

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Direktor Prof. Dr. med. Lars E. French

Habilitationsschrift zum Thema

Innovative Allergiediagnostik bei Unverträglichkeit von Medizinprodukten am Beispiel von Metallimplantaten und medizinischen Geräten in der Diabetologie

vorgelegt von

Dr. med. Eva Maria Oppel

(2024)



Für meine Eltern

Einführung

In vielen medizinischen Fachbereichen werden Implantate kurativ eingesetzt und diverse medizinische Geräte geben erkrankten Menschen Lebensqualität zurück. Zu den chirurgisch-orthopädischen Metallimplantaten gehören Osteosynthesematerialien und die immer häufiger eingesetzten Endoprothesen. Schon 2011 wurden in Deutschland etwa 400.000 Endoprothesen (Knie und Hüfte) implantiert (1). Die Hüftendoprothetik revolutionierte in den 1960er Jahren als „operation of the century“ die Betreuung von Arthrosepatienten (2). Doch der Belastungsfähigkeit und Lebensdauer von Prothesen sind Grenzen gesetzt (3). Dies spiegelt sich beispielsweise in den Zahlen komplikationsbedingter Revisionen von 9,4% der Knie-Endoprothetik (15.933 Revisions-Operationen bei insgesamt 168.486 implantierten Knieprothesen) und 10,3 % der Hüftprothetik (24.136 Revisionsoperationen bei insgesamt 232.320 implantierten Hüftprothesen) des Jahres 2011 wider (1). Abklärungsstrategien für klassische Versagens-Ursachen (mechanisch, Material- oder Infekt-bedingt) sind verfügbar. So kann beispielsweise die Histologie des periimplantären Gewebes kausale Reaktionsmuster vor Ort (wie Infekt, Fremdkörperreaktion, Nekrosen) identifizieren.

In der Diagnostik einer möglichen „Medizingeräte-/ Implantatallergie“ fehlen dagegen Leitlinien, hier gibt es lediglich ältere, überarbeitungsbedürftige Vorgehensempfehlungen (4,5). Zum Schließen diagnostischer Lücken sind deshalb Innovationen nötig (6).

Der Epikutantest (ECT) wurde zur Identifizierung von Allergenen der kutanen Spättypallergie entwickelt und dient hierfür als Goldstandard. Allergene wie Nickel, Chrom oder Kobalt finden sich aber auch als potentielle Problemauslöser in Implantat-Metalllegierungen, ebenso wie Acrylate oder Additiva (z.B. Antibiotika) in Knochenzement sowie in medizinischen Geräten der Diabetologie.

Ergänzend zu den kutanen Provokationstests kann der Lymphozytentransformationstest (LTT) eine systemische Sensibilisierung (z.B. gegen ausgewählte Metalle) zeigen. Der LTT wurde zunächst besonders bei vermuteter Sensibilisierung gegenüber Arzneistoffen oder Berufsantigenen (wie Beryllium) eingesetzt (7). Den aktuellen diagnostischen Bedürfnissen Rechnung tragend wurde das Untersuchungsspektrum des ECT und des LTT erweitert. Beispielhaft hierfür sind

die zunehmenden Unverträglichkeitsreaktionen auf medizinische Geräte in der Diabetologie (8, 9). Bei den auf der Haut anzubringenden kontinuierlichen Glukosemesssystemen und Insulin-Patchpumpen sind seit wenigen Jahren kutane kontaktallergische Reaktionen im Bereich der Klebeflächen ein relevantes klinisches Problem und hierdurch von großem allergologischen Interesse (10). Auf der Suche nach relevanten Allergenen wurde vor wenigen Jahren ein erstes kausal verantwortliches Allergen - Isobornylacrylat (IBOA) - in der eigenen Arbeitsgruppe identifiziert, als Testpräparation aufbereitet und dadurch im ECT im Sinne einer Diagnostik-Testerweiterung überprüfbar (9,10).

Das Habilitationsprojekt beschäftigt sich mit *innovativer Allergiediagnostik bei Unverträglichkeit von Medizinprodukten* am Beispiel von Metallimplantaten und medizinischen Diabetes-Geräten. Im Folgenden werden die Themenbereiche der Fragen des Habilitationsprojektes mit den dazu erfolgten Untersuchungen und den daraus entstandenen eigenen Publikationen aufgeführt.

Themenbereich 1: Allergene in Diabetes-Geräten

Diabeteserkrankungen nehmen seit Jahrzehnten weltweit kontinuierlich zu. Sowohl Typ-1-Diabetiker, als auch zunehmend Typ-2-Diabetiker müssen lebenslang Insulin zuführen und mehrmals täglich ihren Blutzucker kontrollieren. Die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes hat sich vor allem in jüngster Zeit dank innovativer Techniken entscheidend verbessert. Dazu gehört die rasante Entwicklung und Optimierung der kontinuierlichen Glukosemessung mittels subkutaner Sensoren und die Verabreichung von Insulin über am Körper verbleibende Insulinpumpen, die mit Hilfe eines „Personal-Diabetes-Managers“ oder Smartphones gesteuert werden. Allen modernen Geräten zur Diabetestherapie ist gemein, dass sie über mehrere Tage an einer Stelle auf der Haut fixiert werden. In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend über Hautreaktionen, insbesondere ausgeprägte Kontaktallergien im Applikationsbereich des medizinischen Gerätes an der Haut berichtet. Eine Kontaktallergie kann dabei sowohl den kompletten Verzicht auf das kausale Messsystem erforderlich machen, aber wegen Kreuzreaktionen auch den Einsatz anderer Systeme verunmöglichen. Als

Hauptallergen wurde das bisher aus allergologischer Sicht nicht relevante IBOA identifiziert, das initial in einem Sensorset zur Glukosemessung enthalten war (9,10).

Bis ins Jahr 2017 gab es nur wenige Berichte über Hautreaktionen auf diabetologische Hilfsmittel wie Pumpen und Sensoren. Mit Verbreitung der neuen Technologien, insbesondere nach Einführung des Freestyle Libre®, wurden binnen weniger Monate zunehmend Hautprobleme im Zusammenhang mit diesem Sensor beschrieben. Beispielhaft ist die von uns 2016 erhobene und zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlichte Krankengeschichte eines 10jährigen Jungen mit Typ-1-Diabetes. Das Glukose-Monitoringsystem Freestyle Libre® wurde ab Mai 2016 auf der Haut appliziert. Erstmals im November 2016 traten lokal zunehmend Juckreiz, Rötung und schließlich Bläschen auf; zusätzlich entwickelten sich gleichartige Symptome unter der Insulin-Patch-Pumpe Omnipod®. [Abb. 1,2; aus (12)].



Abb. 1: Allergisches Kontaktekzem auf Freestyle libre®



Abb. 2: Allergisches Kontaktekzem auf Omnipod®

Kontaktekzemen gehen oft längere Sensibilisierungsphasen voraus. Sie treten mitunter erst nach Monaten oder sogar Jahren protrahiert auf, wodurch sie häufig fehlgedeutet und nur bei konsequenter Allergiediagnostik kausal aufgeklärt werden. Auslöser einer allergischen Reaktion im geschilderten Fall können Klebstoffe der Hautpflaster, aber auch Verklebungen an Unterseiten von Sensoren und Patchpumpen sowie an Sensormessfäden und Katheternadeln sein. Längere Zeit konnte das auslösende Kontaktallergen im Freestyle Libre® mit den üblichen

Epikutantestreihen (Standard-, Klebe- und Kunststoffreihe, Zahntechnikersubstanzen) nicht identifiziert werden. Die ECTs mit den Originalpflastern beziehungsweise Klebstoffbeschichtungen, bereitgestellt durch den Pflasterzulieferer des Freestyle Libre®, Adhesive Research, bei einer Reihentestung unserer Patienten Anfang 2017 ergaben keine Reaktion. Dies wies auf eine andere Quelle hin, zum Beispiel dem Sensorgehäuse selbst. Auffällig war zudem, dass einige Betroffene nach Auftreten einer Kontaktallergie auf den Freestyle Libre® auch eine allergische Dermatitis auf die Patchpumpe Omnipod® entwickelten. Schließlich gelang es einer belgisch-schwedischen Arbeitsgruppe Mitte 2017, das Hauptallergen des Freestyle Libre® zu entschlüsseln (11). Mittels Gaschromatografie konnten Chemiker dieser interdisziplinären Arbeitsgruppe IBOA im Sensorset nachweisen. Auch im ECT mit IBOA 0,1 % waren 12 von 13 Patienten positiv. Uns gelang es daraufhin, IBOA auch in der Patchpumpe Omnipod® mittels Gaschromatographie nachzuweisen, nicht dagegen im dazugehörige Hautpflaster, welches frei von IBOA ist (12,13). Somit konnte zweifelsfrei gezeigt werden, dass das Allergen IBOA – wie auch beim Freestyle Libre® – bei der Patchpumpe Omnipod® aus einer Verklebung im Bereich der Unterseite der Plastikgehäuse stammt, nicht aber aus dem Hautpflaster (12,13). Auch im Enlite®-Sensor der Firma Medtronic konnte daraufhin IBOA mittels Gaschromatographie nachgewiesen werden, sowohl im Sensorgehäuse selbst als auch im Hautpflaster (14,15,16). Die gaschromatografisch gemessenen IBOA-Konzentrationen der Eluate des Freestyle Libre®-Sensors betragen durchschnittlich 2,64 µg/ml, des Enlite®-Sensors 1,11 µg/ml und der Patchpumpe Omnipod® 10 µg/ml (14). Dagegen konnten wir weder im Pflaster noch im Sensor des Dexcom® G5 und G6 IBOA labortechnisch detektieren (17). Dieses Ergebnis wurde durch den Hersteller bestätigt. Entsprechend unserer Untersuchungsergebnisse konnten Patienten mit IBOA-Allergie daraufhin erfolgreich auf den Dexcom® G5, später den Dexcom® G6 umgestellt werden, ohne kontaktallergische Ekzeme zu entwickeln.

Weder der implantierbare Sensor Eversense® der Firma Roche Diabetes Care noch die dazugehörigen Hautpflaster und der Transmitter beinhalten nach unseren Untersuchungen IBOA und können daher bei IBOA-Allergie als Alternative in Betracht gezogen werden (18). Im Laufe der Zeit wurde aufgrund des öffentlichen Drucks wissenschaftlichen Fachgremien und der Präsenz der Diabetes-Internet-Community seitens des Herstellers auf IBOA in den neueren Modellen des Freestyle Libre® 2

verzichtet. In neueren Modellen (ab Verfallsdatum Mai 2020) des Freestyle Libre® 2 ließ sich in unseren gaschromatographischen Untersuchung kein IBOA mehr nachweisbar (19). Deshalb konnten Patienten mit ausgeprägter IBOA-Kontaktallergie bei Bedarf wieder zum Freestyle Libre® 2 zurückkehren und vertragen diesen nach unseren Beobachtungen wieder (19). Dennoch kommt IBOA auch weiterhin in Sensoren, Pumpen und möglicherweise einer Vielzahl von Pflastern oder Verklebungen von Plastikgehäusen, Katheternadeln oder Sensorfäden vor und muss deshalb als relevantes Allergen im ECT berücksichtigt werden. Gerade bei sensibilisierten Patienten sind kontaktallergische Reaktionen bereits bei kleinsten Mengen an IBOA zu erwarten.

Im Hinblick auf den IBOA-freien Dexcom®-Sensor gab es seit den Berichten über allergische Reaktionen auf die Zwischenklebeschicht des damaligen G4 keine nennenswerten Unverträglichkeiten.

Dies änderte sich allerdings mit Einführung eines neuen Pflasters Ende 2019, welches eine bessere Haftung aufweisen sollte. Eine zunehmende Zahl an Patienten entwickelte kontaktallergische Hautreaktionen, die das gesamte Areal unter dem Pflaster umfassten [Abb. 3,4; aus (20)].



Abb 3: Dexcom G6



Abb 4: Allergisches Kontaktekzem auf Dexcom G6

Auch hier erbrachten der Standard-ECT sowie die Testung mit dem Kunststoff- und Klebstoffblock keine relevante Erkenntnis. War in der Anamnese eine Freestyle-Libre®-Allergie vor Umstellung auf den Dexcom® G5/G6 bekannt, so war erwartungsgemäß die Testung mit IBOA 0,1% positiv. Es fiel jedoch auf, dass insbesondere Patienten ohne vorbekannte Freestyle-Libre®- und IBOA-Allergie von einer Kontaktallergie auf das neuere Modell des Dexcom® G6 betroffen waren und unseren Beobachtungen zufolge im ECT auch keine Reaktion auf IBOA zeigten (20).

Es wurde deshalb vermutet, dass es sich bei dem Auslöser um ein anderes potentes Kontaktallergen handeln könnte. Svedman et al. konnten ein bisher in diesem Produkt unbekanntes Acrylat, 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylphenol)-Monoacrylat nachweisen. Dieses wurde im Gegensatz zum älteren Modell im neuen Pflaster des Dexcom® G6 gefunden. Alle drei Patienten, die sich wegen einer neu aufgetretenen Dexcom®-G6-Kontaktallergie vorstellten, wurden positiv auf diese Substanz getestet (21). Da diese Patienten alle auch von einer Freestyle-Libre®- und IBOA-Allergie betroffen waren ließ dies die Autoren vermuten, dass auch IBOA neben 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylphenol)-Monoacrylat eine Rolle im neuesten Modell des Dexcom® G6 spielen könnte – entgegen der wiederholten Bestätigung des Herstellers eines IBOA-freien Dexcom® G6-Gerätes. Im Einklang mit den Herstellerangaben konnten wir bei einer Patientengruppe eine Verträglichkeit des neuen Dexcom® G6 trotz bekannter IBOA-Allergie belegen (20). Inwiefern das „neue“ Acrylat, welches wir im Pflaster gaschromatographisch nachweisen konnten [Abb. 5; aus (20)], hauptverantwortlich für die zunehmenden Reaktionen auf das neue Dexcom®-G6-Pflaster ist, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

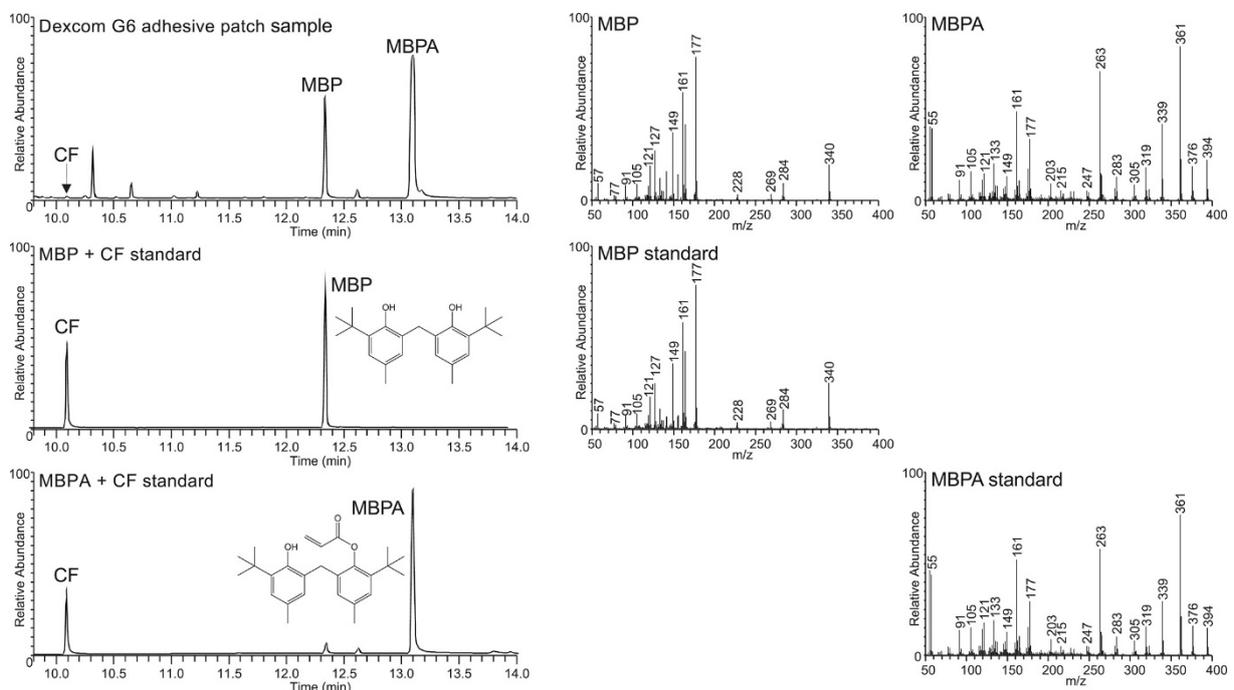


Abb. 5: Links: Gesamtionenchromatogramm (TIC) der Pflasterprobe des Dexcom G6; MBP (Retentionszeit [RT] 12,33 min) + CF (RT 10,09 min) Standard; MBPA (RT 13,10 min) + CF Standard. Andere Signale stellen Hintergrundverunreinigungen dar. Rechts: entsprechende Massenspektren; entnommen aus (20)

Themenbereich 2: Patienten mit komplikationsbehafteten eisenhaltigen Metallimplantaten - Charakteristika, Expositions- und Risikokonstellationen

Entgegen der Ansicht mehrerer Autoren im Expertenkreis (25, 26) gehen wir auch von einer allergologischen Potenz eisenhaltiger Metalllegierungen im Kontext der orthopädischen Implantologie aus. Eine eigene Pilotuntersuchung lässt eine unerwartet hohe Frequenz an Eisen-Sensibilisierung bei Patienten mit komplikationsbehafteten Implantaten annehmen. Die Relevanz dieses bisher eher vernachlässigten Implantat-Legierungs-Metalls sollte – wie im Exposé des Habilitationsprojektes berichtet – weiter untersucht werden (24).

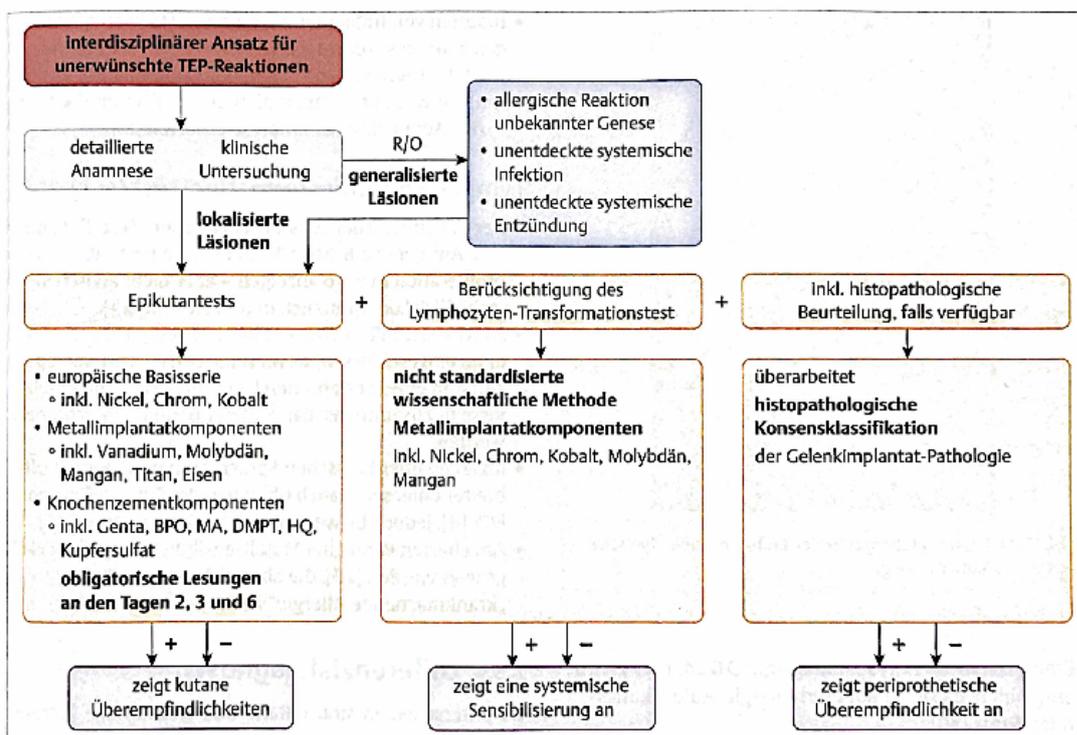


Abb. 6: Flussschema der allergologischen Diagnostik am Beispiel der komplikationsbehafteten Knieendoprothetik; entnommen aus (22, 23)

In der folgenden Studie konnten 183 konsekutive Patienten nicht nur mittels Standardreihe und Implantatmetallreihe sondern auch hinsichtlich einer Eisen-Sensibilisierung mit der neuen zusätzlichen Testpräparation Fe(II)sulfat im ECT

untersucht werden. Eingeschlossen wurden 41 Patienten mit Metallallergie-Verdacht vor Implantation und 142 Patienten mit beschwerdebehafteten Implantaten.

Hierbei zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich häufige allergische Reaktionen auf die Eisentests substanz Fe(II)sulfat im ECT. 10 der 183 getesteten Personen (5.5%) reagierten positiv, 6 davon ausschließlich im Sinne einer Eisen-Kontaktallergie. 8 der 10 Eisen-Reagierenden waren erst in der Spätablesung an Tag 6 entdeckt worden, mit anderen Worten wären 80% bei der üblichen Testablesepraxis (Tag 2 und 3) übersehen worden.

	Pre-implant (n = 41)		Implant patients with complication (n = 142)	
	n	[%]	n	[%]
Metals				
Nickel (II)-sulfate 6(H ₂ O)	16/41	39.0	42/142	29.6
Cobalt (II)-chloride 6(H ₂ O)	7/41	17.1	21/142	14.8
Potassium dichromate	3/41	7.3	18/142	12.7
Titanium (IV)-oxide ^a	0/41	0	1/142	0.7
Molybdenum (V)-chloride ^a	0/41	0	1/142	0.7
Vanadium-pentoxide ^a	0/41	0	3/142	2.1
Zirconium (IV)-oxide ^a	0/41	0	0/142	0
Iron (II)-sulfate ^a	2/41	4.9	8/142	5.6
Aluminium (III)-chloride 6(H ₂ O) ^a	1/41	2.4	1/142	0.7

Abkürzung: a Metallverbindungen für das zusätzliche Metall-Testpanel

Tab. 1: Anzahl der positiven Pflastertests für jedes Metall bei den Patienten ohne Implantate ("vor Implantation") und den implantattragenden Patienten mit Beschwerden; entnommen aus (27)

Unter den Patienten mit Implantat-Beschwerden finden sich Patienten mit Knieprothese (Knie-TEP) (73 Personen; 50.8%) oder Osteosynthese (19 Personen; 13,5%) am häufigsten. Auffällig ist zudem die häufige Eisenkontaktallergie bei Knie-TEP mit 10% Betroffenen (7 von 73 Personen). Zur weitergehenden kausalen Abklärung erfolgte eine erweiterte Fragebogen-gestützte Anamnese und Evaluation der insgesamt 10 Eisen-sensibilisierten Personen. Tabelle 2 zeigt neben der Häufung an Knie-TEP auch, dass 7/10 eine berufliche Metallexposition und/oder 6/10 eine (par)enterale Eisensubstitutionstherapie hatten. Da Eisenpigmente zu Tattoo-Farben

gehören, wäre dieser Sensibilisierungsweg auch denkbar – aber nur 1/10 hatte eine zudem beschwerdefreie Tätowierung.

Patient no.	Age	Sex	Implant type	Atopy	Metal allergy history	Additional metal PT reactions	Presence of tattoo	Occupational or medical metal contact
3399/19	77	f	TKR	No	Yes ^a	Ni, Co, Cr	No	Oral iron supplementation
3427/20	63	f	Pre-implant	No	No	No	No	Occupational metal contact (worker in glass manufacturing company), oral iron supplementation
3440/20	61	f	TKR	No	No	Ni, Co, V	No	Systemic (parenteral) iron supplementation
3451/20	66	f	Pre-implant	No	Yes ^b	Ni	No	Oral iron supplementation
3525/20	55	f	TKR	No	No	Ni, Cr	No	Occupational metal contact (farmer)
3536/21	54	f	TKR	No	No	No	Yes [#]	Occupational metal contact (camera operator), systemic (parenteral) iron supplementation
3559/21	77	m	Shoulder-arthroplasty	No	No	No	No	Occupational metal contact (metal worker)
3567/21	68	f	TKR	Yes (AR, AE)	No	No	No	Occupational metal contact (work in bus service station), oral iron supplementation
3568/21	56	m	TKR	No	No	No	No	Occupational metal contact (mechanic)
3576/21	66	m	TKR	Yes (AR)	No	No	No	Occupational metal contact (tiler)

Abkürzungen: #, asymptomatisch; PT, Patch-Test; V, Vanadium. a Juckreiz und Ekzem auf metallische Armbanduhr und Uhrenarmband. b Juckreiz und Ekzem durch eine silberne Halskette

Tab. 2: Merkmale der 10 Eisen-sensibilisierten Patienten; entnommen aus (27)

Die Ergebnisse sind in der Publikation „Contact sensitization to iron: A potentially underestimated metal allergen and elicitor of complications in patients with metal implants“ (27) zusammengefasst.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Fe(II)sulfat ein vermutlich unterschätztes Allergen bei Metallimplantaten – speziell bei Knie-TEP-Trägern – ist und in das ECT-Diagnostikprogramm bei vermuteter Metallimplantat-Allergie aufgenommen werden sollte und der Erfolg eines Nachweises einer Eisenallergie wesentlich von der zusätzlichen ECT-Spätabletung abhängt. Vermutlich fördern berufliche oder therapeutische Eisenexposition eine Eisensensibilisierung. Ungeklärt ist die Frage, warum eine Eisenallergie besonders häufig bei (CoCrMo-basierter) Knie-TEP und weniger bei Osteosynthese auftritt. Eine Erklärung könnte sein, dass bei Knie-TEP-Implantation eine größere Menge an Eisen-haltigen, immunogenen Partikeln durch Instrumentenabrieb (speziell Sägeblöcke) periimplantär anfällt und trotz „Jet-Lavage“ des OP-Situs auch lange Zeit vor Ort verbleibt (28, 29).

Des Weiteren und ergänzend wurde zur Strukturierung und Unterstützung der praktischen Abklärung einer vermuteten Implantatallergie der in Abb. 6 gezeigte

Algorithmus erarbeitet, der in zwei neueren interdisziplinären Publikationen veröffentlicht wurde (22, 23). In dem 2023 publizierten, hier gezeigten überarbeiteten Algorithmus wird zum einen die in Deutschland selten durchgeführte ECT-Spätablesung (nach einer Woche) als obligatorisch definiert, zum anderen wurde als Neuerung Eisen erstmals als zusätzlich zu testendes potentiell-Implantatmetall-Allergen aufgenommen.

Themenbereich 3: Lymphozyten-Transformationstest (LTT) in der Implantatallergie-Diagnostik

Der LTT gilt in der Implantatallergie-Diagnostik im Wesentlichen als wissenschaftliche Methode, die in verschiedenen Laboren mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt wird. Die Wertigkeit des LTT wird innerhalb der Allergologie-Gesellschaften und auch von „Public-Health“-Vertretern kritisch gesehen. Experten halten es für unabdingbar, dass die Resultate eines LTT grundsätzlich in der Zusammenschau mit Standardmethoden wie ECT und Histologie bewertet werden sollten (30, 31). Andererseits berichten Malahias et al. (32), dass eine im LTT bestätigte Metallsensibilisierung bei beschwerdebehafteter Knie-TEP nicht immer mit einem – allerdings auch nicht präzise definierten – periimplantären Überempfindlichkeitsbild in der Histologie korreliert. Dennoch zeigt die Studie von Malahias et al. dass alle als metallsensibilisierte Personen identifizierte Patienten von einer Revision mit einem „hypoallergenem“ TEP-Modell mit einer signifikanten klinischen und funktionellen Besserung profitierten.

In Analogie zu anderen Anwendungsbereichen des LTT schätzen wir den LTT als wertvolles ergänzendes Diagnostikum sofern Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens eine valide Interpretation erlauben. Dies konnte anhand des Nickels als Modell-Allergen gezeigt und erfolgreich evaluiert werden (33, 34).

In Vorbereitung auf eine Ausweitung der Testsubstanzen für den LTT und aufgrund stetig steigender Beschaffungs- sowie Entsorgungskosten für Radioaktivität, dem damit verbundenen regulatorischen Aufwand und nicht zuletzt wegen

umweltschützender Aspekte wurde eine nicht-radioaktive LTT-Methode etabliert und evaluiert. Andere Arbeitsgruppen berichteten zu modifizierten LTT-Assays wie durchflußzytometrischen Ansätzen und kolorimetrischen Verfahren (35, 36). Anhand von isolierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC), vornehmlich Lymphozyten und Monozyten aus Blutprobenspenden Nickel-allergischer Personen wurden die idealen In-vitro-Stimulationsbedingungen erarbeitet. Eigene Analysen zeigen eine hohe Korrelation von positiver Stimulationsantwort (d.h. messbarer Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin in Antigen-reaktive, proliferierende Lymphozyten) zu positiver Epikutantestung. Als nicht-radioaktive Alternative wählten wir ein dem radioaktiven Verfahrensprinzip ähnliches, wobei nun 5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) in die neu gebildete DNA der proliferierenden Zellen eingebaut wird. Das BrdU wird anschließend über einen mit Europium markierten Antikörper über eine sog. "time-resolved-fluorescence (TRF)"-Messung detektiert. Diese „TRF“-Technik erhöht die Assay-Sensitivität deutlich. Zunächst wurden ideale, nicht-toxische bzw. unspezifisch aktivierende Stimulationszeiten und -Konzentrationen für die Metalle Nickel, Chrom und Kobalt ermittelt und die beiden Essays, der Radioaktiv-LTT-Ansatz und der neue kolorimetrische Ansatz hinsichtlich Messgenauigkeit komparativ evaluiert und optimiert.

Die Stimulationsversuche mit PBMC von 10 Ni-allergischen Patienten sowie 20 nicht-allergischen Kontrollen zeigen eine sehr gute Korrelation der TRF-Messwerte mit den Ergebnissen der radioaktiven Messmethode:

- Ni $7,5 \times 10^{-6}M$ ($r=0,58$; $p=0,0005$)
- Ni $1 \times 10^{-5}M$ ($r=0,96$; $p<0,0001$)
- Ni $2,5 \times 10^{-5}M$ ($r=0,92$; $p<0,0001$)

Dies ist in Abb. 7 dargestellt (37).

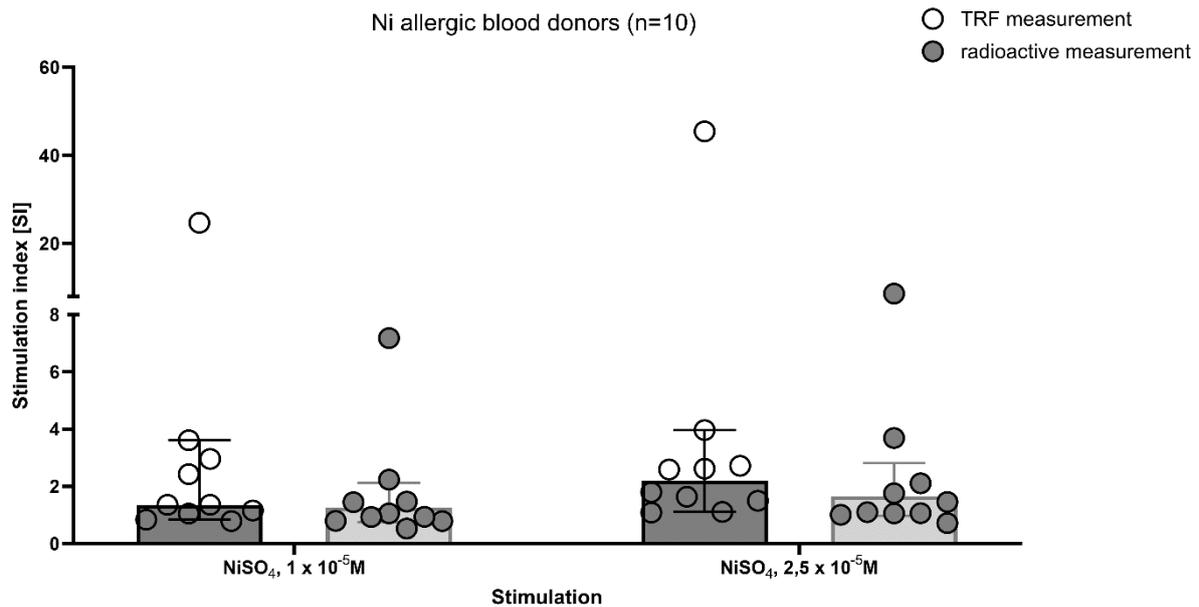


Abb. 7: Vergleich der Stimationsindices bei 10 Ni-allergischen Blutspendern bei paralleler Radioaktiv- bzw. TRF-Messung nach Stimulation der PBMC mit NiSO₄ 1 x 10⁻⁵M und 1,25 x 10⁻⁵M; die Person mit sehr hohen SI-Werten in beiden Messmethoden hatte +++ECT-Reaktion auf Ni. Abb. entnommen aus (37)

Themenbereich 4: Nutzen der Implantatallergie-Diagnostik

Kasuistiken, Fallserien und Registerdaten zeigen, dass auch Metallallergien bei Knie-TEP mit aseptischen nicht mechanisch bedingten Komplikationen wie Schmerzen, Ergüssen oder Lockerung als ursächlich anzunehmen sind (38, 39, 40). Insbesondere verdeutlichen Publikationen zu Symptombefreiheit von Patienten nach Wechsel auf „hypoallergene“ (z.B. oberflächenbeschichte) Endoprothesen den potentiellen Nutzen einer zielgerichteten Allergiediagnostik (41, 42).

In einem eigenen großen Kollektiv von Patienten mit beschwerdebehafteter zementierter Knie-TEP fanden wir neben häufiger Metallallergie auch eine bisher nicht bekannte hohe Allergierate (10%) gegen Gentamicin. Zur Abklärung der Ursachen – mutmaßlich Einbringung Gentamicin-haltigen Knochenzements (43) - konnten wir mittels einer weiteren Nachverfolgungsstudie (22) an 15 Patienten beitragen, und zeigen, dass

- a) die Entscheidung zum Wechsel auf Gentamicin-freie Revisionsoperation bevorzugt bei ausgeprägter klinischer Beschwerdesymptomatik (Revision bei 9 von 15 Patienten) fiel,
- b) der Gentamicin-freien Revisionsoperation eine signifikante Symptom-/Score-Verbesserung folgte. Die Abbildung 8 gibt dies wieder.

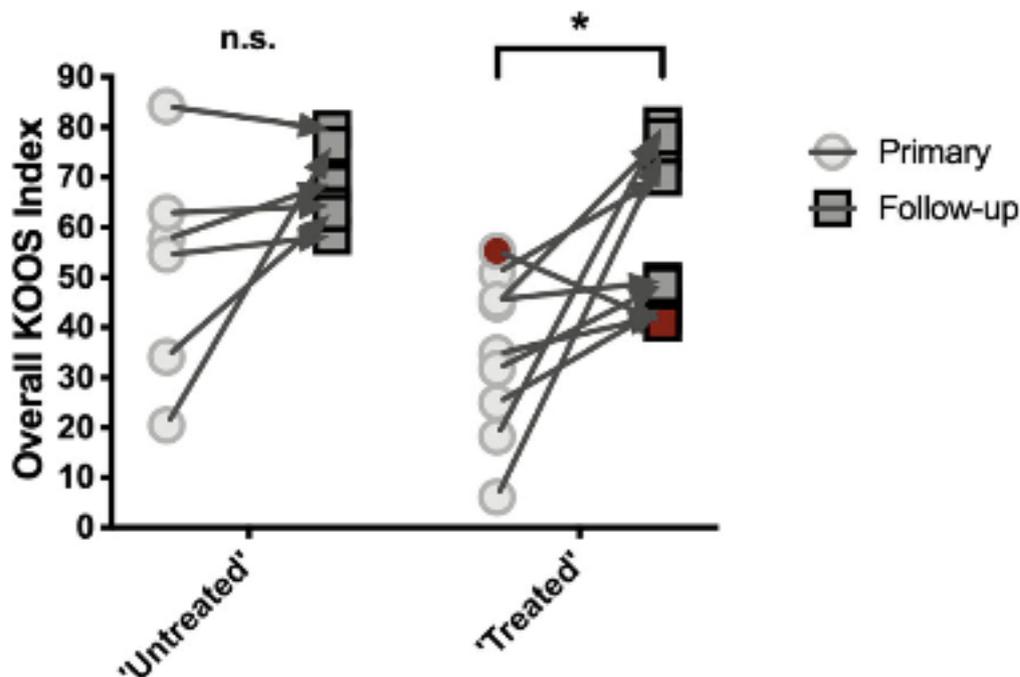


Abb. 8: Vergleich der Patienten ohne Revision-OP („untreated“) sowie mit Gentamicin-freier Revisions-OP („treated“). Darstellung der Verbesserung der KOOS-(Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) Indizes; Knie-TEP-Status initial = „primary“; bei Nachverfolgung = „follow-up“. Farblich markierte Daten = Patient mit schwerer periimplantärer, therapieresistenter „Arthrofibrose“. Abb. entnommen aus (22)

Ein aktuelles retrospektives Folgeprojekt greift dieses Thema auf.

304 konsekutive Patienten mit beschwerdebehafteten Knie-TEP unserer Implantatallergiesprechstunde und ihre behandelnden Orthopäden/Chirurgen wurden kontaktiert: Anamnese, erneuter WOMAC- (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) Funktionsscore und Daten zu Therapie-/ Implantatwechselmaterial erhoben.

Konkret wurde insbesondere der Implantat- und Knochenzementtyp, Ergebnisse des ECT auf Metalle und Knochenzementkomponenten, LTT, WOMAC-Funktionsscore in Relation zu der gewählten Therapie („konservativ“, Implantatwechsel und Art des Revisionsmaterials) und Änderung des WOMAC-Funktionsscores betrachtet.

Als Referenz-Orthopäde beurteilte Hr. Prof. Thomsen (Leiter der Arbeitsgruppe „Implantatunverträglichkeit“ der Orthopädie- und Unfallchirurgie-Fachgesellschaft) im verblindeten Ansatz, ob allergenes Material (CoCrMo-Endoprothetik, Gentamicin-haltiger Knochenzement) anfangs vorhanden waren und ob weiterhin Standard- (allergenes) Material oder hypoallergenes Material (z.B. beschichtete Implantate, Gentamicin-freier Knochenzement) bei Revision verwendet wurden.

Die Auswertung von 79 komplett vorliegenden Datensätzen von Knieprothesenträgern zeigen als häufigste Allergene Nickel (18/79), Kobalt (4/79) und Chrom (4/79) sowie Gentamicin (20/74) und Benzoylperoxid (6/74). 14 von 20 auf Gentamicin positiv getestete Personen waren nachweisbar mit gentamicinhaltigem Knochenzement versorgt gewesen.

Bei 50 der 79 Patienten ergab die Allergietestung (ECT und LTT) einen Hinweis auf Implantatallergie. Bei 32/50 wurde daraufhin das Implantat gewechselt. 25-mal wurde dafür hypoallergenes Material verwendet (Beschichtung, Oxinium, Gentamicin-freier Knochenzement, zementfrei) mit einer mittleren Verbesserung des WOMAC-Funktionsscores um $+20,20 \pm 21,07$. 7mal wurde mit „allergenem“ Standard-Material revidiert. Dies führte zu signifikant geringerer mittlerer WOMAC-Verbesserung $+1,70 \pm 11,91$.

Bei 29 Patienten konnte in der allergologischen (Haut- und/oder LTT-) Testung kein Hinweis auf eine Implantatallergie gefunden werden. 15 erhielten einen Implantatwechsel, 5 davon mit hypoallergem Material, womit eine mäßige Verbesserung des WOMAC bei hypoallergenem Material $+13,58 \pm 14,36$ versus „allergenes“ Standard-Material $+15,76 \pm 15,95$ erreicht werden konnte.

Dagegen zeigte sich bei den 14 Patienten mit Gentamicin-haltigem Knochenzement und entsprechender Allergie nach „Gentamicin-freier Versorgung“ im Verlauf eine deutlich höhere mittlere WOMAC-Verbesserung von $+29,07 \pm 25,66$ im Vergleich zum Belassen von Gentamicin-haltigem Knochenzement ($+ 9,18 \pm 16,38$).

Im Oktober 2023 wurden diese Daten in einem Tagungsabstract und in einem Vortrag der Autorin bei dem Jahreskongress „Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)“ vorgestellt (44).

In den folgenden Tabellen 3-5 sind die Daten aus dem Tagungs-Vortrag und dem zur Einreichung (Stand 4/2024) vorbereiteten Manuskript (Abb. 9) wiedergegeben.

		Patienten mit Knie-TEP (n=79)	
Symptome	Schmerz	92,4%	
	Schwellung	79,7%	
	Bewegungsreduktion	79,7%	
	Erguss	30,4%	
Epikutantest	Nickel	23%	
	Kobalt	5%	
	Chrom	5%	
	Gentamicin	27%	n=74
	Benzoylperoxid	8%	n=74

Tab. 3: Symptommhäufigkeit und Typ-IV-Sensibilisierungen bei 79 Patienten mit Knie-TEP (74 zementiert).

		Patienten mit Hinweis auf Implantallergie (n=50)	Patienten ohne Hinweis auf Implantatallergie (n=29)
Implantatwechsel		32/50	15/29
Hypoallergenes* Material		25/32	5/15
WOMAC	MW ± Stabw	+20,20 ± 21,07	+13,58±14,36
„Allergenes“ Standardmaterial		7/32	10/15
WOMAC	MW ± Stabw	+ 1,70 ± 11,91	15,76 ± 15,95

*Beschichtung, Oxinium, Gentamicin-freier Knochenzement, zementfrei

Tab. 4: Ergebnisse des Implantatwechsels bei Patienten mit/ohne Hinweis für Implantatallergie

		Patienten mit Implantatbeschwerden und positiver Reaktion auf Gentamicin im ECT (n=20) davon 14 mit gentamicinhaltigem Zement fixiert
Implantatwechsel		32/50
Ja gentamicin-haltige auf gentamicin-freie Prothese gewechselt (n=9)		10/14
WOMAC-Verbesserung	MW ± Stabw	+29,07 ± 25,66
Nein gentamicin-haltige Prothese wurde belassen (n=4)		4/14
WOMAC-Verbesserung	MW ± Stabw	+9,18 ± 16,38

Tab. 5: Ergebnisse des Implantatwechsels mit Gentamicin-freier Prothese im Vergleich zu keinem Implantatwechsel

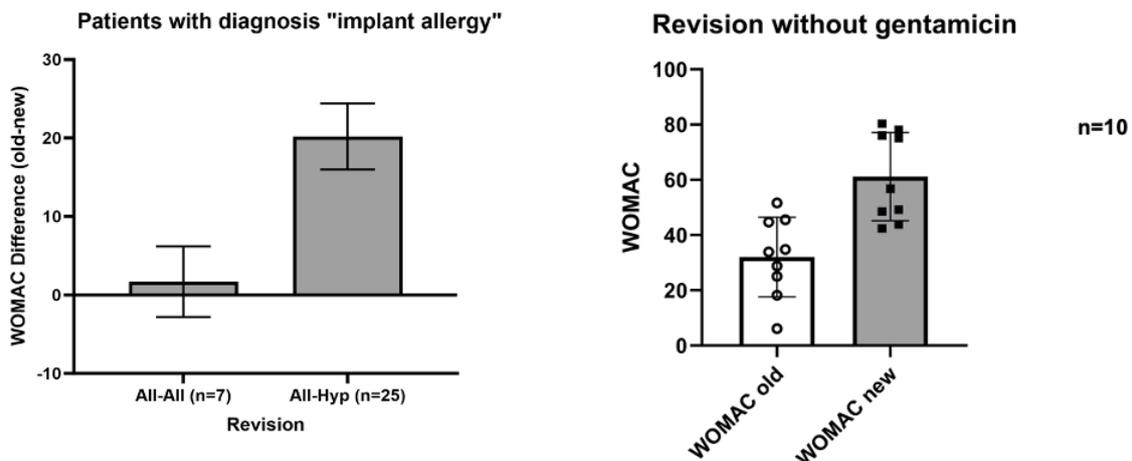


Abb. 9: Entwicklung der WOMAC-Werte bei Revision mit „weiterhin“ allergenem Standardmaterial („All-All“) versus hypoallergenem Standardmaterial („All-hyp“) (Grafik links) und speziell bei Revision mit gentamicinhaltigem versus gentamicinfreiem Knochenzement (Grafik rechts); entnommen aus dem zur Einreichung (Stand 4/2024) vorbereiteten Manuskript.

Auch am Beispiel des oben beschriebenen 10jährigen Diabetiker zeigt sich der Nutzen einer Allergie-Diagnostik in Bezug auf die Verwendung medizinischen Geräte in der Diabetologie, die zwar nicht implantiert, aber langfristig auf dem Hautorgan befestigt sind. Einerseits konnte klinisch eine vorher nicht bekannte IBOA-Allergie identifiziert werden, andererseits konnte die Relevanz dieses Befundes über den Nachweis freigesetzten IBOA mittels einer gaschromatischen Analyse des Insulinpumpen-

Eluates belegt werden. Eine klinische Remission ließ sich zunächst trotz weiterer Verwendung des medizinischen Gerätes durch Zwischenschalten von Stomahesive®-Pflaster als „IBOA-Barriere“ zwischen Haut und Gerät erreichen (12). Analog konnte durch Zwischenschalten von Hansaplast®-Blasenpflaster ein Ekzem-auslösendes Glukosemesssystem (Freestyle libre®) weiter genutzt werden (45).

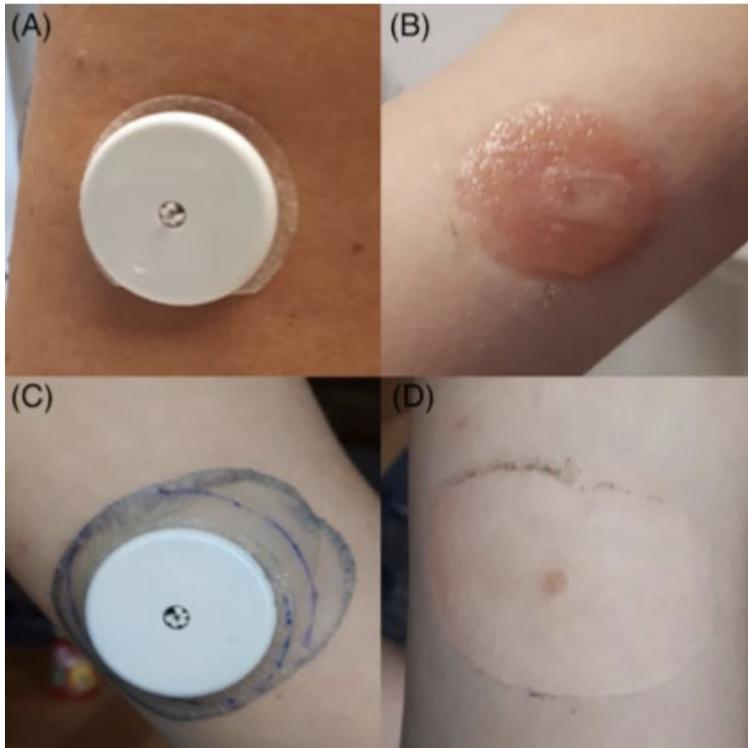


Abb 10: (A), Freestyle Libre. (B), Starke allergische Kontaktdermatitis, verursacht durch Freestyle Libre nach 3 Tagen Tragezeit. (C), Zwei Hansaplast-Pflaster überlagert unter Freestyle Libre. (D), Keine allergische Kontaktdermatitis nach 14 Tagen Tragezeit; in der Mitte befindet sich ein kleiner geröteter Bereich an der Stelle des Sensorkatheters; entnommen aus (45)

In einer weiteren Studie an fünf Patienten konnte die klinische Relevanz der IBOA-Allergie durch Beschwerdefreiheit bei Verwendung IBOA-freier kontinuierlicher Glukosemessgeräte gezeigt werden. Gaschromatographisch konnten wir IBOA hierbei weder im Pflaster noch im Sensor des Dexcom® G5 und G6 nachweisen (17). Dieses Ergebnis wurde durch den Hersteller bestätigt. Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse konnten Patienten mit IBOA-Allergie daraufhin auf den G5, später den G6 umsteigen.

Der implantierbare Sensor Eversense® der Firma Roche Diabetes Care sowie die dazugehörigen Hautpflaster und der Transmitter enthalten unseren

Untersuchungsergebnissen nach ebenso kein IBOA und können daher bei IBOA-Allergie als Alternative in Betracht gezogen werden, falls ein implantierbarer Sensor indiziert ist (18).

Basierend auch auf unseren wissenschaftlichen Erkenntnissen und befördert durch nachhaltigen medialen Druck der Diabetes Internet Community, wurde nach Jahren IBOA aus den neueren Modellen des Freestyle Libre® 2 eliminiert. Erst In Sensoren ab Verfallsdatum Mai 2020 des Freestyle Libre® 2 konnten wir gaschromatographische kein IBOA mehr nachgewiesen (19). Aufgrund der vielen praktischen Vorteile konnten daraufhin Patienten mit IBOA-Kontaktallergie wieder das Freestyle Libre® 2 anwenden, ohne allergische Kontaktekzeme zu entwickeln (19).

Themenbereich 5: Patientenversorgung, Öffentlichkeitsarbeit und Einfluss auf Medizingerätehersteller

Hautveränderungen im Zusammenhang mit modernen medizinischen Geräten in der Diabetologie lassen unserer Erkenntnisse zufolge primär an eine Kontaktallergie denken und erfordern ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten von Allgemeinmedizinern, Diabetologen, Diabetesberatungsstellen und allergologisch versierten Dermatologen. Federführend durch unsere Arbeitsgruppe gelang es, Isobornylacrylat (IBOA) als neue Substanz (0,1% in Vaseline in der DKG-Reihe Kunstharze/Kleber) in die international gültige Leitlinie zur Durchführung des Epikutantests zu etablieren.

In Bezug auf die praktische Patientenversorgung werden insbesondere mit der Diabetes-Ambulanz des Klinikums der Universität München regelmäßige Patientenboards durchgeführt. Neben der Auswahl individuell passender Diabetesgeräte werden Patienten seitens der Dermatologischen Klinik allergologische Expertise, praktische Möglichkeiten von Hautschutz sowie Trainings zum Aufbringen von Schutzpflastern angeboten (45).

In Zusammenarbeit mit dem Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V. (VDBD) wurden Aufklärungskonzepte erarbeitet und in einschlägigen Diabetes-Fachzeitschriften veröffentlicht (Diabetes-Eltern-Journal

03/2017, Diabetes-Eltern-Journal 04/2018, Der Allgemeinarzt 07/2018, Diabetes-Journal 12/2019).

So lange Applikatoren, Messfühler, Geräte lange auf der Haut verbleiben oder auf die Haut geklebt werden, wird es immer wieder zu irritativen und kontaktallergischen Reaktionen kommen. Aufgrund dieser Tatsache ist es notwendig, dass die Hersteller sowohl aus nationalen als auch internationalen Bereichen vollständige Transparenz über Zusammensetzungen aller Gerätebestandteile und von Pflastern und Klebstoffen bieten und Änderungen der Komponenten kommunizieren.

Weiterhin konnte durch hartnäckiges Einwirken auf Hersteller erreicht werden, dass in neueren Glukosemessgeräten (Freestyle Libre 2,3®) und Insulinpumpen auf IBOA in Klebstoffen verzichtet wird (19).

Ein internationales Positionspapier dient auf der Basis der wissenschaftlichen Entdeckungen der Transparenz und Zusammenarbeit von Patienten, Firmen und medizinischen Fachgruppen zur Aufdeckung neuer Kontaktallergene (46). So sollen zukünftig Unverträglichkeitsreaktionen auch an die herstellenden Firmen gemeldet und darüber hinaus Fälle von Kontaktallergien als Vorkommnis an die Abteilung für Medizinprodukte des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weitergeleitet werden.

(<https://www.bfarm.de/DE/Service/Formulare/functions/Medizinprodukte/node.html>).

Die von unserer Arbeitsgruppe erstmals an einem großen Kollektiv gezeigte Kausalität einer Gentamicinallergie für eine beschwerdebehaftete Endoprothetik aufgrund Gentamicin-haltigen Knochenzements erhielt in den letzten Jahren breite Aufmerksamkeit in orthopädischen Fachkreisen. Die deutsche Kontaktallergiegruppe etablierte vor wenigen Jahren folgerichtig unsere in München erprobte „Knochenzementkomponenten-Testreihe“ (einschließlich Gentamicin) deutschlandweit als Standard für das Epikutantestprogramm (47).

Unsere Ergebnisse der Patientennachverfolgung wurden zuletzt im Oktober 2023 beim Jahreskongress der Deutschen Orthopädischen Gesellschaft in Berlin vorgestellt und erhielten sehr viel Aufmerksamkeit in Fachkreisen. Das dazu gerade entstehende Manuskript ist zur Publikation in einem hochrangigen internationalen Journal vorgesehen. Nachdem diese Nachuntersuchung freundlicherweise über die „Non-

Profit“-Patientenorganisation „Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.“ finanziert wurde, werden die Ergebnisse im Laufe des Jahres 2024 idealerweise in Zusammenarbeit mit der Patientenorganisation über verschiedene Medien eine breite Öffentlichkeit erreichen.

Etliche Hersteller orthopädisch-chirurgischer Implantate– speziell künstlicher Knie- und Hüftgelenke – bieten inzwischen adaptierte Implantatmodelle für Metallallergische Patienten an. Diese bestehen entweder aus Alternativ-Legierungen (Titan- oder Oxinium-basiert) oder sind Standard-CoCrMo-Modelle mit einer „versiegelnden“ (d.h. Metallfreisetzung- und Abriebpartikel-reduzierenden) Oberflächenbeschichtung.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden Entwicklungen und Etablierungen klinischer und in-vitro- diagnostischer Verfahren im Kontext von Implantatallergien und kontaktallergisch bedingter Unverträglichkeit medizinischer Geräte in der Diabetologie dargelegt.

So konnte gezeigt werden, dass Typ-IV-Allergien gegenüber Metallen in Endoprothesen aber auch gegenüber Gentamicin aus dem Knochenzement eine wesentliche Rolle bei der Unverträglichkeit von Implantaten spielen.

Im Rahmen der modernen allergologischen Diagnostik wurde eine nicht-radioaktive LTT-Methode für die Routinediagnostik etabliert und evaluiert.

Bei medizinischen Geräten in der Diabetologie wurden kontaktallergisch relevante, bisher unbekannte Inhaltsstoffe mit hohem sensibilisierendem Potential in Klebern und Gehäusen aufgedeckt und entsprechende klinische Tests zum Nachweis entwickelt.

Unsere in Deutschland federführenden wissenschaftlichen Erkenntnisse führten zur Übernahme einer Knochenzement-Test-Reihe für den ECT durch die deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG), wodurch Eisensulfat in den Monitorblock aufgenommen und IBOA in die Kunstharze/Kleber-Test-Reihe für den ECT eingepflegt wurden.

Literatur

1. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA. Analysis of individual inpatient data from German and US Hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jun; 111(23-24): 407–416.
2. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007 Oct 27;370(9597):1508-19.
3. Schulte Strathaus, Regine MEDIZINREPORT Endoprothetik: Zwischen Anspruch und Realität *Dtsch Arztebl* 2016; 113(3): A-80 / B-71 / C-71.
4. Thyssen JP, Menne T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *The British journal of dermatology.* 2011;164(3):473-8.
5. Schalock PC, Menne T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Liden C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis.* 2012;66(1):4-19.
6. Metal allergy – from Dermatitis to Implant and Device failure. Chen JK, Thyssen JP eds. Springer 2018.
7. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004 Aug;59(8):809-20.

8. Berg AK, Norgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, et al. Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20(7):475-82.
9. Wagner N, Kamann S, **Oppel E**. Contact allergy due to insulin pumps and glucose sensor systems. *Hautarzt*. 2020;71(3):205-10.
10. Kamann S, Wagner N, **Oppel E**. Modern diabetes devices for continuous blood sugar measuring: Limitations due to contact allergies. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Dec;19(12):1715-1721.
11. Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):367-73.
12. **Oppel E**, Hoegg C, Summer B, Rueff F, Reichl FX, Kamann S. Isobornyl acrylate contained in the insulin patch pump OmniPod as the cause of severe allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):178-80.
13. Klein A, Kamann S, Högg C, **Oppel EM**. Kontaktallergie auf kontinuierliche Glukosemesssysteme und Insulin-Patch-Pumpen [Contact allergy to continuous glucose monitoring systems and insulin patch pumps]. *Hautarzt*. 2020 Jul;71(Suppl 1):41-43.
14. Kamann S, **Oppel E**, Liu F, Reichl FX, Heinemann L, Högg C. Evaluation of Isobornyl Acrylate Content in Medical Devices for Diabetes Treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Oct;21(10):533-537.

15. Herman A, Baeck M, de Montjoye L et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in the Enlite glucose sensor and the Paradigm MiniMed Quick-set insulin infusion set. *Contact Dermatitis* 2019; 81(6): 432–7.
16. Passanisi S, Lombardo F, Barbalace A et al. Allergic contact dermatitis and diabetes medical devices: 2 clinical cases. *Contact Dermatitis* 2018; 79: 115–7.
17. **Oppel E**, Kamann S, Reichl FX, Högg C. The Dexcom glucose monitoring system – an isobornyl acrylate free alternative for Diabetes patients. *Contact Dermatitis* 2019; 81(1): 32–6.
18. **Oppel E**, Kamann S, Heinemann L et al. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. *Contact Dermatitis* 2020; 82(2): 101–4.
19. **Oppel E**, Kamann S, Heinemann L et al. Freestyle libre 2: The new isobornyl acrylate free generation. *Contact Dermatitis* 2020; 83(5): 429–31.
20. **Oppel E**, Högg C, Oschmann A, Summer B, Kamann S. Contact allergy to the Dexcom G6 glucose monitoring system-Role of 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylphenol) monoacrylate in the new adhesive. *Contact Dermatitis*. 2022 Sep;87(3):258-264.
21. Svedman C, Ulriksdotter J, Lejding T, Bruze M, Mowitz M. Changes in adhesive ingredients in continuous glucose monitoring systems may induce new contact allergy pattern. *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):439-446.
22. Thomas B, Benedikt M, Alamri A, Kapp F, Bader R, Summer B, Thomas P, Oppel E. The role of antibiotic-loaded bone cement in complicated knee arthroplasty: relevance of gentamicin allergy and benefit from revision surgery - a case control follow-up study and algorithmic approach. *J Orthop Surg Res*.

2020 Aug 12;15(1):319.

23. Thomas P, Summer B, Oppel E, Bader R. Implantatallergie in der Endoprothetik. In: Referenz Orthopädie und Unfallchirurgie – Becken und Hüfte. Hrsg. Grützner PA, Hoffmann R, Rudert M. Thieme Verlag Stuttgart New York. 2023, Kap. 8.5, S: 290 – 297.
24. **Oppel E**, Thomas P, Summer B. Eisen als potentiell neu erkanntes Allergen bei Patienten mit Implantatallergie. Vortrag DKG/IVDK-Herbstsitzung; 2021
25. Baer RL. Allergic contact sensitization to iron. J Allergy Clin Immunol. 1973;51(7):35-38.
26. Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. Contact Dermatitis. 1993;28(2):59-62.
27. **Oppel E**, Kapp F, Böhm AS, Pohl R, Thomas P, Summer B. Contact sensitization to iron: A potentially underestimated metal allergen and elicitor of complications in patients with metal implants. Contact Dermatitis. 2022 Jun;86(6):531-538.
28. Gotterson PR, Nusem I, Percy MJ, Crawford RW. Metal debris from bone resection in knee arthroplasty--is it an issue? Acta Orthop. 2005; 76(4):475-480.

29. De Baets T, Waelput W, Bellemans J. Analysis of third body particles generated during total knee arthroplasty: is metal debris an issue? *Knee*. 2008;15(2):95-97.
30. "Quality assurance in the lymphocyte transformation test"--addendum to the LTT publication "Methods and quality assurance in environmental medicine" by the RKI Committee. "Methods and quality assurance in environmental medicine" report by the committee. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2008. 51(9): 1070-6.
31. Health, C.A.f.D.a.T.i., Lymphocyte Transformation Testing (LTT) or Lymphocyte Proliferation Testing (LPT) for Hip or Knee Arthroplasty: A Review of Clinical and Cost - Effectiveness, and Evidence - Based Guidelines, C.A.f.D.a.T.i. Health, Editor. 2012, CADTH.
32. Malahias MA, Bauer TW, Manolopoulos PP, Sculco PK, Westrich GH. Allergy Testing Has No Correlation with Intraoperative Histopathology from Revision Total Knee Arthroplasty for Implant-Related Metal Allergy. *J Knee Surg*. 2023 Jan;36(1):6-17.
33. Ständer S, **Oppel E**, Thomas P, Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. *Contact Dermatitis*. 2017 Apr;76(4):228-234.
34. Summer B, Ständer S, Thomas P. Cytokine patterns in vitro, in particular IL-5/IL-8 ratio, to detect patients with nickel contact allergy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep;32(9):1542-1548.

35. Spoerri I, Scherer K, Michel S, Link S, Bircher AJ, Heijnen IA. Detection of nickel and palladium contact hypersensitivity by a flow cytometric lymphocyte proliferation test. *Allergy*. 2015 Mar;70(3):323-7.
36. Weir C, Li J, Fulton R, Fernando SL. Development and initial validation of a modified lymphocyte transformation test (LTT) assay in patients with DRESS and AGEP. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Oct 9;18(1):90.
37. Summer B, Aszodi-Pump N, Pohl R, Castiglioni L, Thomas P, Oppel E. Development and evaluation of a non-radioactive, ELISA-based lymphocyte transformation test in nickel allergic individuals. *Contact Dermatitis*, submitted.
38. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock, PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*, 2011. 22(2):65-79
39. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019. 56(1):72-85.
40. Munch HJ, Jacobsen SS, Olesen JT, Menne T, Soballe K, Johansen JD, et al. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2015;86(3):378-83.
41. Thakur RR, Ast MP, McGraw M, Bostrom MP, Rodriguez JA, Parks ML. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision. *Orthopedics*. 2013;36(4):4

42. Whiteside LA Clinical results of revision in patients with presumed metal and cement allergy. *The Journal of Arthroplasty* 37 (2022):250-257
43. Thomas B, Kulichova D, Wolf R, Summer B, Mahler V, Thomas, P. High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis*, 2015. 73(6):343-9
44. **Oppel E**, Benedikt M, Thomas P, Thomas B, Aszodi-Pump N, Summer B, Pohl R, Thomsen M. Allergiediagnostik bei beschwerdenbehafteter Endoprothetik: Testergebnisse, Wahl der Therapie und Verlaufsbeobachtung. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2023). Berlin, 24.-27.10.2023. Abstract: Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; Oktober 2023. DocAB26-2657
45. Kamann S, **Oppel E**. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis caused by Freestyle Libre and isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2019;81(5):380-1.
46. Herman A, Uter W, Rustemeyer T, Matura M, Aalto-Korte K, Duus Johansen J, Gonçalo M, White IR, Balato A, Giménez Arnau AM, Brockow K, Mortz CG, Mahler V, Goossens A; ESCD, EECDRG, EADV Contact Dermatitis Task Force, EAACI. Position statement: The need for EU legislation to require disclosure and labelling of the composition of medical devices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):1444-1448.
47. **Oppel E**, Böhm AS, Thomas P, Summer B. Implantatallergie. *Allergologie*. 2021;44(11):7.

Diese kumulative Habilitationsarbeit basiert auf der Grundlage der folgenden publizierten Artikeln:

1. Ständer S, **Oppel E**, Thomas P, Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. Contact Dermatitis. 2017 Apr;76(4):228-234.
2. **Oppel E**, Hoegg C, Summer B, Rueff F, Reichl FX, Kamann S. Isobornyl acrylate contained in the insulin patch pump OmniPod as the cause of severe allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis. 2018;79(3):178-80.
3. Kamann S, **Oppel E**, Liu F, Reichl FX, Heinemann L, Högg C. Evaluation of Isobornyl Acrylate Content in Medical Devices for Diabetes Treatment. Diabetes Technol Ther. 2019 Oct;21(10):533-537.
4. **Oppel E**, Kamann S, Reichl FX, Högg C. The Dexcom glucose monitoring system – an isobornyl acrylate free alternative for Diabetes patients. Contact Dermatitis 2019; 81(1): 32–6.
5. Kamann S, **Oppel E**. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis caused by Freestyle Libre and isobornyl acrylate. Contact Dermatitis. 2019;81(5):380-1.
6. **Oppel E**, Kamann S, Heinemann L et al. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. Contact Dermatitis 2020; 82(2): 101–4.
7. Wagner N, Kamann S, **Oppel E**. Contact allergy due to insulin pumps and glucose sensor systems. Hautarzt. 2020;71(3):205-10.
8. Klein A, Kamann S, Högg C, **Oppel EM**. Kontaktallergie auf kontinuierliche Glukosemesssysteme und Insulin-Patch-Pumpen [Contact allergy to continuous glucose monitoring systems and insulin patch pumps]. Hautarzt. 2020 Jul;71(Suppl 1):41-43.
9. **Oppel E**, Kamann S, Heinemann L et al. Freestyle libre 2: The new isobornyl acrylate free generation. Contact Dermatitis 2020; 83(5): 429–31.

10. **Oppel E**, Böhm AS, Thomas P, Summer B. Implantatallergie. Allergologie. 2021;44(11):7.
11. **Oppel E**, Thomas P, Summer B. Eisen als potentiell neu erkanntes Allergen bei Patienten mit Implantatallergie. Vortrag DKG/IVDK-Herbstsitzung; 2021
12. Kamann S, Wagner N, **Oppel E**. Modern diabetes devices for continuous blood sugar measuring: Limitations due to contact allergies. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Dec;19(12):1715-1721.
13. **Oppel E**, Högg C, Oschmann A, Summer B, Kamann S. Contact allergy to the Dexcom G6 glucose monitoring system-Role of 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylphenol) monoacrylate in the new adhesive. Contact Dermatitis. 2022 Sep;87(3):258-264.
14. **Oppel E**, Kapp F, Böhm AS, Pohl R, Thomas P, Summer B. Contact sensitization to iron: A potentially underestimated metal allergen and elicitor of complications in patients with metal implants. Contact Dermatitis. 2022 Jun;86(6):531-538.
15. **Oppel E**, Benedikt M, Thomas P, Thomas B, Aszodi-Pump N, Summer B, Pohl R, Thomsen M. Allergiediagnostik bei beschwerdenbehafteter Endoprothetik: Testergebnisse, Wahl der Therapie und Verlaufsbeobachtung. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2023). Berlin, 24.-27.10.2023. Abstract: Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; Oktober 2023. DocAB26-2657

Danksagung

Ich möchte allen danken, die mich mittelbar oder unmittelbar auf dem Weg zur Habilitation über Jahre unterstützten – ohne diese Kollegen, Freunde und Familie wäre mir eine klinisch basierte, wissenschaftliche Karriere nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinen akademischen Lehrern der Dermatologie, Herrn Prof. Dr. med. Manfred Goos (Direktor emeritus, Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Essen), Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Gerd Plewig (Direktor emeritus, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians Universität München), Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka (Direktor emeritus, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians Universität München), Herrn Prof. Dr. med. Lars E. French (Direktor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians Universität München) und meinem akademischen Lehrer der Arbeitsmedizin, Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak (Direktor, Institut und Poliklinik für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin) für ihre stetige Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten, insbesondere auch für die wissenschaftliche Freiheit und die mentale Unterstützung.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Peter Thomas für die unermüdliche Unterstützung während der Erstellung dieser Habilitationsschrift, das Geleit durch viele wissenschaftliche Arbeiten und Öffnen der Tore in das spannende Gebiet der Implantatallergologie und meinen beiden langjährigen, geschätzten Weggefährten Herrn PD Dr. rer. biol. hum. Burkhard Summer und Herrn Prof. Dr. med. Michael Flaig, die mich stets freundschaftlich unterstützten und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Zu großem Dank bin ich auch meinen akademischen Lehrern der Allergologie, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Przybilla und Frau Prof. Dr. med. Franziska Ruëff verpflichtet, bei denen ich wesentliche Grundlagen der Allergologie und des wissenschaftlichen Arbeitens erlernen durfte.

Ein besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. Stefanie Kamann, Hautfachärztin in Feldafing, echte Freundin und Mutter meines Patenkindes Valentin. Ihr Antrieb war mir immer eine große Hilfe. Ohne sie wäre ich nicht in die Tiefen der Behandlung des Diabetes mellitus eingestiegen. Gemeinsam saßen wir unendlich viele Abende an Publikationen und Kongressvorträgen und knüpften Kontakte zu Diabeteszentren und Diabetes-Netzwerken.

Danken möchte ich auch Herrn PD Dipl.-Chem. Dr. rer. biol. hum. Christof Högg für die konstruktive Zusammenarbeit im Forschungslabor.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Sonja Gaßner aus dem Allergielabor und Herrn Ralf Pohl aus dem Implantatlabor für ihre unermüdliche Unterstützung, auch oftmals über ihre Arbeitszeit hinaus.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank allen meinen Mitarbeitern der allergologischen Ambulanz für ihre stete und hochqualitative Mitarbeit, ohne die keine der angeführten Publikationen hätte realisiert werden können.

Für die jahrelange moralische Unterstützung während vieler schöner gemeinsamer Stunden und dem steten Angebot, am Familienleben teilzunehmen danke ich meinen Freunden Gwendolyn, Christian, Tristan und Zeno Schuberth von Herzen.

Mein letzter, wichtigster und ganz persönlich herzlicher Dank gilt meiner Mutter Annegret Scharrer, meiner Schwester Barbara und meinem Sohn Leopold für ihren unentwegt positiven und uneigennütigen Zuspruch und ihr Verständnis für all die Stunden, die ich in der Klinik verbrachte, anstatt mit ihnen –
Ihr habt immer an mich geglaubt!