

- (25) Manthey, J., R. Dietz, E. Hackenthal, M. Leinberger, N. Röhrig, H. Schmidt-Gayk, A. Schömig, F. Schwarz, W. Kübler: Linksventrikuläre Funktion und Aktivität vasopressorischer Systeme bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol.* 73 (1984), 279.
- (26) McCannell, K. L., G. D. Giraud, P. L. Hamilton, G. Groves: Hemodynamic response to dopamine and dobutamine infusions as a function of duration of infusion. *Pharmacology* 26 (1983), 29.
- (27) Packer, M.: Vasodilator and inotropic therapy for severe chronic heart failure: passion and scepticism. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2 (1983), 841.
- (28) Scholz, H.: Inotropic drugs in the treatment of heart failure. *Hosp. Pract.* 5 (1984), 57.
- (29) Schwarz, K. R., M. Hofmann, W. Mäurer, C. Nadel, K. v. Olshausen, B. Rauch, W. Kübler: Chronische Therapie der congestiven Kardiomyopathie. Wirkung von Prenalterol und Digoxin. *Z. Kardiol.* 74 (1985), 374.
- (30) Tuttle, R. R., J. Mills: Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circulat. Res.* 36 (1975), 185.
- (31) Unverferth, D. V., M. Blauford, R. E. Kates, C. V. Leier: Tolerance to dobutamine after a 72 hours continuous infusion. *Amer. J. Med.* 69 (1980), 262.
- (32) Unverferth, D. V., C. V. Leier, R. D. Magorien, R. Croskery, J. R. Svrbely, A. J. Kolibash, M. R. Dick, J. A. Meacham, N. Baba: Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine. A quantitative ultrastructural study. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 215 (1980), 527.
- (33) Unverferth, D. V., R. D. Magorien, P. Lewis, C. V. Leier: Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Amer. Heart J.* 100 (1980), 622.
- (34) Unverferth, D. V., R. D. Magorien, R. Altschuld, A. J. Kolibash, R. P. Lewis, C. V. Leier: The hemodynamic and metabolic advantages gained by a three-day infusion of dobutamin in patients with congestive cardiomyopathy. *Amer. Heart J.* 106 (1983), 29.

Dr. H. H. Erlemeier, Prof. Dr. W. Kupper, Dr. C. W. Hamm,
Prof. Dr. W. Bleifeld
II. Medizinische Klinik
Abteilung Kardiologie
Universitätskrankenhaus Eppendorf
2000 Hamburg 20, Martinistr. 52

Verursachen Kupfer-Intrauterinpressare eine Kontaktallergie?

B. M. Hausen und W. Hohlbaum

Allergie-Abteilung (Abteilungsdirektor: Prof. Dr. K. H. Schulz) der Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. T. Nasemann) des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf

Aus dem Klientel einer gynäkologischen Praxis (982 Patientinnen) wurden 49 Frauen mit unterschiedlich ausgeprägten Beschwerden nach Tragen eines Intrauterinpressars allergologisch untersucht. Zugleich wurden bei ihnen sowie bei einer Kontrollgruppe Endometriumprouben histologisch untersucht. Bei 38 der 49 Probandinnen bestand eine Nickelallergie. Neun, darunter acht mit einer Nickelsensibilisierung, reagierten nach 24 Stunden auf eine 1%ige Kupfersulfatlösung. Nach 72 Stunden fand sich nur noch bei sechs Frauen eine Reaktion. Nur eine einzige Patientin reagierte noch auf weitere Verdünnungen der Testlösung, doch blieb bei ihr die 48stündige Applikation der Kupferspirale auf dem Oberarm negativ. Lediglich in diesem Fall kann mit einiger Sicherheit angenommen werden, daß eine – wenn auch schwach ausgeprägte – Kupferallergie vorlag. Die histologischen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf einen allergischen Prozeß im Endometrium. Die Untersuchungsergebnisse berechtigen zu der Feststellung, daß die Kupferallergie extrem selten ist.

Do copper intrauterine devices cause contact allergy?

Allergological examinations were conducted on 49 women (out of a gynaecological clientele of 982) with different degrees of complaints after wearing an intrauterine device (IUD). At the same time, they and a control group had an histological examination of endometrial biopsies. Nickel allergy was found in 38 of the 49. Nine of them (eight with a nickel sensitivity) reacted within 24 hours to an application of a 1% copper sulphate solution. A reaction was still present 72 hours later in six women. Only one woman still reacted to further dilution of the test solution, but 48-hour application of the copper spiral to her forearm was negative. It is only in this patient that a (though very weak) copper allergy can be accepted with certainty. There was no evidence of an endometrial allergy histologically. The results justify the view that copper allergy is extremely rare.

Gegenüber den hormonellen Antikonzeptiva, die bei verschiedenen Risikogruppen als kontraindiziert gelten, stellen die lokal anwendbaren Intrauterinpressare eine wichtige Alternative dar, da sie keine systemische Wirkung

haben. Eine zunehmende Bedeutung kommt dabei den in T-Form ausgebildeten und mit Kupferdraht umwickelten Intrauterinpressaren (Kupfer-IUP) zu (1, 40). Als Kontraindikation wird von den Herstellern der Kupfer-IUP auf den Beipackzetteln auch eine Kupferallergie genannt. Da die Bevölkerung gegenüber dem Phänomen »Allergie« zur Zeit besonders sensibel reagiert, haben der

Hinweis auf diese Gegenanzeige sowie Artikel in der medizinischen (37) und Laienpresse über die angebliche Zunahme von Kupferallergien im Zusammenhang mit dem Tragen von Spiralen zu einer Verunsicherung vieler Patientinnen geführt. Bei Besuchen des behandelnden Gynäkologen wird daher vermehrt der Wunsch geäußert, über das Risiko einer Kupferallergie aufgeklärt zu werden, und häufig sogar das Entfernen des eingelegten Kupfer-IUP aus übertriebener Furcht vor einer sich entwickelnden Kupferallergie verlangt.

Die angeblich bestehende Gefahr einer Sensibilisierung und die jüngst in der Literatur geschilderten Fallbeobachtungen veranlaßten uns, kritische Untersuchungen am ausgewählten Klientel einer gynäkologischen Praxis vorzunehmen. Auf die Erfassung möglicher Zusammenhänge mit einer bereits bestehenden Schwermetallallergie – bevorzugt Nickel – wurde dabei ebenfalls Wert gelegt.

Probandinnen und Methoden

Über einen Zeitraum von sechs Jahren (1979–1985) wurden 982 IUP-Trägerinnen statistisch erfaßt. Ihr Alter lag zwischen 15 und 44 Jahren. Das Intrauterinpressar hatte mindestens ein Jahr gelegen, wenn es nicht spontan abgestoßen oder aus medizinischer oder subjektiver Indikation entfernt worden war. 651 Patientinnen wurden während der ambulanten Untersuchung und Behandlung anamnestisch nach Hinweisen auf eine Unverträglichkeit gegenüber Nickel, Chrom, Kobalt und Kupfer befragt. 69 Frauen mit und ohne Beschwerden machten dazu entsprechende Angaben. Danach unterschied sich die prozentuale Häufigkeit der Allgemeinbeschwerden, wie sie bei IUP-Trägerinnen als allgemeine Nebenwirkungen seit langem bekannt sind (1, 34), nicht von der Nebenwirkungshäufigkeit bei jenen Patientinnen, für die anamnestisch der Hinweis auf eine Metallallergie vorlag.

49 Frauen erklärten sich bereit, an den Untersuchungen teilzunehmen.

Der Untersuchungsgang bestand aus folgenden Schritten:

1. genaue Erhebung der Anamnese unter besonderer Erfragung von Atopie-(Neurodermitis-)Beschwerden, Metallunverträglichkeit (besonders Modeschmuck) und beruflichen Tätigkeiten;

2. allergologische Untersuchungen mittels Epikutantests auf dem Rücken: Applikation 24 Stunden, Ablesung nach 24 und 72 Stunden, photographische Dokumentation. Es wurden nicht nur die verschiedenen Metalle in verschiedenen Vehikeln angewandt (Tabelle 1), sondern es wurde auch die in der Universitäts-Hautklinik übliche Standard-Epikutantestreihe herangezogen, wenn Hinweise auf eine Sensibilisierung gegen andere Stoffe vorlagen. Die Ablesung erfolgte bei positivem Ausfall der applizierten Kupfersalze unter Hinzuziehung mehrerer allergologisch geschulter Dermatologen. Der Untersuchung waren ausgedehnte Kontrolltests mit unterschiedlichen Vehikeln und verschiedenen Testkonzentra-

tionen von verschiedenen Kupfersalzen an Ekzematikern, Neurodermitikern und Personen mit gesunder Haut vorausgegangen;

3. hysteroskopische Untersuchung nach CO₂-Gasinsufflation. Entnahme von Endometriumproben aus dem Einbettungsgebiet des Intrauterinpressars und deren histologische Begutachtung. Zur Kontrolle wurden 50 IUP-Trägerinnen ohne Beschwerden als Vergleichsgruppe untersucht;

4. Tragen von Kupfer-Armbändern durch Patientinnen, bei denen der Verdacht einer Kupferallergie vorlag;

5. Bestimmung des Nickelgehaltes von Kupfer-Intrauterinpressaren, Testlösungen und Kupfer-Armbändern mittels Atomabsorptions-Spektrophotometrie (AAS);

6. kritische Auswertung sämtlicher Arbeiten, die im Zusammenhang mit einer Kupferallergie publiziert wurden.

Ergebnisse

Die nach dem Einsetzen des Intrauterinpressars beobachteten Beschwerden waren sehr unterschiedlich ausgeprägt. Sie reichten von vermehrtem Ausfluß über starke Blutungen, unregelmäßigen Zyklus, unregelmäßige Zwischenblutungen, rezidivierende Kolpitiden, intermittierendes krampfartiges Unterbauchziehen und Kohabitationsbeschwerden bis zum spontanen Abstoßen der Kupferspirale. Der Vergleich der beiden Probandengruppen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen bei IUP-Trägerinnen mit nachgewiesener Metallallergie und der Kontrollgruppe ohne Metallallergie. In keinem einzigen Fall waren ekzematöse Veränderungen, urtikarielle Reaktionen oder ein Exanthem beobachtet worden. Nur zwei Patientinnen berichteten über einen Vulvajuckreiz, der im zeitlichen Zusammenhang mit dem Einsetzen und Tragen des Kupfer-IUP aufgetreten war.

Nach entsprechenden Voruntersuchungen an insgesamt 100 Personen erwies sich eine 1%ige Testkonzentration von Kupfersulfat in Wasser als am besten geeignet. Auch bei den anderen Schwermetallsalzen waren Tests mit wäßrigen Lösungen ergiebiger als solche mit dem Vehikel Vaseline.

Bei 38 der 49 Probandinnen bestand eine Nickelallergie. Doch nur neun, darunter acht mit einer Nickelallergie, reagierten nach 24 Stunden auf die 1%ige Kupfersulfatlösung (ein- bis zweifach positiv). Bei der 72-Stunden-Ablesung fand sich nur noch bei sechs IUP-Trägerinnen eine Reaktion (einfach positiv). Nur eine einzige reagierte noch auf die weiteren Verdünnungen von 0,3% und 0,1% (einfach positiv). Doch blieb bei dieser Patientin, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Tragen der Spirale einen Pruritus vulvae bemerkt hatte, die 48stündige Applikation der Kupferspirale auf dem Oberarm unter Okklusivbedingungen ohne Folgen. Drei von acht Patientinnen waren ausschließlich auf Nickel, vier gleichzeitig auf Nickel und Kobalt allergisch. Nur eine reagierte allein auf Chromat. Bei sieben von neun bestanden eindeutige anamnestische Hinweise auf eine atopische Dermatitis (Tabelle 2).

Vier der sechs IUP-Trägerinnen mit nachgewiesener Nickelallergie, die in der Spätablesung (72 h) auf Kupfer reagierte hatten, waren bereit, ein Kupfer-Armband zu

Tab. 1. Testsubstanzen und Vehikel. H₂O = Wasser, Vas = Vaseline

Testsubstanz	Konzentrationen und Vehikel (%)	
Kaliumdichromat	0,5 (H ₂ O, Vas)	0,1 (H ₂ O)
Nickelsulfat	2,5 (H ₂ O, Vas)	1,0; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01 (H ₂ O)
Kobaltsulfat	2,5 (H ₂ O, Vas)	1,0; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01 (H ₂ O)
Kupfersulfat	1,0 (H ₂ O, Vas)	0,3; 0,1; 0,03; 0,01 (H ₂ O)

Tab. 2. Ergebnisse der epikutanen Testuntersuchungen

Gesamtgruppe: 982 IUP-Trägerinnen davon 49 mit Beschwerden; 38 von 49 Nickel-Allergie			
allergologisch untersucht	positiver Test auf CuSO ₄ 1% (H ₂ O)	positiv auf CuSO ₄ 0,3%, 0,1%	
49	9 (nach 24h) 6 (nach 72 h)	1	
auch Nickel-Allergie	auch Nickel und Kobalt	nur Chromat	Atopie
8 von 9 3 von 9 Nickel allein	4 von 9	1 von 9	7 von 9

tragen. Während drei von ihnen, darunter auch die Patientin mit positiven Reaktionen auf 0,3% und 0,1% Kupfersulfatverdünnungen, das Armband ohne Hautveränderungen über vier Wochen tragen konnten, mußte die vierte Person das (geflochtene) Armband nach drei Tagen ablegen, da ekzematöse Veränderungen am Handgelenk auftraten. Diese Patientin wies zwar eine ausgeprägte Nickelallergie auf, doch enthielt das von ihr getragene Kupfer-Armband mit 0,00012% die geringste aller mittels AAS bestimmten Nickelbeimengungen (Tabelle 3).

Die atomabsorptionsspektrophotometrischen Untersuchungen zeigten in Übereinstimmung mit den Angaben der Hersteller, daß in den Kupferspiralen nur äußerst geringe Spuren von Nickel enthalten sind (etwa 3,2 µg/g). Auch in den reinen Kupfer-Armbändern und im Kupfersulfat des Handels, das für die Testlösungen eingesetzt wurde, waren nur geringste Nickelbeimengungen nach-

Tab. 3. Atomabsorptionsspektrophotometrische Bestimmung von Nickelbeimengungen in Kupfer

	Nickel	
	µg/g	%
Testlösung CuSO ₄ 1% (Merck)	3,6	~ 0,00036
Kupferarmband, geflochten	1,2	~ 0,00012
Kupferarmband, breit	2,8	~ 0,00028
Kupferarmband ohne Beschichtung	144,8	~ 0,01448
Kupferarmband mit Beschichtung	3606,4	~ 0,36064
Intrauterinpressare (IUP)	3,1–3,2	~ 0,00032

zuweisen. Sie lagen so niedrig, daß eine Testuntersuchung mit einer vergleichbaren Verdünnung in keinem Fall, auch nicht bei hochgradiger Nickelsensibilisierung, zu einer positiven Reaktion führte. In der Mehrzahl der Fälle war eine Testkonzentration von 0,01% Nickelsulfat negativ. Das Kupferarmband mit einer nickelhaltigen Beschichtung (Nickelkonzentration 0,36%) löste bei der dritten Patientin auch nach vierwöchigem Tragen keine sichtbaren Veränderungen am Handgelenk aus.

Weder bei den Frauen mit liegendem Intrauterinpressar und positivem Kupfersulfat-Test noch bei den anderen IUP-Trägerinnen, die einer Endometriumbiopsie zugestimmt hatten, ließen sich in der hysteroskopischen und histologischen Untersuchung Veränderungen nachweisen, die auf einen allergischen Prozeß hätten schließen lassen. Weder waren entzündliche Infiltrate noch pathologische Ödeme im Einbettungsbereich des Intrauterinpressars oder seiner näheren Umgebung zu beobachten.

Die Literaturschau ergab insgesamt 26 Publikationen zwischen 1952 und 1985, die im Zusammenhang mit einer Kupferunverträglichkeit bzw. -allergie stehen.

Tab. 4. Übersicht und kritische Beurteilung der bisher veröffentlichten Arbeiten zur Kupferallergie. Weitere drei Artikel sind mangels Relevanz unberücksichtigt (19, 23, 33) geblieben. kA = keine Angaben, a) gleichzeitig auch auf Zink, b) gleichzeitig auch auf Chrom, Kadmium und Zink

Autoren	IUP-Trägerinnen	CuSO ₄ positiv	Nickel positiv	andere Kupferexposition	CuSO ₄ positiv	Nickel positiv	Beurteilung
Wagner et al. 1976 (37) Frentz et al. 1980 (18) Forck 1984 (16)	1 13 3	1 0 3	kA 1 von 7 3 von 3	van der Meer 1957 (26) Düngemann et al. 1972 (11) Förström et al. 1977 (15) Cronin et al. 1980 (8) Miranda et al. 1980 (27) Karlberg et al. 1983 (25)	1 7 1 1 1 13	0 von 1 a) 0 von 7 b) 0 von 1 kA 1 von 1 5 von 13	gesichert
Ehrström 1973 (12) Beckman et al. 1979 (5) Jouppila et al. 1979 (24) Romaguera et al. 1981 (30) Rongioletti et al. 1985 (31)	2 1 37 4 1	1 1 0 3 1	kA kA 4 von 37 1 von 4 kA	Basex et al. 1953 (4) Saltzer et al. 1968 (32) Walton 1983 (38)	1 1 6	kA 0 von 1 6 von 6	fraglich gesichert
Barranco 1972 (3) Dry et al. 1978 (10) Barkoff 1976 (2)	1 69 1	1 1 1	0 von 1 4 von 69 kA	Morris 1952 (28) Epstein 1955 (13) Reid 1968 (29) Trachtenberg 1972 (36) Bockendahl et al. 1974 (7) Dhir et al. 1977 (9)	5 32 1 1 1 10	1 von 5 12 von 32 kA 1 von 1 1 von 1 kA	nicht gesichert

Elf Arbeiten berichten über den Verdacht oder Nachweis einer Allergie nach Tragen von Kupfer-Intrauterinpressaren, 15 Veröffentlichungen beschäftigen sich mit anderen Formen der Kupferexposition. Von 153 IUP-Trägerinnen reagierten 13 positiv auf Kupfersalze. Weniger als die Hälfte der Arbeiten gibt auch Auskunft über Ergebnisse von Tests mit Nickelsulfat. Bei den 96 anderen beruflich und nicht berufsmäßig kupferexponierten Personen (15 Arbeiten) mit positivem Testergebnis bei 70 Personen finden sich gleichfalls nur mangelhafte Hinweise auf Nickelexposition und nachgewiesene Nickelallergien. Eine Übersicht zu den Fallbeschreibungen gibt Tabelle 4.

Diskussion

Aussagekräftige Mitteilungen über Kupferallergien, die anhand einer überzeugenden Anamnese mit urtikariellen, ekzematischen oder exanthematischen Reaktionen bei liegendem Intrauterinpressar, Abheilung der Erscheinungen nach Entfernung und Rezidiv nach Wiedereinlegen sowie eindeutig allergischen Testreaktionen auf die Standard-Kupferlösung, weitere Verdünnungen und die Kupferspirale selbst diagnostiziert wurden, liegen nur in wenigen Fällen vor (Tabelle 4). Bei unseren Erhebungen an 982 IUP-Trägerinnen war bei etwa 6% der Verdacht auf eine Kupfersensibilisierung entstanden. Von 49 Frauen reagierten jedoch nur neun auf eine durch Kontrolluntersuchungen als subirritativ ausgewiesene Konzentration von Kupfersulfat (1% in Wasser), von denen in der Spätablesung noch sechs positiv waren. Nur eine einzige IUP-Trägerin sprach auch noch auf zwei weitere Verdünnungen von 0,3% und 0,1% an, was den Verdacht auf eine Kupferallergie weiter erhärtete. Der von dieser Patientin beobachtete Vulvajuckreiz ließ sich jedoch retrospektiv durch eine Candidavulvitis erklären, die nach spezifischer Behandlung verschwand. Nur in diesem einen Fall kann mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß eine – wenn auch schwach ausgeprägte – Kupferallergie vorlag. Bei den anderen IUP-Trägerinnen mit positivem Kupfersulfat-Test (1%), aber negativem Ausfall auf Konzentrationen unter 1%, weist auch die reaktionslos vertragene vierwöchige Exposition von Kupfer-Armbändern darauf hin, daß keine Sensibilisierung vorlag. Für die Hautveränderungen der vierten Patientin nach Tragen eines (geflochtenen) Kupfer-Armbandes haben wir zur Zeit keine ausreichende Erklärung.

Es widerspricht jedoch nicht der Erfahrung, wenn die einzige wahrscheinlich kupfersensible IUP-Trägerin (dritte Patientin) ein Kupfer-Armband über längere Zeit tragen konnte, da der Kontakt mit dem Metall auf dem Arm nicht so intensiv und die Haut vergleichsweise dick ist (Stratum corneum). Darüber hinaus fehlt ein vergleichbares feuchtes Milieu, so daß weniger Kupferionen freigesetzt werden und an die immunkompetenten Zellen gelangen können als im Endometrium.

Obwohl die 1%ige Kupfersulfatlösung an mehr als 50 Personen mit gesunder Haut geprüft wurde, schließt dies nicht aus, daß diese Konzentration bei geschädigter Haut gelegentlich positive, das heißt »falsch-positive« Reaktionen hervorruft. Der bei einigen IUP-Trägerinnen aufgetretene positive Testausfall ist daher möglicherweise im Zusammenhang mit einer anamnestisch nachgewiesenen atopischen Dermatitis zu sehen. Sie geht in vielen Fällen mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Haut einher, so daß bei fakultativ irritativen Metallsalzen, zu denen Kupfersulfat zweifellos zu zählen ist (19–21), eine positive Reaktion ohne Ablauf eines immunologischen Mechanismus zustande kommt.

Epikutantests mit Kupfersulfat und anderen Kupfersalzen ergeben im allgemeinen nicht das morphologische Bild einer klassischen Ekzemreaktion mit Erythem, Papeln und Vesikeln, sondern oft eine diffuse Rötung mit wenigen Papeln und (oder) Vesikeln sowie disseminiert innerhalb und außerhalb des Testareals auftretenden dunklen Flecken, die das Ablesen und Interpretieren der Reaktion erschweren. Sie sind möglicherweise auf eine Reaktion der Kupfersalze mit dem Hautschweiß zurückzuführen (21). Es bedarf daher einer ausreichenden Erfahrung und Hinzuziehung von anderen allergologisch geschulten Kollegen, um das Ergebnis des Epikutantests mit Kupfer richtig zu interpretieren.

Da, wie bereits erwähnt, eine 1%ige Testkonzentration bei empfindlicher oder geschädigter Haut fakultativ zu irritativen Reaktionen führen kann, ist ein positiver Testausfall mit einer einzigen Konzentration allein als diagnostischer Beweis unzureichend. Nur die positive Reaktion auf weitere Verdünnungen, zumindest noch auf eine solche von 0,5%, muß als Kriterium zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden (17). Eine Testung mit Kupfersulfat in Vaseline kann, da das Salz nur schwer aus dem Vehikel in die Haut penetriert, zu falsch-negativen Ergebnissen führen (15). Daher ist bei ausreichendem Verdacht auf eine Kupferallergie eine Testuntersuchung mit Wasser als Vehikel in jedem Fall vorzuziehen. Die beobachtete Häufung einer Nickelallergie bei einigen IUP-Trägerinnen (mit Beschwerden) und anderen Kupferallergikern wurde auch schon von Forck (16) und Walton (38) mitgeteilt. Sie könnte zu der Vermutung Anlaß geben, daß Personen mit einer Nickelallergie leichter eine Kupferallergie erwerben als nicht-allergische Individuen, da sie bereits vorsensibilisiert sind. Für einen solchen Zusammenhang finden sich bisher keine Beweise. Es erscheint ebenfalls unwahrscheinlich, daß die im Kupfer enthaltenen Nickelbeimengungen allein die Ursache für die allergischen Reaktionen sind, da 1. in den Kupferspiralen nur geringste Spuren nachzuweisen sind (16, 18) und 2. Epikutantests mit Verdünnungen von Nickelsulfatlösungen spätestens bei einer Konzentration von 0,01% negativ ausfallen. Diese Beobachtungen wurden auch von anderen Untersuchern (16, 18, 24, 38) bestätigt.

An eine Kreuzreaktion ist aus chemischer Sicht ebenfalls kaum zu denken, da die beiden Metalle im Periodensystem zu weit voneinander entfernt sind (Kupfer in Gruppe I, Nickel in Gruppe VIII). Der regelmäßig negative Ausfall von Tests mit Kupfersulfat bei Nickelallergikern im Rahmen der Untersuchungen in der Allergie-Abteilung der Universitäts-Hautklinik Hamburg spricht ebenfalls nicht für einen solchen Zusammenhang. Die einzige bisher durchgeführte Untersuchung zur Frage der Kreuzreaktivität (13) ist wegen viel zu hoher Testkonzentrationen als nicht aussagekräftig einzustufen. Auch bei den sehr selten auftretenden isolierten Kupferallergien (15, 26) sind Tests mit Nickelsulfat bisher negativ ausgefallen.

Die histologischen Untersuchungen von Endometriumpunkten einer Gruppe von 100 IUP-Trägerinnen, bei denen das Intrauterinpressar mindestens ein Jahr gelegen hatte, ergaben in keinem Fall Veränderungen, die auf einen allergologischen Prozeß schließen ließen. Das war auch bei der Patientin der Fall, die auf weitere Kupfersulfatverdünnungen reagiert hatte. Von der immunologischen Seite her ist das Endometrium durchaus so beschaffen, daß es zu einer zellulär vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion (Kontaktallergie) kommen kann. Im vaginalen und zervikalen Epithelium sind genügend Langerhans-Zellen und andere dendritische Zellen vorhanden, die die Aufgabe von Langerhans-Zellen wahrnehmen können. Neuere Untersuchungen (6) bestätigen die bereits früher gemachten Beobachtungen (14, 39), daß in diesem Bereich mindestens ebenso viele Langerhans-Zellen vorkommen wie in der Epidermis. Es ist daher außerordentlich wahrscheinlich, daß die Langerhans-Zellen oder deren Vorstufen, die nach Antigenkontakt reifen und sich zu Langerhans-Zellen differenzieren, im Endometrium die gleiche Aufgabe des Abfangens von als »fremd« erkannten Stoffen und Präsentierens gegenüber T-Lymphozyten wahrnehmen, wie es in der Haut geschieht. Somit liegen alle Voraussetzungen vor, die zur Induktion einer Kontaktallergie führen können.

Die notwendige Konzentration an Kupferionen, die innerhalb des Endometriums freigesetzt werden muß, um eine sichere Kontrazeption zu gewährleisten, wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend mit 30–50 µg/24 h (im Mittel 45 µg) angegeben (12, 22, 24, 35). Ionen und Radikale werden aus diesem Bereich relativ schnell abtransportiert; der größte Teil gelangt mit dem Menstruationsblut aus dem Körper. Ein Teil der gebildeten Komplexe wird durch Mikro- und Makrophagen phagozytiert, ein weiterer Teil gelangt in das Blutgefäßsystem. Nur ein relativ geringer Anteil wird aktiv in das Endometrium aufgenommen (5). Pro Gramm Gewebe lassen sich 8,6–24,3 µg nachweisen (11). Die Kupferabgabe aus dem Intrauterinpressar entspricht damit etwa 2% der täglichen Kupferaufnahme aus der Umwelt (24). Ausgehend von einem Gesamtgewicht des Kupfers auf dem T-Stück von etwa 118 mg sind nach drei Jahren Verbleib im Endometrium noch etwa 104 mg vorhan-

den; somit werden nur insgesamt 14 mg Kupfer freigesetzt (5, 37). Die darin enthaltenen Beimengungen an Nickel sind so gering, daß sie die durch Nahrung und Getränke täglich aufgenommene Menge an Nickel um das Mehrtausendfache übersteigen.

Beim Studium der bisher beschriebenen Fälle – auch derjenigen, die durch anderweitige Kupferexposition hervorgerufen wurden – kommt man in Übereinstimmung mit Karlberg und Mitarbeitern (25) sowie Forck (16) zu der Auffassung, daß an den Nachweis einer echten Kupfersensibilisierung sehr strenge Maßstäbe anzulegen sind. Eine Kupferallergie ist nur dann als gesichert anzusehen, wenn a) die Anamnese überzeugend ergibt, daß das Entfernen der Spirale zum Abklingen der Erscheinungen (Urtikaria, Ekzem, Exanthem, entzündliches Infiltrat und/oder Ödem im Endometrium) und das Wiedereinlegen zu Rezidiven führt, und wenn b) epikutane Testuntersuchungen noch auf mindestens eine weitere Verdünnungsstufe unterhalb 1% (Kupfersulfat in Wasser) – nach Waltons Überzeugung sogar auf 0,01% (38) – eine positive Reaktion ergeben.

Als fraglich gesichert gelten jene Beobachtungen, bei denen die Anamnese zwar überzeugt, aber die Testkonzentrationen zu hoch waren und (oder) keine Kontrollen vorgenommen wurden.

Als nicht gesichert sind jene Fälle einzustufen, bei denen die Anamnese fehlt oder nicht überzeugt, die Testkonzentrationen zu hoch sind (2,5% und darüber) und (oder) keine Tests, keine Verdünnungen ausgetestet und keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden.

Auf die Literatur angewandt, bedeutet dies, daß die meisten Arbeiten dieser kritischen Überprüfung nicht standhalten. Die anhand der genannten Kriterien vorgenommene Unterteilung (Tabelle 4) führt somit zu der Feststellung, daß in elf Publikationen über IUP-Unverträglichkeiten nur vier Patientinnen übrigbleiben, bei denen sicher eine Kupferallergie vorlag. Im Falle anderer Kupferexpositionen sind es sechs Arbeiten mit zwölf Patienten, wobei in strenger Auslegung der Kriterien die Fälle von Düngemann und Mitarbeitern (11) nur den fraglich gesicherten zugerechnet werden können, da keine Verdünnungsreihe getestet wurde. Als fraglich gesichert gelten sechs weitere Fälle bei IUP-Trägerinnen und acht Fälle bei anderer Kupferexposition. Damit verzeichnet die Weltliteratur insgesamt 16 Fälle einer echten Kupferallergie, bei strenger Auslegung sogar weniger als zehn Fälle. Unter Berücksichtigung der Millionen von Frauen, die ein Intrauterinpressar tragen, der großen Zahl von Individuen, die sich mit einem Kupfer-Armband schmücken, sowie aller Personen, die am Arbeitsplatz oder nicht-beruflich mit Kupfer und Kupfersalzen in Kontakt kommen, und nicht zuletzt der jahrtausendelangen Verwendung von Kupfergeschirr ist die Zahl der nachgewiesenen echten Kupferallergien verschwindend gering. Das steht nicht nur in Übereinstimmung mit den eigenen Befunden, sondern wird auch durch die experi-

mentellen Untersuchungen von Karlberg und Mitarbeitern (25) bestätigt, die für Kupfersulfat im Maximisationstest am Meerschweinchen nur eine äußerst geringe Sensibilisierungspotenz nachweisen konnten: Nur eines von 19 Tieren war zu sensibilisieren.

Das Fazit der Untersuchungen und des Vergleichs mit der Literatur berechtigt zu folgenden Feststellungen:

– Das Risiko der Induktion einer Kupferallergie durch ein liegendes Intrauterinpressar ist als sehr gering einzustufen. Es ist daher unwahrscheinlich, daß bei IUP-Trägerinnen mit einem Ansteigen von Kupferallergien zu rechnen ist.

– Die Aufregung über die angebliche Zunahme von Kupferallergien ist unangebracht. Zu dieser Feststellung kommen auch finnische Autoren (24).

– Auch die Möglichkeit, daß nach Einsetzen eines Intrauterinpressars bei Frauen mit nachgewiesener Nickelallergie verstärkt allergische Reaktionen auftreten, ist als äußerst gering bzw. unwahrscheinlich anzusehen, da die aus den Kupferspiralen freigesetzten Nickelmengen bedeutungslos sind.

– Die meisten Testlösungen und -materialien von Kupfersulfat, die zur diagnostischen Klärung einer Kupferallergie dienen, sind zu hoch eingestellt und führen zu falsch-positiven Reaktionen. Erst eine Testkonzentration von 0,5% (in Wasser) halten wir für sicher subirritativ.

Prof. Dr. K. H. Schulz, Frau Dr. M. Kiehn und Frau Dr. H. Brehm, Allergie-Abteilung der Universitäts-Hautklinik, Hamburg, danken wir für die Unterstützung bei der Beurteilung, Interpretation und Diskussion der Kupfer-Testresultate. Prof. Dr. H.-E. Stegner, Universitäts-Frauenklinik, Hamburg, führte freundlicherweise die histologischen Untersuchungen durch. Dr. A. Gallinat und Dr. R. P. Lueken, Gynäkologische Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses, Hamburg, danken wir für die Durchführung der Hysteroskopien und Endometriumbiopsien. Dank gebührt auch Dr. K. Naumann, Institut für Anorganische Chemie der Universität Hamburg, für die Bestimmung der Nickelbeimengungen in den verschiedenen Kupferproben.

Literatur

- (1) Anger, H.: Lokale Kontrazeptiva. Fertilität 1 (1985), 84.
- (2) Barkoff, J. R.: Urticaria secondary to a copper intrauterine device. Int. J. Derm. 15 (1976), 594.
- (3) Barranco, V. P.: Eczematous dermatitis caused by internal exposure to copper. Arch. Derm. (Chic.) 106 (1972), 386.
- (4) Base, M. M. A., M. Parant: Les dermo-épidermites par la sulfate de cuivre. Arch. Mal. prof. 14 (1953), 176.
- (5) Beckmann, M., H. Wagner: Allergische Reaktionen bei kupferhaltigen Intrauterinpressaren. Med. Welt 30 (1979), 1855.
- (6) Bjercke, S., H. Scott, L. R. Braathen, E. Thorsby: HLA-DR-expressing Langerhans'-like cells in vaginal and cervical epithelium. Acta obstet. gynaec. scand. 62 (1983), 585.
- (7) Bockendahl, H., W. Remy, E. Masuch: Untersuchungen zum Mechanismus des Kontaktkeuzems gegen Kupfer. Arch. Derm. Fortsch. 250 (1974), 167.
- (8) Cronin, E. Contact Dermatitis (Churchill Livingstone: London 1980), 327.
- (9) Dhir, G. G., D. S. Rao, M. P. Mehrotra: Contact dermatitis caused by copper sulfate used as coloring material in commercial alcohol. Ann. Allergy 39 (1977), 204.
- (10) Dry, J., F. Leynadier, A. Bennani, P. Piquet, J. Salat: Intrauterine copper contraceptive devices and allergy to copper and nickel. Ann. Allergy 41 (1978), 54.
- (11) Dügemann, H., S. Borelli, J. Wittenmann: Über Kupfer- und Kadmium-Kontaktkeuzeme bei Schweißern, Schleifern, Galvanisierern und ähnlichen Berufsgruppen. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 7 (1972), 85.
- (12) Ehrström, C.: Metallallergie vid kopperspiral. Svenska Läk.-Tidn. 70 (1973), 1850 und 2310.
- (13) Epstein, S.: Cross-sensitivity between nickel and copper. J. invest. Derm. 25 (1955), 269.
- (14) Figuera, C. D., I. Caorsi: Ultrastructural and morphometric study of the Langerhans cell in the normal human exocervix. J. Anat. 13 (1980), 669.
- (15) Förström, L., K. Tarvainen: Hypersensitivity to copper verified by test with 0,1% CuSO₄. Cont. Derm. 3 (1977), 280.
- (16) Forck, G.: Allergie gegen Kupfer-T-Spirale. Allergologie 7 (1984), 343.
- (17) Forsbeck, M., J. E. Wahlberg: Metallallergi vid kopperspiral. Svenska Läk.-Tidn. 70 (1973), 2309.
- (18) Frentz, G., D. Teilum: Cutaneous eruption and intrauterine contraceptive copper device. Acta derm-venereol. (Stockh.) 60 (1980), 69.
- (19) Gaul, L. E.: Incidence of sensitivity to chromium, nickel, gold, silver, and copper compared to reactions to their aqueous salts including cobalt sulfate. Ann. Allergy 12 (1954), 429.
- (20) Gaul, L. E.: Ring dermatitis. Arch. Derm. (Chic.) 77 (1958), 526.
- (21) Gaul, L. E.: Dermatitis from metal spectacles. Arch. Derm. (Chic.) 78 (1958), 475.
- (22) Hagenfeldt, K.: Intrauterine contraception with copper-T-device. Effect of trace elements in the endometrium cervical mucus and plasma. Contraception 6 (1972), 37.
- (23) Jirasek, L., J. Kalensky: Hypersensitivity to platinum, rhodium, gold, copper, antimony and other precious metals and occupational dermatitis caused by selenium. Cs. Derm. 50 (1975), 361.
- (24) Jouppila, P., A. Niinimäki, M. Mikkonen: Copper allergy and copper intrauterine device. Contraception 19 (1979), 631.
- (25) Karlberg, A. T., A. Boman, J. E. Wahlberg: Copper – a rare sensitizer. Cont. Derm. 9 (1983), 134.
- (26) van der Meer, B. J.: A case of contact allergy to copper and zinc. Ned. T. Geneesk. 101 (1957), 2166.
- (27) Miranda, A., P. A. Quinones: Allergic contact sensitization to copper. 5th Int. Symp. Contact Dermatitis, Barcelona (1980), 26.
- (28) Morris, G. E.: Industrial dermatitis due to contact with brass. New Engl. J. Med. 246 (1952), 366.
- (29) Reid, D. J.: Allergic reaction to copper cement. Brit. dent. J. 125 (1968), 92.
- (30) Romaguera, C., F. Grimalt: Contact dermatitis from a copper-containing intrauterine contraceptive device. Cont. Derm. 7 (1981), 163.
- (31) Rongioletti, F., G. Rivara, A. Reborra: Contact dermatitis to a copper-containing intra-uterine device. Cont. Derm. 13 (1985), 343.
- (32) Saltzer, E. I., J. W. Wilson: Allergic contact dermatitis to copper. Arch. Derm. (Chic.) 98 (1968), 375.
- (33) Szarmach, H., H. Poniecka: Contact allergy due to contact with feeding stuffs for farm animals. Przegł. derm. 62 (1975), 193.
- (34) Tauber, P. F.: Intrauterine Kontrazeption. Fortsch. Med. 100 (1982), 904.
- (35) Timonen, H.: Copper release from copper-T-intrauterine devices. Contraception 14 (1976), 25.
- (36) Trachtenberg, D. J.: Allergic response to copper. J. Periodont. 43 (1972), 705.
- (37) Wagner, H., E. H. Schmidt: Kontraindikationen für die Anwendung von Kupfer-T-Intrauterinpressaren. Med. Welt 27 (1976), 1631.
- (38) Walton, S.: Investigation into patch testing with copper sulfate. Cont. Derm. 9 (1983), 89 und 337.
- (39) Younes, M. S., E. M. Robertson, S. A. Bencosme: Electron microscope observation on Langerhans cells in the cervix. Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968), 397.
- (40) Zipper, J., M. Medel, R. Prager: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. Amer. J. Obstet. Gynec. 105 (1969), 529.

Privatdozent Dr. B. M. Hausen, Dr. W. Hohlbaum
Universitäts-Hautklinik
2000 Hamburg 20, Martinstr. 52