilitását is (26, 48, 69, 70).

Első közlés fogászati fém expozíció kiváltotta szisztémás allergiás tünetekről 1966-ban *Froussereau J.* króm-, nikkel ötvözet provokálta generalizált dermatitis tünete volt (29). A fogászati implantátumok összetevőiből szenzibilizációt nikkel, kobalt, réz, palládium, titán, ritkábban alumínium, arany, platina fémekkel közöltek (6, 24, 41, 74, 75, 76, 92, 110). Fogászati beteganyag követéses vizsgálataiban jelenleg (az általános populációban világszerte egyébként is vezető) nikkelallergia áll az első helyen. A szenzibilizációt provokáló nikkel azonosítását nehezíti, hogy az ötvözetek neve nem minden esetben tükrözi az összetevőt. A nikkeltartalom pl. vitallium, titanium, niti-  
nol, oxinium, rozsdamentes acél, orvosi fém stb. megjelölés mellett nem egyértelmű (6). A fém szenzibilizáció szempontjából az implantátum összetevőit tekintve jelentősége van a palládium, platina és az arany ötvözeteknek is (2, 16, 28, 66). Nagy beteganyagban végzett felmérések szerint szájszészeti implantált beteganyagban a rendkívül ritkának vélt titán szenzibilizáció is megközelíti a 0,6%-ot (51, 91).

### **Ortopédiai implantátumok szenzibilizáló hatása**

Ortopédiai implantátumok alkalmazása az asepsis, az anesztezia és a képpalkotó vizsgálatok fejlődését követően vált lehetővé (5). Rutinszerű beavatkozásként a XX. század második felétől datálódik (18, 63).

Az 1960-as, 1970-es években használt teljes csípő fémprotézisek kobalt, króm ötvözetekből készültek. A tapasztalt mellékhatások (diszlokáció, infekciók, mechanikai hibák, pseudotumor, *n. ischiadicus* sérülés, fémallergia stb.), úgy a csípő-, mint a térdprotézisek eseteiben viszonylag hamar ismertté váltak és közlésre kerültek (47, 83, 101, 102, 103, 110, 111). A nem kívánt mellékhatások (elsősorban a protézisek lazulása) okaként feltételezett kobalt és króm kioldódást a vér-, a haj- és vizeletvizsgálatok bizonyították (8, 17). Az 1960-as és '70-es években a fém-fém teljes csípőprotéziseket fém-polyetilén protézisek váltották. Az elmúlt években a második generációs fém-fém csípőprotézisek váltak népszerűvé, sajnálatos módon ezen új fémötvözetek kapcsán ismét követhetővé vált az implantátumból eredő fémkibocsátás és a következményes szenzibilizáció lehetősége (36, 37, 38, 39, 106).

Az ok-okozati összefüggésben nehezen dönthető el, hogy a fém szenzibilizáció okozza-e az implantátumok elégtelenségét vagy az implantátum elégtelenség vezet a fém szenzibilizáció kialakulásához. A mellékhatások – elsősorban osteolysis – kapcsán végzett allergológiai vizsgálatok minden megjelenési variációban a fémszenzibilizáció lehetőségét vetették fel, melyet felméréseként 5-23%-os gyakorisággal (64, 68) igazoltak. A közlemények a szenzibilizáló fémek közül elsősorban a nikkel és a kobalt, valamint a titán és a palládium szenzibilizáció lehetőségével számoltak (68).

Fém-fém csípőprotézisek eseteiben az aseptikus lazulás, elégtelenség vagy technikai kudarc miatt reoperációra került betegnél végzett szövettani vizsgálat a periprostheticus szövetben metallosist, valamint a fémtörmelékek körül extenzív lymphocytá és plazmasejt infiltrációt igazolt (54).

A szenzibilizáció kialakulásának alapja itt is az implantátum fém komponenseinek korróziója, melyet a szignifikánsan megnövekedett szérumban lévő fémion szintek is bizonyítanak (62, 101, 102). A fémionok a periprostheticus szövetek mellett megtalálhatók a májban, lépben, nyirokcsomókban és a vizeletben is (12, 13, 21, 48, 112). Megjegyzendő azonban, a fémionok kioldódása, valamint a plazma és vizelet fémion koncentráció növekedése az implantációt követő hónapokban szenzibilizáció nélkül is megfigyelhető (9, 18, 44, 102).

A szenzibilizációt bizonyító látható allergiás bőrreakciók elsősorban késői, azaz IV típusúak. A periimplantátumban követhető összetettebb reakciókban *Hallarb és Thomas* Th1 dominanciát talált (39, 99). Betegeiknél az IFN $\gamma$  és az IL6 szint emelkedését, valamint az IL17 csökkenését figyelték meg. A fém implantátum körüli szövetben megemelkedett az immunsejt markerek (CD3 $\beta$  T lymphocyták, CD4 $\beta$  sejtek, CD11 c $\beta$  makrofágok/dendritikus sejtek), valamint a humán leukocytá antigén DR expressziója is (12, 13). Kobalt és nikkel szenzibilizált betegeknél a gyulladásos reakciók kialakulásában felmerült a Toll-like receptor 4 (TLR4) patológiás szerepe (44).

Az implantátum beültetést hónapokkal vagy évekkel követő, késői típusú túlérzékenységi reakció mechanizmusa jelenleg még nem teljesen feltérképezett (19). Az ízületi implantátum kiváltotta szenzibilizáció kialakulása (csont-fém, fém-fém kapcsolatban) az abrazív terhelés után megjelenő fém particulumokon alapul, melynek következményeként a fémionok és -szemcsék idegentest reakciót, majd csont resorpciót provokálnak (104). A fémkorrózióból származó fémionok környezetében cseppszerű zárványokkal makrofágok, endothel sejtek, Th1 lymphocyták megjelenése várható. A makrofágok a túl nagy particulumok hatására (cseppszerű zárványok kialakulásával) idegentest óriássejteket képeznek. Az emelkedett IL1, IL6 és TNF- $\alpha$  osteoclast indukciója osteolysist és angiogenezist eredményez, mely az implantátum lazulásához vezet (19).

A helyi inflammatorikus reakció eredményeként az osteoclast prekurzorok alumínium és titán fémeken érlelődni és proliferálódni képesek, így a fémionok felszabadulását és ezzel a fém lebontását okozzák. A továbbiakban a titánon és alumíniumon osteoclastokká differenciálódhatnak. Az érett sejtek közvetlenül korrodálhatják a fémfelszínt, melyből fémionokat vehetnek fel. A lezajlott folyamatok eredményezte osteolysis a fémallergia másodlagos megjelenéseként értékelhető (13, 14).

A patológiai történések klinikai tüneteit elsősorban a helyi fájdalom (50%) és osteolysis (25%) adja.

A specifikus immunválasz Th1 dominált gyulladásos reakció, mely a késői típusú immunválasz helyi dermatitises reakcióin túl szisztémás bőrtünetekkel is társulhat (104). Generalizált bőrtüneteket figyeltek meg a minimális nikkel kioldást mutató polyurethan intravénás katéter után is, bizonyítva, hogy az igen alacsony nikkel koncentráció is alkalmas immunválasz provokációjára (77).

Az irodalmi adatok szerint a műtétek során az expozícióba kerülő szenzibilizáló anyagok között a fémeken túl

más allergének is szerepelhetnek. A felhasznált *csontcement* összetevők allergizáló hatását a szakirodalom kiemelten kezeli. Az allergiás reakciókat feldolgozó szerzők ezzel az etiológiával magyarázzák a túlérzékenységi reakciók 25%-át (34, 35, 57, 80, 85, 100, 102). Ezen allergén csoportban a konzerváló szerek közül elsősorban a formaldehid (84), a cementben megtalálható vagy utólag hozzáadott antibiotikumok (pl. neomycin, gentamycin, tobramycin, clindamycin, erythromycin), valamint a felhasznált ragasztóanyagok (methylnmetacrylat, N-N-dimethyl-p-toluidin, benzoylperoxid) allergizáló hatása is figyelemre méltó (57, 84, 98, 103).

A *csípő implantátumokkal* kapcsolatos komplikációkat *rövid* vagy *hosszú* távú szövődeményként értékelik. *Rövid távon* diszlokáció, *n. ischiadicus* sérülés, valamint infekciók, *hosszú távon* mechanikai „kudarc”, pseudotumor megjelenés, fémallergia kialakulása várható. Az ízületi protézis lazaságára a séta közbeni fájdalom, a láb rotáció, röntgen eltérés és a periimplantációs szöveti biopsziával bizonyított fém vagy polyetilén idegen test reakció utal (11, 33).

Az ortopédiai műtétek közül a csípő- és a térdműtét a leggyakoribb (19, 47, 102, 103, 111). Irodalmi adatok alapján az Egyesült Államokban (19) 2009-ben több, mint egymillió beavatkozás történt, melynek költsége elérte a 17,5 milliárd dollárt. Becsléseik szerint 2030-ig 4,5 milliárd műtét 50 billió dollár értékben tervezett. Egy ilyen volumenű beavatkozás esetén mindenképpen szükségessé válik az implantátumok idejének maximalizációjára való törekvés, valamint egyidejűleg a műteti kudarcok lehetőségének minimalizálása. A kudarcok oka *Holt G.* és munkatársai szerint (42) az aseptikus osteolysis (75%), infekció (7%) visszatérő dyslocatio (6%), periprostheticus fractura (5%) és sebészi hiba (3%) lehet. Az aseptikus lazulás hátterében a szenzibilizáció lehetőségét közel 60%-ban feltételezik (3, 36, 73, 85, 86, 87, 110, 111).

#### **Diagnosztikus lehetőségek a szenzibilizáció bizonyítására.**

Az implantátumok összetevői kiváltotta szenzibilizáció vizsgálatára alkalmazott in vivo tesztek között a gyakorlatban az első helyen, „arany standardként” az *epicutan* próbák szerepelnek (19, 44, 105).

Az *intra-dermalis* tesztek rutinszerű alkalmazását a standardizáció hiánya, a halmozottan tapasztalt fals pozitív reakciók vétozták meg (40, 61, 116).

A rutin diagnosztikában kiegészítő adatokat adó in vitro metodikák közül a *lymphocita transzformációs teszt* (LTT) eredményei figyelemre méltók. Alkalmazásuk elsősorban ortopédiai közleményekben követhető. A teszt metodikai problémái között a standardizálás hiánya (változó koncentrációk használata), toxikus reakciók lehetősége (elsősorban fémek vizsgálatakor), T-sejt inaktivitás kiváltotta fals negatív eredmények és a költségigény említhető. Optimális eseteiben a tesztől 98%-os specificitás és 68%-os szenzitivitás várható, azaz a teszteredmények megfontolt felhasználása és értékelése javasolt (23, 25, 37, 38, 94, 115). A tesztek alkalmazását a szakirodalom elsősorban

asepticus osteolysis esetében tapasztalt magasabb kobalt és króm LTT pozitivitás alapján ajánlja (37, 73). A toxikus reakciók gyakorisága más in vitro tesztek értékelésénél is feltétlenül figyelembe veendő (67).

Az LTT teszt alkalmazását a gyakorlatban az in vivo epicutan próbák mellett kiegészítő vizsgálatként javasolják (18, 19, 44, 73, 84, 86, 104, 105), kiemelve, hogy a teszt diagnosztikai felhasználhatóságához a metodika validitási problémáinak megoldása elengedhetetlenül szükséges (44, 86, 87).

Az implantátum kiváltotta allergia vizsgálatában *arany standardként* az *epicutan próbák* a legalkalmasabbak. A teszt hatékonyságát a pontosan felvett anamnesztikus adatok, a lezajlott és az aktuálisan látható klinikai tünetek szakszerű értelmezése, valamint a fenti adatok alapján felállított megfelelő diagnózis tovább növeli (34, 102, 103).

Az *epicutan próbák* során a szenzibilizáltnak vélt beteg reexpozíciója történik. A kialakult szenzibilizáció bizonyításánál elsődleges feladat a provokáló allergén azonosítása. Ez azonban nem mindig könnyű feladat. Fém összetevők esetében meg kell fejteni az ötvözetek mimikriát, pl. rozsdamentes acél (13% nikkel, 17% króm-molibdén), nikkel-titán (78% nikkel), nitinol (55% nikkel és 45% titán), vitalium (kobalt, króm, molibdén) stb., valamint a cementösszetevőket, továbbá érdemes azonosítani a ragasztóanyagokat is.

A következő lépés a standard allergénekkel való provokáció. A teszt eredményességét a nemzetközileg elfogadott metodikai előírások pontos kivitelezése szavatolja. A teszt kivitelezése során az allergén 48 órás okklúziós felvitelét követően a 7. napig követjük a beteg bőrén megjelenő válaszreakciókat (98). A tesztelés során gyárilag előállított, standardizált allergének kerülnek felhasználásra (pl. fém összetevők: nikkel, kobalt, palládium, titán, arany, stb.). *Epicutan* próbák allergénjei között megtalálhatók az implantátum ragasztó anyagai, a beavatkozások során felhasznált műgyanták és cementösszetevők (pl. formaldehid, antibiotikumok) (35, 50, 57, 80, 98, 100, 102, 103). A teszteléshez alkalmazott *allergén sorok* az évek során változtak, a tesztanyagok számának bővülése természetesen csak követni tudja a műteti technikák fejlődésével kibővülő allergén választékot (4, 6, 7, 11, 19, 27, 30, 32, 79, 84, 85, 86, 87, 97, 98, 109).

A tesztelendő allergének sorát ajánlatos az egyébként is leggyakoribb környezeti kontakt allergénekkal elindítani (nikkel, króm, kobalt) (81, 88, 90, 107, 108) tekintettel arra, hogy ezzel szembeni kontakt szenzibilizáció a normál populáció közel 16-20%-ában már adott. *Schäffer* adatai szerint 2001-ben a normál populáció 13%-a nikkelre, 2%-a kobaltira és 1%-a krómra szenzibilizált (88).

Az *epicutan próbák* arany standardként történő megítélését igazolja a világszerte elfogadott metodika, a teszt allergének standardizált volta, a műteti beavatkozás előtti kivitelezhetőség, alacsony árköltség, több allergén tesztelési lehetőség, mely messze nincs arányban az ismétlődő műtét és rehabilitáció anyagi ráfordításával (18, 19, 34, 101, 102).



### Az epicutan tesztelés ideje

Az epicutan tesztelések kivitelezésében lényeges a tesztelés időpontjának meghatározása.

Nemzetközi konszenzus alapján a *műtét előtti tesztelés* a beteg fém szenzibilizációra utaló pozitív anamnézise alapján javasolt (86, 87). A tesztelés értékelése és véleményezése során a beteg felé hangsúlyozni kell azt a tényt, hogy az epicutan teszt vizsgálati eredménye csak jelenleg meglevő allergiát bizonyít, a jövőre nézve – azaz az esetleges később kialakuló szenzibilizációra – adatot nem ad (3).

*Műtét utáni tesztelés* elsősorban a statikus implantátum feletti (majd generalizálódó) dermatitis eseteiben indokolt, megfontolandó az implantátum lazulása, fájdalom, illetve e tünetekhez társult dermatitis eseteiben.

A műtétet követő ízületi panaszok infekzív és kapcsolódó allergiás reakciói során az ok és az okozat sorrendje nehezen felállítható és valószínűleg számos variációt mutat.

A *feltételezhető szenzibilizáció diagnózisához* konszenzus szerint (11, 18, 86, 87, 102, 103, 109) major és minor kritériumok szükségesek (1. táblázat). A major és minor kritériumok mellett a szenzibilizációra utaló ún. *egyéb tünetek* is megfogalmazásra kerültek, mint

- egyéb ekzémák, pl. mikrobás ekzémának nem minősíthető dermatitis,
- implantátumtól független provokáló faktor hiánya,
- aseptikus reakciók és bőrtünetek társulása (pl. urticaria),
- az implantáció sikertelensége (implantátum elégtelenség, lazulás, fájdalom),
- fémnyomok a protézis környezetében,
- steril pus, abscessus az implantátum körül, pseudocysták rtg tünete.

#### Major kritériumok

1. krónikus dermatitis, az implantációt követő hetekben, hónapokban,
2. dermatitis kiindulási helye az implantátum feletti bőrfelületen,
3. pozitív epicutan próba az implantátum anyagára (pl. fém)
4. teljes vagy gyors regresszió az implantátum eltávolítását követően
5. implantátum elégtelenség

#### Minor kritériumok

1. terápia rezisztens dermatitis
2. morfológiailag megfelelő bőrtünet (dermatitis: erythema, infiltráció papulák, vesiculák)
3. szisztémás dermatitis
4. típusos allergiás dermatitisnek megfelelő szövettani kép
5. pozitív in vitro teszt az implantátum fém összetevőre (pl. LTT)

#### 1. táblázat

Szenzibilizáció diagnózisa

A **bőrtünetek** az implantátum felett indulva elsősorban dermatitis jellegűek, de leírtak urticariát, sőt vasculitist is. Az oki kapcsolatot az implantátum eltávolítását követő teljes regresszió igazolja (10, 30, 32, 33, 114).

A „*tesztelni, nem tesztelni*” kérdés során felmerül a felesleges vizsgálatok lehetősége is, melyek kiküszöbölésére *Schalock* és *Thyssen* (85, 86) a vizsgálatot *kérő* részére is megfogalmazott egy ún. *tesztelési kért*, *tesztelésre beutaló adatlapot*, melyet „*relevans kérdések a sebésztől*” címmel látott el (2. táblázat). A kért adatok kitöltése az epicutan próbát végző és a tesztadatokat relevancia szerint értékelő orvosnak is nagy segítséget ad.

#### Mi alapján feltételezi, hogy betegek túlérzékenyek a beültetendő implantátum anyagára:

- krónikus dermatitis, mely hetekkel, hónapokkal az implantátum beültetése után jelentkezett,
- bőrelváltozás az implantátum felett,
- bőrelváltozás dermatitisre utal (erythema, induráció, papulák-vesiculák),
- szisztémás allergiás reakció,
- szövettannal alátámasztott allergiás kontakt dermatitis,
- pozitív epicutan teszt az implantátumban található fémmre,
- pozitív in vitro teszt fémekre LTT vizsgálattal,
- terápia rezisztens dermatitis,
- tünetmentessé válás az implantátum eltávolítása után,
- egyéb:

Meg van győződve arról, hogy az epicutan teszt eredményezte pozitív reakció (nikkelszulfát) beazonosított allergénje, az implantáció kiváltotta tünetet (pl. fájdalom) magyarázza és ennek eltávolítása a beteg tüneteit megszünteti:

IGEN NEM

Megjegyzés:

#### 2. táblázat

Tesztelés indikációja „*relevans kérdések a sebésztől*”

A „*tesztelés vagy nem tesztelés*” kérdésekor át kell gondolni, hogy a teszt elhagyásakor milyen kockázatok jelentkezhetnek.

Az implantátum allergia következményei között a beteg szempontjából a legfontosabb az implantátum élettartamának rövidülése, a műtét ismétlése és nem mellesleg a szenzibilizáció cutan szövődésének. A műtét ismétlése a beteg részéről újabb komplikációk lehetőségét is felveti (3, 73, 43, 44, 58, 59, 71, 85, 87, 110, 111).

A „*teszteljünk, vagy ne teszteljünk*” kérdésben a műtét előtti teszt tekintetében a szakirodalomban eltérő véleményekkel is találkozhatunk (3, 79), de a jelenlegi ér-

vényben levő konszenzus szerint fém szenzibilizáció gyanújakor a műtét előtti tesztelés elsősorban a kiválasztott protézis fém összetevőivel javasolt. Egyes sebészeti megfontolásokkal ellentétben (78) a fém szenzibilizáció típusos klinikai adataira történő rákérdezés *nem kerülhető el* (85, 86, 87, 101, 102, 111). Amennyiben a túlérzékenység lehetősége az implantáció után merül fel, az implantátum csere az elvégzett epicutan teszttel bizonyítottan nem szenzibilizáló fémeket tartalmazó implantátumok alkalmazásával javasolt (47, 102, 103).

## Megbeszélés

Környezeti allergének közül a XX. század második felétől egyre inkább a fémallergének váltak a leggyakoribbá. Az utóbbi évtized irodalmi adatai szerint a populáció nikkel szenzibilizációja elérte nőknél a 13-17%-ot, férfiaknál a 3%-ot, a kobalt és króm szenzibilizáció az 1-3%-ot (88, 106). Saját vizsgálati adatainkat tekintve az intézetünk Allergológiai Laboratóriumában tesztelt bőrbetegek között a nikkel szenzibilizáció 19%, a króm 4,6% és a kobalt 6,9%. Ezen fémek szenzibilizációs összessége 29,5%, ami egyértelműen minden 3. tesztelésre került bőrbeteg fémérzékenységét bizonyítja. Az elmúlt években bevezetett európai fémkioldást szabályzó direktívák a fiatal korosztály szenzibilizációs gyakoriságát már tényszerűen csökkentik (pl. nikkelre) (90, 107, 108), de ezek a direktívák a jelenleg műtetre kerülő idősebb korosztályt már nem érintik. Nem közömbös adat az sem, hogy e direktívák vonatkozásait az Európán túli – implantátumot előállító – országok nem követik.

A fém expozíciók, de elsősorban a reexpozíciók lehetőségét az elmúlt évtizedekben bevezetett implantátumok fém (és egyéb allergének) összetevői is növelték. A beavatkozások során azonban újabb szenzibilizációk is keletkezhetnek.

A szenzibilizáció leggyakrabban kontakt dermatitis-ként jelentkezik, azaz erythema, papula, vesiculák, később a krónikus formában infiltráció, lichenifikáció, rhagasok lépnek fel, de megjelenhet pruritus és urticaria is. A típusos bőrtünetek elsősorban az implantátum felett várhatók, de később generalizálódás is megfigyelhető. A helyileg fellépő bőrtünetek a statikus implantátumokra jellemzők, pl. lapok, szegkek, csavarok, endovascularis készítmények (pl. stentek, abdominalis aorta aneurisma endograftok, foramen ovale zárók) pacemakerok, csontprotézisek. A szenzibilizációs háttérre utaló, típusos allergiás tünetek az implantátum eltávolításával visszafejlődnek. A nem kívánatos késői túlérzékenységi reakciók fém implantátum behelyezését követően a korábban negatív anamnézisű egyéneknél is kialakulhatnak.

A fenti mellékhatások súlyosságának értelmezéséhez az implantációra váró betegek száma nyújt segítséget: 2015. 04. 27-én hazánkban a várólisták szerint a csípőprotézis előjegyzés 7611, térdprotézis 9382, gerincstabilizáló műtét 4542. A cardialis stentek és fogászati implantátumok konkrét számáról adat nem áll rendelkezés-

re. Figyelembe véve a fenti irodalmi adatokat *csak* a csípőprotézis vonatkozásában, hazánkban a várakozó 7611 betegnél közel 369 esetben merül fel allergia lehetősége (38, 39, 73).

A demográfiai adatok alapján a várható élettartam növekszik, ennek következményeként a fém implantátumok felhasználásának növekedése is várható. Jelenleg műtéti beavatkozásra a magas fém szenzibilizációval bíró korosztály kerül, kiknél „*hozott*” szenzibilizáció lehetőségével kell számolni. A fémallergia és implantátum elégtelenség közötti összefüggés nem kellő figyelembe vétele a későbbiekben megnövekedett egészségügyi kiadásokat és nem utolsósorban az érintett betegek fokozódó morbiditását eredményezheti (90, 107, 108). Jelenlegi ismeretek alapján azt, hogy a fémimplantátum behelyezését követően mely betegeknél alakul ki a túlérzékenységi reakció, megjósolni nem tudjuk. A már meglévő szenzibilizációt a műtét előtt a beteg anamnézise alapján valószínűsíthetjük és a rendelkezésre álló ismert allergének epicutan tesztelésével bizonyítani tudjuk. Az így – már műtét előtt – nyert adatok segítségével az implantációk komplikációit (szenzibilizáció, elégtelenség stb.) nagymértékben csökkenteni lehet. A fémkioldást szabályozó európai direktívák a már szabályzott környezetben felnövő generációban várhatóan minimalizálják a fém szenzibilizáció gyakoriságát.

## IRODALOM

1. *Almpanis G. C., Tsigkas G. G., Koutsojannis C. et al:* Nickel allergy, Kounis syndrome and intracardiac metal devices. *Int. J. Cardiol.* (2010) *19*, 145(2), 364-365.
2. *Ahnlide I., Björkner B., Bruze M. et al:* Exposure to metallic gold in patients with contact allergy to gold sodium thiosulfate. *Cont. Derm.* (2000) *43*, 344-350.
3. *Atanaskova Mesinkovska N., Tellez A., Molina L. et al:* The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch. Dermatol.* (2012) *148*, 687-693.
4. *Balato N., Costa L., Lembo G. et al:* Allergic contact dermatitis from orthopaedic devices. *Cont. Derm.* (1995) *32*, 314.
5. *Bartonibek J.:* Early history of operative treatment of fractures. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* (2010) *130*, 1385-96.
6. *Basko-Plluska J. L., Thyssen J. P., Schalock P. C.:* Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis.* (2011) *22*(2), 65-79.
7. *Becker K., Vass Z., Temesvári E.:* Palládium érzékenység vizsgálata fogászati beteganyagban. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1996) *72*, 3-7.
8. *Benson M. K., Goodwin P. G., Brostoff J.:* Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties. *Br. Med J.* (1975) *4*, 374.
9. *Bernstein M., Desy N. M., Petit A. et al:* Long-term follow-up and metal ion trend of patients with metal-on metal total hip arthroplasty. *Int. Orthop.* (2012) *36*(9), 1807-1812.
10. *Bibas N., Lasserie J., Paul C. et al:* Nickel-Induced Systemic Contact Dermatitis and Intratubal Implants: The Baboon Syndrome Revisited. *Dermatitis.* (2013) *24*, 35-36
11. *Bruze M.:* Thoughts on implants and contact allergy. *Arch. Dermatol.* (2008) *144*, 1042-1044.
12. *Cadosch D., Chan E., Gautschi O. P. et al.:* Bio-corrosion of stainless steel by osteoclasts-in vitro evidence. *J. Orthop. Res.* (2009) *27*, 841-846.
13. *Cadosch D., Chan E., Gautschi O. P. et al:* Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening-current concepts. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (2009) *91*, 1252-62.

14. *Cadosch D., Al-Mushaiqri M. S., Gautschi O. P. et al:* Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* (2010) *95*, 1004-1010.
15. *Campbell K-L., Cohn J. R., Fischman D. L. et al:* Management of clopidogrel hypersensitivity without drug interruption. *Am. J. Cardiol.* (2011) *15*, 107(6), 812-816.
16. *Chaturvedi T. P.:* Allergy related to dental implant and its clinical significance. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* (2013) *5*, 57-61.
17. *Coleman R. F., Herrington J., Scales J. T.:* Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. *Br. Med. J.* (1973) *1*, 527-529.
18. *Cousen P. J., Gawkrödger D. J.:* Metal allergy and second-generation metal-on-metal arthroplasties. *Cont. Derm.* (2011) *66*, 55-62.
19. *Crawford G. H.:* The role of patch testing in the evaluation of orthopedic implant related adverse effects: current evidence does not support broad use. *Dermatitis.* (2013) *24*, 99-103.
20. *de Oliveira M. E., Piccini J. P., Atwater B. D. et al:* Pacemaker Contact Dermatitis: Clinical and Histopathologic Description. *Dermatitis.* (2013) *24*, 91-92.
21. *Dorr L. D., Bloebaum R., Emmanuel J. et al:* Histologic, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (1990) *261*, 82-95.
22. *Ekqvist S., Svedman C., Moller H. et al:* High frequency of contact allergy to gold in patients with endovascular coronary stents. *Br. J. Dermatol.* (2007) *157*, 730-738.
23. *Everness K. M., Gawkrödger D. J., Botham P. A. et al:* The discrimination between nickel-sensitive and non-nickel-sensitive subjects by an in vitro lymphocyte transformation test. *Br. J. Dermatol.* (1990) *122*, 293-8.
24. *Faurschou A., Menné T., Johansen J. D. et al:* Metal allergen of the 21st century—a review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Cont. Derm.* (2011) *64*, 185-195.
25. *Figerio E., Pigatto P. D., Guzzi G. et al:* Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Cont. Derm.* (2011) *64*, 273-9.
26. *Flatebř R. S., Hohannessen A. C., Grřnningsaeter A. G. et al:* Host response to titanium dental implant placement evaluated in human oral model. *J. Periodontol.* (2006) *77*, 1201-1210.
27. *Forte G., Petrucci F., Bocca B.:* Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm Allergy Drug Targets.* (2008) *7*, 145-162.
28. *Fowler J. Jr., Taylor J., Storrs F. et al:* Gold allergy in North America. *Am. J. Cont. Derm.* (2001) *12*, 3-5.
29. *Frousseau J., Langier P.:* Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* (1966) *52*, 220-225.
30. *Gao X., He R., Yan S. et al:* Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* (2010) *26*, 13-66.
31. *Garhammer P., Schmalz G., Hiller K. A. et al:* Patients with local adverse effects from dental alloys: frequency, complaints, symptoms, allergy. *Clin. Oral Investig.* (2001) *5*, 240-249.
32. *Gawkrödger D. J.:* Nickel sensitivity and the implantation of orthopedic prosthesis. *Cont. Derm.* (1993) *28*, 257-95.
33. *Gawkrödger D. J.:* Metal sensitivities and orthopaedic implants revised the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prosthesis. *Br. J. Dermatol.* (2003) *148*, 1089-1093.
34. *Geier J., Lessmann H., Becker D. et al:* Allergologische Diagnostik bei Verdach auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. *Hautarzt.* (2008) *59*, 594-597.
35. *Haddad F. S., Cobb A. G., Bentley G. et al:* Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J. Bone. Joint. Surg. Br.* (1996) *78*, 546-549.
36. *Hallab N., Merritt K., Jacobs J. J.:* Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (2001) *83*, 428-436.
37. *Hallab N. J., Anderson S., Stafford T. et al:* Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J. Orthop. Res.* (2005) *23*, 384-391.
38. *Hallab N. J., Anderson S., Caicedo M. et al:* Effects of soluble metals on human peri-implant cells. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (2005) *74*, 124-40.
39. *Hallab N. J., Caicedo M., Finnegan A. et al:* Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J. Orthop. Surg.* (2008) *3*, 6.
40. *Herbst R. A., Lauerma A. I., Maibach H. I.:* Intradermal testing in the diagnosis of allergic contact dermatitis. A reappraisal. *Cont. Derm.* (1993) *29*, 1-5.
41. *Hindsén M., Spiren A., Bruze M.:* Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Cont. Derm.* (2005) *53*, 2-8.
42. *Holt G., Murnaghan C., Reilly J. et al:* The biology of aseptic osteolysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (2007) *460*, 240-252.
43. *Honari G., Ellis S. G., Wilkoff B. L. et al:* Hypersensitivity reactions associated with endovascular devices. *Cont. Derm.* (2008) *59*, 7-22.
44. *Honari G., Taylor J. S.:* Commentary on Crawford et al: The role of patch testing in the evaluation of orthopedic implant-related adverse effects: current evidence does not support broad use. *Dermatitis.* (2013) *24*, 108-111.
45. *Huber W. R. Jr., Huber W. R. Sr.:* Dermatitis from a chromium dental plate. *Cont. Derm.* (1983) *9*, 377-83.
46. *Iijima R., Ikari Y., Amiya E. et al:* The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of fin-stent restenosis. *Int. J. Cardiol.* (2005) *104*, 319-325.
47. *Innocenti M., Carulli C., Matassi F. et al:* Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals. *Int. Orthop.* (2014) *38*, 329-333.
48. *Jacobs J., Gilbert J., Urban R.:* Current Concept Review—Corrosion of Metal Orthopedic Implants. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (1998) *80*, 268-282.
49. *Jacobs J. J., Skipor A. K., Black J. et al:* Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (1991) *73*, 1475-85.
50. *Jager M., Balda B. R.:* Loosening of a total hip prosthesis at contact allergy due to benzoyl peroxide. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* (1979) *94*, 175-178.
51. *Javed F., Al-Hezaimi K., Almas K. et al:* Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants? A systemic review. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* (2013) *15*, 47-52.
52. *Kiss É.:* Alkimia Ma: Idegen anyagok az élő szervezetben. ELTE Kémiai Intézet. (2010)
53. *Koch P., Bahmer F. A.:* Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other materials: histological-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Cont. Derm.* (1995) *33*, 323-328.
54. *Korovessis P., Petsinis G., Repanti M. et al:* Metallosis after contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty. Five to nine-year follow-up. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (2006) *88*, 1183-1191.
55. *Koster R., Vieluf D., Kiehn M. et al:* Nickel and molybdenum contact allergens in patients with coronary in stent restenosis. *Lancet.* (2000) *356*, 1895-7.
56. *Kounis N. G., Hahalis G., Kounis S. A. et al:* Kounis syndrome and hypersensitivity reactions associated with endovascular devices. *Cont. Derm.* (2009) *60*, 121-122.
57. *Kuehn K. D., Ege W., Gopp U.:* Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop. Clin. North. Am.* (2005) *35*, 17-28.
58. *Kurtz S., Mowat F., Ong K. et al:* Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (2005) *87*, 1487-97.
59. *Kurtz S., Ong K., Lau E. et al.:* Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* (2007) *89*, 780-785.
60. *Laeijendecker R., van Joost T.:* Oral manifestations of gold allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1994) *30*, 205-9.
61. *Leguy-Seguín V., Jolimoy G., Coudert B. et al:* Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* (2007) *119*, 726-730.
62. *Meritt K., Brown S. A.:* Distribution of cobalt, chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clin. Orthop.* (1996) *329*, 233-243.
63. *Meritt K., Rodrigo J. J.:* Immune response to synthetic materials. Sensitisation of patients receiving orthopedic implants. *Clin. Orthop.* (1996) *326*, 71-79.



64. Milavec-Puretic V, Orlic D., Marusic A.: Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis. Arch. Orthop. Trauma. Surg. (1998) 117, 383-386.
65. Mitchell J. C.: Type I, without type III, and type IV hypersensitivity reaction to nickel. Cont. Derm. (1981) 75, 270.
66. Möller H.: Dental gold alloys and contact allergy. Cont. Derm. (2002) 47, 63-66.
67. Muris J., Scheper R. J., Kleverlaan C. J. et al: Palladium-based dental alloys are associated with oral disease and palladium-induced immune responses. Cont. Derm. (2014) 71, 82-91.
68. Niki Y., Matsumoto H., Otani T. et al: Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients under going total knee arthroplasty. Biomaterials. (2006) 26, 1019-1026.
69. Olmedo D. G., Fernandez M. M., Guglielmotti M. B. et al: Macrophages related to dental implant failure. Implant. Dent. (2003) 12, 75-80.
70. Olmedo D. G., Tast D., Guglielmotti M. B. et al: Titanium transport through the blood stream. An experimental study on rats. J. Mater. Sci. Mater. Med. (2003) 14, 1099-1103.
71. Ong K. L., Mowat F. S., Chan N. et al: Economic burden of revision hip and knee arthroplasty in Medical enrollees. Clin. Orthop. Relat. Res. (2006) 446, 22-28.
72. Otsuka Y., Nakamura M., Kokubu N. et al: Diffuse in stent restenosis of CYPHER® stent due to hypersensitivity reaction confirmed by pathohistological findings. Heart. Vessels. (2012) 27, 110-113.
73. Pacheco K., Barker L., Maier L. et al: Development of a validated blood test for nickel sensitization. J. Allergy Clin. Immunol. (2013) 132, 767-769.
74. Pigatto P. D., Guzzi G.: The link between patch testing and dental material. Cont. Derm. (2007) 56, 301-302.
75. Pigatto P. D., Guzzi G., Brambilla L. et al: Titanium allergy associated with dental implant failure. Clinical. Oral Implants Research. (2009) 20(8), 857.
76. Pistoro F. H., Kapsenberg M. L., Bos J. D. et al: Cross-reactivity of human nickel-reactive T lymphocyte clones with cooper and palladium. J. Invest. Dermatol. (1995) 105, 92-95.
77. Raison-Peyron N., Guillard O., Khalil Z. et al: Nickel elicited systemic contact dermatitis from a peripheral intravenous catheter. Cont. Derm. (2005) 53, 222-5.
78. Razak A., Ebinesan A. D., Charalambous C. P.: Metal allergy screening prior to joint arthroplasty and its influence on implant choice: a delphi consensus study amongst orthopaedic arthroplasty surgeons. Knee Surg. Relat. Res. (2013) 25(4), 186-193.
79. Reed K. B., Davis M. D., Nakamura K. et al: Retrospective evaluation of patch testing before or after metal device implantation. Arch. Dermatol. (2008) 144, 999-1007.
80. Richter-Hintz D., Rieker J., Rauch L. et al: Prothesenunverträglichkeit bei Typ-IV-Sensibilisierung gegen Knochenzement. Hautarzt. (2004) 55, 987-989.
81. Sas A., Németh I., Pónyai Gy. et al: Nikkel, a 2008-as év kontakt allergénje. Bőrgyógy. Vener. Szle. (2009) 85, 124-130.
82. Sas A., Pónyai Gy., Wikonkál N. et al: Pemphigus vulgaris, mint arany kontakt szenzibilizáció Köbner tünete. Bőrgyógy. Vener. Szle. (2012) 88, 156-158.
83. Savarino L., Granchi D., Ciapetti G. et al: Ion release in patients with metal-on-metal hip bearings in total joint replacement: a comparison with metal-on-polyethylene bearings. J. Biomed. Mater. Res. (2002) 63, 467-474.
84. Schalock P. C., Menné T., Johansen J. D. et al: Hypersensitivity reactions to metallic implants-diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Cont. Derm. (2011) 66, 4-19.
85. Schalock P. C., Thyssen J. P.: Metal hypersensitivity reactions to implants: opinions and practices of patch testing dermatologists. Dermatitis. (2013) 24, 313-21.
86. Schalock P. C., Thyssen J. P.: Patch Testers Opinions Regarding Diagnostic Criteria for Metal Hypersensitivity Reactions to Metallic Implants. Dermatitis. (2013) 24(4), 183-186.
87. Schalock P. C.: Pragmatism and the evaluation of metal hypersensitivity reactions. Dermatitis. (2013) 24, 104-105.
88. Schäfer T., Bohler E., Ruhdorfer S. et al.: Epidemiology of contact allergy in adults. Allergy. (2001) 56, 1192-1196.
89. Schmalz G., Garhammer P.: Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. Dent Mater. (2002) 18, 396-406.
90. Schnuch A., Uter W.: Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions. Cont. Derm. (2003) 49, 107-108.
91. Sicilia A., Cuesta S., Cima G. et al: Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. Clin. Oral Implants. Res. (2008) 19(8), 823-835.
92. Svedman C., Tillman C., Gustavsson C. G. et al.: Contact allergy to gold in patients with gold-plated intracoronary stents. Cont. Derm. (2005) 52, 192-196.
93. Svedman C., Möller H., Gruvberger B. et al: Implants and contact allergy: are sensitizing metals released as haptens from coronary stents. Cont. Derm. (2014) 71, 92-97.
94. Svejgaard E., Morling N., Svejgaard A. et al: Lymphocyte transformation induced by nickel sulphate: an in vitro study subjects with and without a positive nickel patch test. Acta. Derm. Venereol. (1978) 58, 245-250.
95. Temesvári E., Rácz I.: Nickel sensitivity from dental prosthesis. Cont. Derm. (1988) 18, 52-54.
96. Temesvári E., Rácz I., Vass Z. et al: Nikkel, mint fogászati fémek szenzibilizáló anyaga. Bőrgyógy. Vener. Szle. (1990) 66, 1-7.
97. Temesvári E.: Fogászati kontakt allergének. Bőrgyógy. Vener. Szle. (2004) 80, 53-61.
98. Temesvári E., Kárpáti S.: Gyakorlati allergológia. Semmelweis Kiadó (2009) 69-71, 317-324.
99. Thomas P., Summer B., Sandler C. A. et al: Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T cell infiltrate and Th1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. Allergy. (2000) 55, 969-972.
100. Thomas P., Schuh A., Summer B. et al: Knochenzement-allergie. Orthopade. (2006) 35, 956-960.
101. Thomas P., Schuh A., Ring J. et al: Orthopedic surgical implants and allergies: joint statement by the implant allergy working group (AK 20) of the DGOOC (German Association of Orthopedics and Orthopedic surgery), DKG (German Contact Dermatitis Research Group) and DGAKI (German Society for Allergology and Clinical Immunology). Orthopade. (2008) 37, 75-88.
102. Thomas P., Schuh A., Ring J. et al: Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Hautarzt. (2008) 59, 220-229.
103. Thomas P., Schuh A., Eben R. et al: Allergy to bone cement components Orthopade. (2008) 37, 117-120
104. Thomas P., Braathen L. R., Dörig M. et al: Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri implant T lymphocytic inflammation. Allergy. (2009) 64, 1157-1165.
105. Thomas P.: Patch testing and hypersensitivity reactions to metallic implants: still many open question. Dermatitis. (2013) 24, 106-107.
106. Thyssen J. P., Linnenberg A., Menné T. et al.: The epidemiology of contact allergy in the general population-prevalence and main findings. Cont. Derm. (2007) 57, 287-99.
107. Thyssen J. P., Johansen J. D., Menné T. et al: Nickel allergy in Danish women before and after nickel regulation. N. Engl. J. Med. (2009) 360, 2259-60.
108. Thyssen J. P., Johansen J. D., Carlsen B. C. et al: Prevalence of nickel and cobalt allergy among female patients with dermatitis before and after Danish government regulation: a 23 year retrospective study. J. Am. Acad. Dermatol. (2009) 61, 799-05.
109. Thyssen J. P., Johansen J. D., Menné T. et al: Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. Br. J. Dermatol. (2010) 162, 235-236.
110. Thyssen J. P., Johansen J. D., Jellesen M. S. et al: Provocation test with metallic palladium in a palladium-allergic patient. Cont. Derm. (2011) 65, 304-306.
111. Thyssen J. P., Menné T., Schalock P. C. et al: Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. Br. J. Dermatol. (2011) 164(3), 473-478.
112. Urban R. M., Jacobs J. J., Tomlinson M. J. et al: Dissemination of wear particles to the liver, spleen and abdominal



- lymph nodes of patients with hip or knee replacement. J. Bone. Joint. Surg. Am (2000) 82, 457-476.
113. *Van Kampen V, Merget R., Bruning T.*: Immediate type allergies due to metal-nickel. Pneumologie. (2003) 57, 667-670.
114. *Verma S. B., Mody B., Gawkrödger D. J.*: Dermatitis on the knee following knee replacement: a monitory of cases show contact allergy to chromate, cobalt or nickel but a causal association is unproven. Cont. Derm. (2006) 54, 228-229.
115. *Veien N. K., Svegaard E., Menné T.*: In vitro lymphocyte transformation to nickel: a study of nickel-sensitive patients before and after epicutaneous and oral challenge with nickel. Acta. Derm. Venereol. (1979) 59, 447-51.
116. *Yamauchi R., Morita A., Tsuji T.*: Pacemaker dermatitis from titanium. Cont. Derm. (2000) 42, 52-53.
117. *Yang J., Black J.*: Competitive binding of chromium cobalt and nickel to serum proteins. Biomaterials. (1994) 15, 262-268.
118. *Yang J. Merrit K.*: Detections of antibodies against corrosion products in patients after Co-Cr total joint replacements. J. Biomed. Mater. Res. (1994) 28, 1249-58.
119. *Yang J., Merrit K.*: Production of monoclonal antibodies to study corrosion of Co-Cr biomaterials. J. Biomed. Mater. Res. (1996) 31, 71-80.
120. <http://www.implantatum.biz.history>
- Érkezett: 2015. 04. 23.  
Közlésre elfogadva: 2015. 05. 13.
- Köszönetnyilvánítás: A szerző köszönetét fejezi ki dr. Magyar Zoltán tanár úrnak az ortopédiai implantációk technikai kivitelezéséről nyújtott szakmai információkért.*

## HAZAI HÍREK

### Az MDT Cutan Lymphoma Szekciója 2015 április 10-én Tudományos Ülést tartott

Az ülés programja:

- Gyöngyösi N., Marschalkó M.: Alibert-től a génátrendeződésig.
- Reiniger L.: MicroRNS-ek és jelentőségük mycosis fungoides patogenezisében és diagnosztikájában.
- Pánczél G., Hársing J., Marschalkó M., Kuroli E., Csomor J., Szepesi Á., Matolcsy A., Kárpáti S.: A parapsoriasisok és a mycosis fungoides kapcsolata.
- Diczig B., Szakonyi J., Kuzmanovszky D., Hársing J., Kárpáti S.: Erythrodermiás mycosis fungoides vs pseudolymphoma esete.
- Török L., Krenács L., Bagdi E. és Kocsis L.: Primer indolens gamma/delta T-sejt lymphoma intraepitheliális infiltrációval: két eset ismertetése.
- Kuroli E., Somlai B., Holló P., Marschalkó M., Hársing J., Csomor J., Szepesi Á., Matolcsy A., Kárpáti S.: Subcutan panniculitis-like T-sejtes lymphoma esete.
- Noll J., Asbóth D., Kassay E., Szalai Zs.: Primer cutan ALCL gyermekkori esetei.
- Mucsi O., Sári E., Marschalkó M., Eid H., Szili B.,

- Paksi M., Csomor J., Nagy Zs., Demeter J.: Primer cutan anaplasticus nagy sejtes lymphoma sikeres kezelése CD30 ellenes monoclonális antitesttel.
- Tremmel A.: Extracorporalis fotoferezis másképp.
- Szakonyi J.: Targretin mellékhatások kezelése.
- Marschalkó M.: Új kezelési eljárások cutan lymphomában.
- Szepesi Á., Molnár D., Marschalkó M., Csomor J.: Cután B-sejtes lymphoproliferatív kórképek szövettani diagnosztikája.
- Lengyel Zs., Kovács A., Kálmán E., Kosztolányi Sz., Gyulai R.: Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma-leg type.
- Wikonkál N., Hársing J., Szepesi Á., Csomor J.: Diffúz nagy B-sejtes lymphoma és vese carcinoma esete.

A tudományos ülést a Valeant Pharma támogatta.

*Prof. Dr. Marschalkó Márta*  
az MDT Cutan Lymphoma Munkacsoport elnöke

### **BŐRGYÓGYÁSZATI** **ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA  
Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.  
Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)  
Iroda vezetője: Seress Jánosné  
E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Tel.: 267-4685

### **BŐRGYÓGYÁSZATI** **ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY  
Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.  
Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)  
Leader of the office: Jánosné Seress  
E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Phone: 267-4685



# Pályázat



## fiatal onko-dermatológus szakorvosok és szakorvos jelöltek részére

A Magyar Dermatológiai Társulat és a Roche (Magyarország) Kft. közös pályázatot hirdet fiatal (40 éves, vagy fiatalabb) onko-dermatológus szakorvosok és szakorvos jelöltek részére.

### **A melanoma malignum klinikai, vagy molekuláris jellemzése és a vemurafenib helye az onko-dermatológiában**

címmel.

**A pályázat benyújtásának határideje:** 2015. augusztus 1.

A pályázatokat a Társulat által felkért grémium bírálja el, az eredményhirdetés az MDT 2015. évi, 88. Nagygyűlésén lesz

**A nyertes pályázó díja: részvétel a  
2016. évi EADO (European Association of Dermato Oncology) kongresszuson**

**A pályázattal kapcsolatos további információt a  
[www.derma.hu](http://www.derma.hu) (szakmai/pályázatok) oldalon talál**