

---

# Nikkelallergi og tannbehandling

ARNE HENSTEN OG NILS JACOBSEN

Nikkel er et sølvhvitt, hardt og formbart transisjonsmetall, som finnes i jordskorpen som sulfidmineraler sammen med jern og kopper eller som magnesiumholdige silikater. Det daglige inntak av nikkel fra fødevarer varierer fra 100 til 900 mikrogram per dag<sup>1</sup>, men bare en del blir tatt opp fra mage/tarmkanalen. Nikkel har nyttige metallurgiske egenskaper og anvendes derfor til mange formål. I medisinen brukes nikkelholdige legeringer bl.a. ved ortopedi og skadekirurgi, i pacemakere og hjerteklaffer etc. I odontologisk protetik er nikkelholdige kobolt/krom og nikkel/krom legeringer velkjent og i kjeveortopedien anvendes rustfritt stål med ca. 8% nikkel i brackets, bånd, ligaturer og ansiktsbuer, samt nikkel/titan tråd med mer enn 50% nikkel.

Nikkel regnes som et essensielt sporelement og toksisiteten er svært liten. Metallisk nikkel klassifiseres heller ikke som et karcinogen selv om det er velkjent at yrkesmessig eksponering for nikkeloksider og sulfider over lang tid kan gi kreft i lunger og neseskillevegg. Det er nikkelets rolle som allergen som skaper problemer innen odontologien. I det følgende vil vi gjennomgå opplysninger fra rapporter og kasus som belyser hvordan nikkelallergi kan gi seg utslag ved tannbehandling og diskutere praktiske konsekvenser.

## Generelle forhold

### **Frigjøring av nikkel fra nikkelholdige legeringer**

Nikkelholdige legeringer korroderer og frigir ionisert nikkel og andre metaller i varierende grad i munnhulen. Korrosjonen bestemmes av den metallurgiske sammensetningen av vedkommende legering og av fysiske og kjemiske faktorer som pH variasjoner, tyggstress, tannbørsting, munnskyllevann etc. Frigjøringen av nikkel er ikke nødvendigvis proporsjonal med prosentinnholdet i vedkommende legering<sup>2</sup>. Inhomogenitet og bimetal-liske kontakter øker korrosjonen. *In vitro* forsøk har påvist små mengder nikkel både fra kjeveortopedisk apparatur og protetiske metallegeringer i kunstig saliva. Simulert funksjon øker frigjøringen. *In vivo* undersøkelser har bekreftet at nikkelinnholdet i saliva øker etter innsetting av kjeveortopedisk apparatur, men økningen er ikke målbar etter en viss tid. Noe nikkel frigjøres også fra nikkelholdige gjenstander på huden ved hjelp av svette.

### **Opptak av nikkel gjennom hud og slimhinner**

Kontakt med immunsystemet forutsetter at fremmede stoffer diffunderer gjennom biologiske membraner. De ytre, dehydrerte og keratiniserte cellelagene i huden utgjør en klar diffusjonshindring. Passasjen vil derfor være avhengig av hudens mikroanatomi og av fuktighetsgraden. Okkludert hud under bandasjer, hansker, plaster eller lignende vil lette diffusjonen av fremmede stoffer. Munnslimhinnen er i hovedsak ikke keratinisert og epitellaget er tynnere enn det tilsvarende lag i hud. På den annen side er slimhinnen dekket av et slimlag, som stadig fornyes og skylles bort. Det er derfor ikke lett å avgjøre om hud eller slimhinne slipper gjennom mest fremmedstoffer. Andre anatomiske forskjeller kan imidlertid ha mer betydning: Det har vært hevdet at huden inneholder en større mengde vevsproteiner med evne til å binde

seg til fremmede stoffer og en større evne å bringe slike komplekser videre via antigenpresenterende celler. Dette kan være viktige faktorer ved utvikling av nikkelallergi.

## Nikkel og immunsystemet

### **Hypersensitivitet**

Detaljknnskapen om immunmekanismer vokser stadig, men man skiller fremdeles mellom reaksjoner basert på sirkulerende antistoffer og cellemedierte reaksjoner. Ved straksreaksjoner (Type I) reagerer sirkulerende antistoffer av IgE typen spontant med et antigen og resultatet kan bli utslett, luftveisødemer og i verste fall anafylaktiske reaksjoner. I odontologien har slike reaksjoner vært knyttet til medikamenter og til restproteiner fra naturlig latex, men også metalliske haptener som nikkel kan føre til slike reaksjoner<sup>3</sup>. Det vanligste nikkelreaksjonen er imidlertid en forsinket, cellemediert immunrespons (Type IV).

Antigener inndeles i immunogener, haptener og tolerogener. Et immunogen kan både sensibilisere og selv være gjenstand for en immunreaksjon, mens et haptent trenger kombinasjon med et vevsprotein for å få antigenegenskaper<sup>4</sup>. Et tolerogen er et antigen som etter en initial eksponering inhiberer senere immunreaksjoner mot seg selv.

### **Nikkel og cellemedierte reaksjoner**

Nikkelioner fungerer som haptener. I kombinasjon med lokale vevsproteiner dannes immunogener som blir transportert videre ved hjelp av antigenpresenterende celler som monocytter, makrofager og Langerhans celler. Ved sensibiliseringen dannes lymfocytter med hukommelse til å stimulere til dannelse av skreddersyde T-lymfocytter ved neste kontakt. Den siste cellepopulasjonen kan gjenkjenne og nøytralisere nikkel/protein immunoge-

net, noe som kan føre med seg en inflammatorisk vevsskade i form av kløe, utslett, eksem etc. Vevsskaden opptrer fortrinnsvis på kontaktstedet, dvs. på munnslimhinne eller hud. Prosessen fører altså til en ervervet immunreaksjon i form av en allergisk kontaktdermatitt eller kontaktmukositt. I tillegg vil sirkulerende T-celler og antigenpresenterende celler kunne møtes langt fra kontaktpunktet og gi seg utslag i fjernreaksjoner på steder som tilsynelatende ikke har noe med munnhulen å gjøre.

Man har diskutert om det finnes en nedre terskel med hensyn til sensibilisering for nikkell, til tross for at allergier i prinsippet er doseuavhengig. I så fall kan en slik terskelverdi være ulik både for forskjellige individer og for opptaksruter hos det samme individ.

## **Hudtester**

Den allergiske status overfor bestemte stoffer kan testes ved intradermale prøver eller hyppigst, lappeprøver. Lappeprøver på hud anvendes også for stoffer som eksponeres på den orale slimhinne. Det er identifisert ca. 130 haptener med relevans til dentale materialer eller dental praksis inklusiv nikkell. Forsøk på å utvikle en allergitest på oral slimhinne har ikke gitt resultater fordi slike reaksjoner ikke er så lett å provosere på slimhinne som på hud. Til gjengjeld er heller ikke sensibilisering er så lett å oppnå på slimhinnen. Korrelasjonen mellom slimhinnereaksjon og hudreaksjon er ikke alltid god. Resultatet av lappeprøver er derfor ikke alltid relevant.

## **Kasusrapporter**

### **Intraorale reaksjoner**

1. En 40-årig dame som hadde vært overømfintlig overfor metaller siden barndommen fikk en alvorlig gingivostomatitt med sår dannelse etter å ha fått tilpasset et metall/keram arbeide. Lappe-

tester viste positivt utslag på nikkel og bare nikkel. Foruten krom, molybden og beryllium inneholdt legeringen 74-78% nikkel. Plagene forsvant etter at arbeidet ble fjernet<sup>5</sup>.

2. En 59 år gammel kvinne hadde en brennende følelse i munnen og halsen, tap av smaksfølelse og vanskeligheter med å svelge. Munnslimhinnen var rød med veldefinert ødem i relasjon til to partielle proteser med metallskjelett utført i en kobolt/krom legering med liten mengde nikkel (0,5%). Lappetester viste positivt utslag både på nikkel og kobolt. Symptomene ble langsomt bedre etter fjerning av protesene, men hun måtte konsekvent unngå kontakt med nikkel og kobolt. Spisebestikk av rustfritt stål gav øyeblikkelig nytt utslag av munnsymptomene<sup>6</sup>.

### Fjernreaksjoner

1. En 28 år gammel kvinne utviklet eksemmer på hender og føtter 6 måneder etter å ha satt inn kjeveortopedisk apparatur. Lappetesten var nikkelpositiv, men det var ingen symptomer i munnslimhinnen. Plagene vedvarte i 24 måneder av de 30 apparaturen var i bruk, forsvant etter fjernelse av apparaturen og kom tilbake igjen da hun på nytt måtte ha ortodontisk behandling<sup>7</sup>.

2. Generell urtikaria med hevelser, feber og leddsmerter hos en 48 år gammel dame ble satt i sammenheng med nikkelallergi fremkalt ved metall/keramkroner som inneholdt nikkel<sup>8</sup>. Hun ble bra ved å fjerne kronene, men fikk alvorlige symptomer igjen etter å ha svelget 20 mg nikkelsulfat. Det ble ikke helt klarlagt hvilken type immunreaksjon man sto overfor, antagelig Type I. Pasienten var tydelig nikkelallergisk ved lappeprøve.

Disse kasus og en rekke andre illustrerer hvordan nikkelallergi kan arte seg i odontologien. Det er en stor overvekt av kvinner, noe som gjenspeiler forholdene når det gjelder nikkelallergi generelt, selv om piercingmoten har bidratt til økning av nikkelal-

lergi også hos menn. De alvorligste tilfellene omfatter overømfintlighet for flere metaller. Noen ganger ses både lokale reaksjoner og fjernreaksjoner, f.eks. i form av vesikler og sår på leppene, avskallinger på håndflaten og eksemer i hodebunnen ved kjeveortopedisk behandling.

### **Hypighet av nikkelrelaterte reaksjoner**

Spørreundersøkelser blant praktiserende tannleger har vist at allergiske reaksjoner forårsaket av tannmaterialer er meget sjeldne. Nyere data fra en norsk undersøkelse kan tyde på metallrelaterte reaksjoner hos ca. 0,2% kjeveortopediske pasienter<sup>9</sup>. Mesteparten av disse reaksjonene var nok forårsaket av nikkel, men hudkontakt med ekstraoral apparatur kan ha øket antallet reaksjoner sammelignet med utelukkende oral eksponering.

## Nikkel og tannbehandling

### **Allergiske reaksjoner og sensibilisering**

Som antydnet ovenfor er det rimelig sikkert at nikkelholdige biomaterialer kan forårsake allergiske reaksjoner hos sensibiliserte individer, selv om slike reaksjoner forekommer sjelden. Men kan pasienter sensibiliseres for nikkel ved tannbehandling?

Eksposeringen for nikkel antas å være størst innen kjeveortopedi. Undersøkelser har vist at en del kjeveortopediske pasienter slår om fra nikkel negativ til nikkel positiv i løpet av behandlingsperiode, men det gjør også et tilsvarende antall individer i samme aldersgruppe uten slik behandling. Kontrasten til den primære sensibiliseringen for nikkel som man har påvist etter piercing av ører er påfallende. Det synes derfor å være godt belegg for å hevde at sensibilisering for nikkel vanskelig lar seg gjøre ved de doser av nikkel som frigjøres fra tannmaterialer. Et mulig unntak kan finnes ved slimhinne/hudkontakt kombinert med friksjons-

irritasjon i det periorale området ved bruk av ansiktsbuer men konkrete bevis for dette er vanskelig å finne.

### **Nikkelallergi og annen metallallergi**

I den foreliggende diskusjonen er fokus satt på nikkel blant de mest dominerende haptendannende metallene nikkel, krom og kobolt. Ofte opptrer allergier for alle tre eller to av de tre metallene sammen fordi eksponeringen har foregått samtidig, altså ikke en kryssreaksjon. Allergi overfor palladium finnes også ofte sammen med nikkel og her diskuteres det om det kan være tale om en kryssreaksjon mellom like metaller<sup>10</sup>. Reaksjoner på metaller som kvikksølv og gull forekommer også. I tidsrommet 1995-97 utgjorde metallreaksjoner i en vesentlig del av registreringene ved Bivirkningsgruppen i Bergen. Lappeprøver viste at nikkel og gull/palladium allergier var de hyppigste reaksjonene, dernest kom krom/kobolt. Nikkelpositive pasienter var ofte overfølsomme også for palladium.

### **Induksjon av toleranse**

Induksjon av toleranse er en mekanisme som naturlig beskytter mot autoimmune reaksjoner, men kan også induseres eksperimentelt. Dyreeksperimentelle studier har vist at nikkel tilført gjennom føde eller frigjort fra nikkelholdige legeringer i munnhulen kan opptre som et tolerogen, ikke et antigen, og at det dermed er vanskeligere å fremkalle en sensibilisering for nikkel senere. Eksponering via munnslimhinnen synes å gi tydeligere toleranse enn eksponering via mage/tarmkanalen.

Bredt anlagte epidemiologiske undersøkelser med utgangspunkt i eksponering for nikkel via kjeveortopedisk apparatur støtter teorien om induksjon av toleranse. Men effekten kan bli utydelig når den generelle eksponeringen for nikkel reduseres, slik som tilfellet var i Danmark etter innføring av restriksjoner med hensyn til nikkelinholdet i metallprodukter for noen år si-

den. En eventuell beskyttende effekt av restaurerende tannbehandling med nikkelholdige metaller vet man lite om.

## Risikovurdering

### **Anamnesticke opplysninger**

Hvilke holdepunkter har så tannlegen for å bedømme risikoen for uønskede reaksjoner ved bruk av nikkelholdige legeringer? Som det fremgår av diskusjonen ovenfor er den prediktive verdien av lappeprøver begrenset, selv om en bekreftet nikkelallergi må betraktes som et fareskilt. Individuelle genetiske variasjoner taler imidlertid mot å basere vurderingen på allmenngyldige retningslinjer ut fra kjent nikkelallergi. Spørsmålet melder seg da om andre anamnesticke opplysninger om tilstander som atopisk dermatitt eller allergier overfor matvarer, pollen eller andre metaller etc. kan bidra noe?

Atopi innebærer en øket tendens til utslag ved IgE-relaterte immunreaksjoner (urtikaria, blemmer, eksem) særlig hos unge mennesker og innbefatter ofte ømfintlig hud. Denne tilstanden settes i sammenheng med en øket tendens til å utvikle irritativ hudsykdom, men sjelden til kontaktallergi. Det er også vanskelig å finne belegg for at nikkelallergi er koplet til allergier overfor pollen, matvarer etc. Likevel kan det være grunn til å være på vakt overfor pasienter med multiple allergier, inklusiv metaller. Dette er et inntrykk som har festet seg etter å ha lest kasusrapporter og beskrivelser som er kommet fram i spørreundersøkelser.

### **Materialvalg**

Det avgjørende både for en allergisk reaksjon og for sensibiliseringen og den allergiske reaksjonen på nikkel er den såkalte biotilgjengeligheten dvs. i hvilken grad nikkellioner frigjøres og saltdannelse skjer. En 18-karats gullfolie plassert på huden hos en

pasient som er allergisk for gull og en rustfri stålplate plassert på en nikkell allergisk person, kan godt gå bra, mens lappetesting med gull- eller nikkelsalter gir grove utslag. Generelt vil edle dentallegeringer være tryggere enn uedle, men frigjøring av nikkelfra rustfrie stållegeringer har også vært betraktet som lite sannsynlig bl.a. på grunn av den beskyttende overflaten av kromoksid. For flere kvaliteter av rustfrie stållegeringer stemmer dette, mens for andre stemmer det ikke. Det kan derfor hevdes at det ikke er nikkelinholdet i en legering som produsentene bør deklarerer, men utløsningsgraden<sup>1</sup>.

Når anamnestiske opplysninger om den allergiske status og positive lappesprøver overfor nikkelf ikke gir noen sikre indikasjoner på graden av risiko for den enkelte pasient, så står tannlegen overfor en vrien vurdering. Det sikreste løsningen er å anvende utelukkende høyedle legeringer på pasienter med kjent nikkell allergi, men dette kan jo berøve en gruppe pasienter muligheten for billig og god behandling uten reell grunn. En annen mulighet er å gå nøye gjennom korrosjonsdata for den aktuelle legering, særlig med hensyn til frigivelse av nikkelf. EU-kommisjonens direktiver har fastsatt grenseverdier for frigivelse av nikkelf fra nikkelfholdige legeringer basert på hudlegenes vurderinger med hensyn til risiko for allergisk reaksjon. Grensene er satt der hvor mindre enn 5% av nikkelfpositive individer vil reagere (Eudirektiver:<http://europa.eu.int>).

## Sluttbemerkinger

Nikkell allergier har plaget store deler av befolkningen i de nordiske land i lang tid, særlig kvinner. Eksponering for nikkelf intraoralt gir allergiske reaksjoner en sjelden gang, men i motsetning til ved piercing er det lite som tyder på at man oppnår sensibilisering ved bruk av nikkelfholdige dentale legeringer. Dette kan skyldes en viss forskjell på slimhinne og hud med hensyn til utvikling av immunreaksjoner. Denne forskjellen kan gi det fordelaktige

resultat at tidlig oral eksponering for nikkell f.eks. ved kjeveortopediske materialer kan føre til nikkell toleranse, dvs. en beskyttelse mot senere sensibilisering.

Risikoen for å fremkalle reaksjoner hos nikkellallergikere ved bruk av nikkellholdige dentale legeringer er liten, men ikke 0, pga. store individuelle genetiske variasjoner. Data fra undersøkelsen blant kjeveortopediske pasienter kan tyde på at en av 50 til 100 nikkellpositive pasienter reagerer på nikkellholdige materialer<sup>9</sup>. En risikoprediksjon på grunnlag av anamnesticke opplysninger er imidlertid vanskelig å komme frem til for det enkelte individ ut over å være på vakt overfor personer med multiple allergier og en tilsvarende familiehistorie.

Den sikreste måten å unngå reaksjoner på er å anvende utelukkende edle legeringer uten nikkell, men sjansen er også god til å unngå trøbbel ved å velge legeringer der bl.a. frigjøringen av nikkell er deklarerert og minimal. Bevisste valg og god journalføring er viktig også i denne situasjonen. For øvrig kan det være grunn til å opprettholde rådet om å utsette piercing av ører eller andre kroppsdeler hos barn til eventuell kjeveortopedisk behandling er fullført.

## LITTERATUR

- 1 Liden C. Nickel. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. *Handbook of Occupational Dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2000. Chapter 66:524-33.
- 2 Wataha JC. Biocompatibility of dental casting alloys: A review. *J Prosthet Dent* 2000;83:223-34.
- 3 Hostynek JJ. Aspects of Nickel Allergy: Epidemiology, Etiology, Immune Reactions, Prevention, and Therapy. In: Hostynek JJ, Maibach HI, eds. *Nickel and the Skin. Absorption, Immunology, Epidemiology, and Metallurgy*. Boca Raton, London, New York, Washington DC: CRC Press, 2002. Chapter 1:1-38.
- 4 Melvold RW. Review of Immunology. In: Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases. Sixth Edn.* Philadelphia, London: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. Chapter 1:1-42.

- 5 Romaguera C, Vilaplana J, Grimalt F. Contact stomatitis from a dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 1989;21:204.
- 6 Fernandez JP, Veron C, Hildebrand HF, Martin P. Nickel allergy to dental prostheses. *Contact Dermatitis* 1986;14:312.
- 7 Trombelli L, Annarosa V, Corazza M, Lucci R. Systemic contact dermatitis from an orthodontic appliance. *Contact Dermatitis* 1992; 27:259-60.
- 8 Espana A, Alonso ML, Caridad S, Guimaraens D, Ledo A. Chronic urticaria after implantation of 2 nickel-containing dental prostheses in a nickel-allergic patient. *Contact Dermatitis* 1989;21:204-5.
- 9 Jacobsen N, Hensten-Pettersen A. Changes in occupational health problems and adverse patient reactions in orthodontics from 1987 to 2000. *Eur J Ortod* 2003;25:591-8.
- 10 Wahlberg JE. Other metals. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. *Handbook of Occupational Dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2000. Chapter 70:551-5.

