

Unfallchirurg 2017 · 120:116–121
 DOI 10.1007/s00113-016-0309-7
 Online publiziert: 20. Januar 2017
 © Springer Medizin Verlag Berlin 2017

Redaktion

D.G. Höntzsch, Tübingen
 W. Mutschler, München



M. Thomsen¹ · P. Thomas²

¹ Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Klinikum Mittelbaden, Baden-Baden, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Verträglichkeit und Allergie von Osteosynthesematerialien

Hintergrund

Beginnend mit der Formierung der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) Anfang der 60er Jahre haben die offene oder geschlossene Reposition und die interne Fixation von Knochenfrakturen mit Metallplatten und Schrauben, Drähten, Cerclagen oder Nägeln aus Stahl die konservative Behandlung mit Gips und Extension weitgehend abgelöst.

Ebenfalls in den 60er Jahren tauchten die ersten Veröffentlichungen zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Stahlimplantatmaterialien [20] auf und führten zu ersten Bedenken gegen dieses Material.

Hierholzer und Hierholzer [14] untersuchten in den 80er Jahren eine Gruppe von 267 Patienten mit septischen Komplikationen nach Osteosynthese mit V4A-Stahl-DC-Platten und fanden eine Metallallergierate (Ni, Cr, Co) von 10,1 %. Diese Rate betrug in einer Gruppe von 208 Patienten mit komplikationslosem Verlauf und identischem Implantatmaterial 3,9 %. Der Unterschied war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis führte zur Hypothese, dass Allergien gegen Legierungskomponenten der Stahlimplantate die Infektanfälligkeit erhöhen.

Da Gerber und Perren [12] 1980 an Organkulturen von Rattenfemora den toxischen und wachstumshemmenden Effekt verschiedener Metalle, darunter Eisen, Chrom und Nickel, und die hohe Verträglichkeit von Reintitan demonstrierten, fand ein Umdenken v. a. in Zentral- und Nordeuropa statt.

Es kam zu einer Orientierung hin zu Titan und seinen Legierungen.

Osteosynthesematerialien

Die Osteosynthesematerialien waren zu Beginn nur aus *rostfreiem Edelstahl* (V4A-Stahl) nach ISO 5832-1. Dieser besteht im Schwerpunkt aus Eisen. Hinzu kommen etwa 18 % Chrom, ca. 15 % Nickel und ca. 3 % Molybdän.

Implantatstahl ist trotz seines hohen Reinheitsgehalts nicht frei von Korrosion. Obwohl er an sich durch eine Passivschicht geschützt ist, kann es durch Reibung im Bereich der Schraubenlöcher im Falle einer Lockerung zur Freisetzung löslicher Produkte und Zytokine kommen, die das lokale Milieu beeinflussen. Dadurch kommt es zur Ausbildung einer bindegewebigen Kapsel, wodurch öfter ein mit seröser Flüssigkeit gefüllter Raum entstehen kann. Korrosionsprodukte in diesem Raum können sensibilisierend sein und bieten potenziell einen „Nährboden“ für Infektionen.

» Trotz seines hohen Reinheitsgehalts ist Implantatstahl nicht frei von Korrosion

Derzeit kommen Osteosyntheseplatten aus kommerziellem Reintitan nach ISO 5832-2, das zu 99 % rein mit Spuren von Nickel ist, und Marknägel aus einer Titanlegierung (Titan 87 %, Aluminium 6 % mit 4 % Vanadium oder 7 % Niob) zum Einsatz [33]. Reintitan gilt als nahezu korrosionsresistent. Durch eine hohe Biokompatibilität herrscht hier weniger Irritation des lokalen Gewebes. Trotzdem wird auch die Titanallergie diskutiert [13]. Diese ist nach Meinung der AG11-Implantatunverträglichkeit

wissenschaftlich jedoch noch nicht haltbar. Ein weiterer wesentlicher Vorteil sind deutlich weniger Artefakte und Ferromagnetismus durch Titan der Magnetresonanztomographie.

Dass Titan aktuell in Europa bevorzugt wird, liegt neben den schon genannten Gründen auch am niedrigeren Elastizitätsmodul. Unter vergleichbaren Belastungen ist Reintitan fast 2-mal elastischer als Stahl. Durch die Möglichkeit zum knochenähnlicheren Schwingen erhofft man sich auch eine bessere Knochenbruchheilung. Hier hat das Prinzip des Fixateur interne viel Raum eingenommen. Mehr Informationen hierzu finden sich im Beitrag von Heyland et al. in diesem Heft [41].

Allerdings sieht man häufiger bei Titanimplantaten auch das Problem des Schraubenbruchs. Entweder beim Einbringen und Festziehen der Schrauben oder viel häufiger bei der Metallentfernung. So berichten Pretell-Mazzini et al. [23] über deutlich höhere Komplikationsraten mit kanülierten Titanschrauben nach Versorgung einer Epiphysiolysis capitis femoris (ECF) bei Kindern. Insbesondere winkelstabile Schrauben brechen gerne oder lassen sich nicht lösen, weshalb immer wieder über eine alternative Versorgung mit Stahlimplantaten nachgedacht wird. In der Kinderorthopädie und in Bereichen mit nicht zu hoher Traglast werden auch Implantate aus Magnesium diskutiert [18]. Diese spielen in unserem Vergleich allerdings eine untergeordnete Rolle. Aufgrund dieser Probleme wird zunehmend häufiger diskutiert, ob Stahlimplantate nicht wieder mehr zum Einsatz kommen sollten. Ein wichtiger Gesichtspunkt hierbei ist die

Tab. 1 Formen der allergischen Reaktion/Implantatunverträglichkeit

Platten und Schrauben ohne Lockerung	Verzögerte Wundheilung Ekzeme
Platten und Schrauben gelockert, Abrieb und Korrosion	Ekzeme Urtikaria Pseudoerysipiel Schmerz
K-Drähte, Cerclagen	Verzögerte Wundheilung Ekzeme Abakterielle Osteomyelitis, Schwellung

Frage der allergischen Reaktion auf Implantate.

Allergie

Die Allergie als krankmachende Überempfindlichkeit ist mit 2 Formen in der Klinik am häufigsten:

- die (IgE-)Antikörper-vermittelte Soforttypreaktion (Typ-I-Reaktion) beispielsweise als Urtikaria oder allergische Rhinokonjunktivitis und
- die T-Lymphozyten-vermittelte Spättypreaktion (Typ-IV-Reaktion) beispielsweise als allergisches Kontaktekzem oder Arzneireaktion.

Dementsprechend sind bei letzteren in der Histologie T-Lymphozyten, teils Makrophagen („lymphohistiozytäres Infiltrat“) und mehr oder weniger eosinophile Granulozyten zu sehen. Beschriebene allergieverdächtige Überempfindlichkeitsreaktionen auf Metallimplantate werden in der Regel als „Spättypallergie“ eingestuft, da meist T-lymphozytär betont Entzündungen und/oder positive Reaktionen in Spättypallergietests gesehen werden [35]. In neuerer Zeit bekommt die Zytokinreaktion mehr und mehr Bedeutung [32]. Das Interesse gilt dabei speziell auch einer überschießenden unspezifischen Immunantwort. Dies wären beispielsweise eine metallionen- oder partikelinduzierte verstärkte Inflammationsaktivierung („Alarmsignalreaktion“ in Monozyten und Makrophagen) und/oder gestörte Gegenregulation mit erhöhter Zytokin-(IL-1 β -)Bildung.

Allergieverteilung

In einer 2001 veröffentlichten Studie [26] fanden sich in Süddeutschland Kontaktallergieraten der Allgemeinbe-

völkerung gegen Nickel bei 13,1 % (Frauen 20,4, Männer 5,8 %), gegen Kobalt bei 2,4 % (Frauen 3,4, Männer 1,4 %) und gegen Chrom bei 1,1 % (Frauen 1,5, Männer 0,7 %). Bei jüngeren Patienten liegen die Quoten für eine Metallsensibilisierung noch höher. Solche Verteilungen konnten wir 2008 auch bei Untersuchungen zur Endoprothetik feststellen [24].

Metallkontakt durch Umwelteinflüsse wie Modeschmuck, Knöpfe, Kleidungsverschlüsse, Zahnersatz, Handys und mit Chrom gegerbtem Leder kann allergische Reaktionen fördern. Während in Europa die Sensibilisierung durch nickelhaltigen Modeschmuck durch EU-Regulierung deutlich rückläufig ist, steigen die Zahlen in den USA an [38]. Es ist aber durchaus möglich, dass trotz kutaner Metallallergie die entsprechenden in den Körper eingebrachten Metalle reaktionslos vertragen werden. So berichteten Carlsson und Möller [8], dass bei 18 Patienten mit bekannter Metallallergie und Implantation des allergieauslösenden Metalls nur ein Patient eine allergiebedingte Komplikation (Ekzem durch Stahldrahtcerclage) entwickelt hatte.

» Metallkontakt durch Umwelteinflüsse kann allergische Reaktionen fördern

Dementsprechend gibt es hauptsächlich kasuistische Mitteilungen zu allergischen Reaktionen auf edelstahlbasierte Osteosynthesematerialien [4, 28], während die große Mehrheit der Patienten keine Probleme zu entwickeln scheint. Große Datenbanken gibt es hierzu allerdings nicht, und die Datensammlung der Münchner Arbeitsgruppe AllergoMat hat ein selektiertes Krankenklientel [10].

Eine jüngere Arbeit über 862 Patienten mit Trichterbrustoperationen sowie Edelstahlbügelversorgung nach Nuss ergab, dass bei 2,2 % eine Metallallergie (speziell Nickelallergie) mit Komplikationen assoziiert war [22, 25]. Obwohl diese Arbeit eine große Vergleichsgruppe hat, ist kritisch zu betrachten, dass zu 95 % Jungen (Durchschnittsalter 14,7 Jahre) betroffen waren und dies überhaupt nicht dem normalen Allergikerverteilungsmuster entspricht, wo wir in der Mehrzahl Frauen finden. Insgesamt wurden auch nur 3 Jungen nachoperiert und nur 2 erhielten statt einem Stahl- einen Titanbügel. Deshalb muss man sich fragen, inwieweit man es wirklich mit einer Allergie zu tun hatte. Torgersen et al. [39] sahen im Vergleich Miniplatten und Schrauben aus Titan vs. Stahl bei Anwendung im Oralbereich keinen Unterschied. Beide Metalle machten eine leichte Reizung.

Das weltweit einmalige Registrieren von Gesundheitsdaten der dänischen Bevölkerung hat eine Gegenüberstellung von Endoprothesenversagen-/Revision und Kontaktallergiedaten ermöglicht. Die 2015 von Münch et al. [21] veröffentlichten Ergebnisse zum Vergleich von Knieendoprothesen (K-TEP)-Patienten aus dem dänischen Register ($n = 46,407$) mit Daten des Kontaktallergieregisters ($n = 27,020$) ergab 327 überlappende Personen. Das Vorkommen einer Kontaktallergie auf Co, Cr oder Ni bei Patienten mit oder ohne Revisionsoperation war vergleichbar. Allerdings wurde bei Personen mit 2 oder mehr Revisionsoperationen eine deutlich erhöhte Kobalt- und Chromallergierate gefunden.

Bravo et al. [3] zeigten ganz aktuell in einer gematchten Kohortenstudie an 161 Patienten, die mit einer Knieprothese versorgt wurden [3], dass die 56 mit einem positiven Hauttest (Epikutantest) auf Metall keine höhere Komplikations- oder Revisionsrate haben.

Erste Versuche zur Verbesserung der Datenlage stellt das oben genannte Implantatallergieregister [10] dar. In einer von uns durchgeführten und 2013 publizierten Befragung unter Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE) konnte gezeigt werden, dass nur bei

0,7 % der mit einer Hüft-TEP versorgten Patienten und 1,2 % der Knieprothesen versorgten Patienten, die mit Problemen behaftet waren, der Verdacht auf eine Allergieproblematik vorlag [37]. Dies zeigt, wie klein der Anteil von Endoprothesenpatienten mit einer allergischen Reaktion auf Metalle ist und dass wir es ausschließlich mit einer allergischen Spätreaktion Typ IV zu tun haben. Zu bedenken ist dabei, dass die ganze Problematik über Abriebpartikel getriggert wird, die in der Mehrzahl durch die Gleitreibung bzw. dessen Abrieb bestimmt sind.

» Der Anteil von Endoprothesenpatienten mit einer allergischen Reaktion auf Metalle ist gering

Ganz selten entsteht der sensibilisierende Abrieb durch die Lockerung der Prothesen selbst. Dies könnte dann mit dem Auslösepotenzial von gelockertem Osteosynthesematerial verglichen werden. Korrosion kommt sowohl in Kunstgelenken als auch an Osteosynthesematerial vor.

Zum Thema „Osteosynthesematerialien“ gibt es unseres Wissens keine vergleichbaren Registerdaten.

Klinische Bilder einer Allergie gegen Stahl/CoCr

Bezüglich *Hautreaktionen* fassten Kubba et al. [16] schon in den 1980er Jahren eine Serie von Patientenberichten zusammen, in denen lokale Ekzeme, rezidivierende, an Erysipel erinnernde Rötungen und Schwellungen in Assoziation zu einer Metallallergie gebracht wurden. Ekzeme wurden nach Osteosynthesen speziell im Extremitätenbereich beobachtet [4, 9] und eine Nickelallergie gesehen (■ Tab. 1; ■ Abb. 1). Es wurde auch die Empfehlung ausgesprochen, Hautclips nicht bei Patienten mit bekannter Nickelallergie zu verwenden, worauf auch wir in den Empfehlungen der AG 11-Implantatunverträglichkeit hinweisen [29, 31, 35].

Fallberichte weisen darauf hin, dass auch Ekzeme über hautnah verbliebe-

Unfallchirurg 2017 · 120:116–121 DOI 10.1007/s00113-016-0309-7
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

M. Thomsen · P. Thomas

Verträglichkeit und Allergie von Osteosynthesematerialien

Zusammenfassung

Metallische Implantate zur Osteosynthese sind heute aus der Orthopädie und Unfallchirurgie nicht mehr wegzudenken. Stahlimplantate, insbesondere Cerclagen, und Zuggurtungen können wegen Friktionen Korrosionsphänomene zeigen und können mit und ohne Lockerungen eine bindegewebige Kapsel mit Flüssigkeitssaum erzeugen. Korrosion und Flüssigkeitssaum können potenziell eher zu Unverträglichkeit und Infektionen führen. Titanimplantate haben den Vorteil der allergologisch besseren Verträglichkeit. Problematisch sind die Materialentfernungen insbesondere von Titanimplantaten, da hier häufiger Materialbrüche auftreten und insbesondere

bei winkelstabilen Montagen Blockaden der Verbindung Titan/Titan und/oder der Schrauben durch An-/Einwachsen im Knochen auftreten. Bis auf Einzelfallbeschreibungen gibt es allerdings keinen Hinweis, dass die derzeitigen Edelstahlimplantate häufiger allergische Reaktionen auslösen. Bei einer osteosynthetischen Versorgung sollten immer Stabilität, Lockerungsgefahr, manifeste Allergien und die Möglichkeit der Entfernung berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Metallunverträglichkeit · Korrosion · Flüssigkeitssaum · Stahl · Titan

Compatibility and allergies of osteosynthesis materials

Abstract

Metal implants for osteosynthesis are nowadays standard in orthopedic and trauma surgery. Steel implants, especially cerclages, bands and wires, can show more corrosion due to friction and lead to encapsulation in connective tissue with fluid borders even without loosening. Corrosion and fluid borders are potentially more susceptible to incompatibility and infections. Titanium implants have the advantage of better allergic compatibility. Problems may occur in material removal, especially with titanium implants because material fractures occur more frequently. Particularly with fixed angle

constructions, the blocking of titanium-titanium bonding and/or screws in bone can occur by adhesion and ingrowth. Apart from single case reports there is no evidence that modern steel implants cause more allergic reactions than titanium; therefore, in the treatment by osteosynthesis the stability, risk of loosening, manifestation of allergies and the possibility of material removal must always be considered.

Keywords

Metal hypersensitivity · Corrosion · Fluid border · Steel · Titanium

nen Metallfragmenten, z. B. abgebrochene Schrauben oder Metallspäne nach Metallentfernung, korrosionsabhängig bei vorliegender Metallallergie entstehen können [2]. Starke Schmerzen und Hautreaktionen als allergische Reaktion auf Knieprothesen fanden sich in Einzelfällen [7, 36]. Über Ekzeme bei Hüftendoprothesen wird noch seltener als über Ekzeme bei Knieendoprothesen berichtet, allerdings dann häufiger bei der Metall-Metall-Gleitpaarung [37]. Ebenfalls selten werden Hauteinblutungen im Sinne einer *Vaskulitis* oder *Urtikaria* durch Metallimplantate beschrieben oder systemische Kontaktdermatitiden [19].

Klinische Bilder einer Überreaktion gegen Titan

Zunächst muss klar gesagt werden, dass es noch keine exakte Testmöglichkeit bei Verdacht auf Titanallergie gibt – weder im Lymphozytentransformationstest (LTT) noch im Epikutantest. Auch die histologische Untersuchung kann das nicht klären. Zumindest wird 2017 eine multinationale Multicenterstudie zur Etablierung neuer Metall- (auch Titan-) Epikutantestpräparationen starten. Erst muss eine klare Diagnosemöglichkeit an „Leuchtturmpatienten“ etabliert werden, bevor über ein solches Krankheitsbild „spekuliert“ wird. Dementsprechend ist



Abb. 1 ▲ Zustand nach osteosynthetisch versorgter Außenköchelfraktur mit allergischer Hautreaktion (Ekzem) auf das Implantat (Bild: Prof. Thomas, München)

der Begriff „Titanallergie“ in der Allergologenfachwelt noch nicht anerkannt, und entsprechend skeptisch sollten Publikationen beurteilt werden, die diesen Begriff als gegeben ansehen [30].

Immerhin setzt sich das Immunsystem mit im Körper freigesetztem Titan auseinander, wobei es wohl eher zu „Toleranz/Verträglichkeit“ kommt [32]. Das Risiko der „Allergisierung“ durch Titan scheint trotz einzelner Fallbeschreibungen [28] in der Weltliteratur gering zu sein, wird aber immer wieder diskutiert [11, 40].

In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird in der Arbeit von Sicilia et al. [27] bei 1500 Versorgungen mit Titanmaterialien eine Prävalenz von 0,6 % „Titanallergien“ postuliert. Wie bei Stahlplatten gibt es aber auch bei Verwendung von Titan Überempfindlichkeitsreaktionen mit verzögerter Knochenheilung, Ekzemen und T-Zell-Überreaktionen [28, 39] oder Reaktionen mit lokaler Entzündung oder Wundheilungsstörung sowie Ekzem [15].

Allergien und Infekte an Platten

In welchem Maß ein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen Allergie und

Infektentstehung am Implantat besteht, ist immer noch nicht sicher zu beantworten. Arens et al. [1] zeigten, dass im Tierexperiment bei Plattenosteosynthesen mit Stahl doppelt so viele Infekte auftraten wie bei der Versorgung mit Titan, bestätigten damit noch einmal die Arbeit von Gerber und Perren [12] und vertraten die Ansicht, dass es an der besseren Biokompatibilität von Titan liege.

Arens et al. [1] konnten bei einer Allergieprävalenz von 4,6 % die Hypothese der Allergie als auslösendes Moment allerdings nicht bestätigen. In der Gruppe mit initialer bakterieller Kontamination betrug die Allergieprävalenz 3,5 % und ohne bakterielle Kontamination 6,4 %. Ein klinisch manifestes Neuauftreten einer zuvor nicht festgestellten Metallallergie nach Osteosynthese wurde nicht beobachtet. Zwei Infekte fanden sich bei vorbestehender Ni-Allergie in der Gruppe mit bakterieller Kontamination. Da in beiden Fällen eine Titanplatte verwendet wurde, konnte dies nicht auf das Osteosynthesematerial zurückgeführt werden.

Im Rahmen einer Promotionsarbeit aus Heidelberg [17] fanden sich Hinweise, dass Titan als Osteosynthesematerial nicht als biologisch inert anzusehen ist.

Titan und Stahlimplantate setzen Partikel frei, die zu einer qualitativ und semiquantitativ nahezu gleichen immuninflammatorischen Gewebereaktion führen. Diese Reaktion wird dabei v. a. von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten in Abwesenheit von B-Lymphozyten getragen.

Besondere Bedeutung haben diese Erkenntnisse im Rahmen der Diskussion um die Entfernung von Osteosynthesematerial auch aus Titan, wobei gerade bei jungen Patienten eine individuelle Diskussion zu fordern ist. Zum Phänomen Titan und biologische Effekte haben Cadosch et al. [5, 6] vielfach publiziert und die mögliche Differenzierung titanexponierter Monozyten zu Osteoklasten wie auch deren Freisetzung proentzündlicher Zytokine beschrieben.

Fazit für die Praxis

In der letzten Sitzung der Arbeitsgemeinschaft 11-Implantatunverträglich-

keit (DGOOC) wurde folgendes Vorgehen besprochen und empfohlen:

- In Situationen, in denen eine Metallentfernung nach knöcherner Durchbauung der ehemaligen Fraktur primär nicht geplant ist und von einer dauerhaften Liegedauer bei tolerabler Belastung des Implantats auszugehen ist, würde man aufgrund der vermeintlich besseren Bioverträglichkeit und der geringeren Artefakte im MRT Titanimplantate verwenden.
- Insbesondere bei einer präoperativ zu erfragenden oder im Epikutantest (nie Metallplättchentest [34]) abgeklärten Allergie gegen Legierungskomponenten von V4A-Stahl sollte bei notwendigen Operationen mit Osteosynthesen dem alternativen Material Titan der Vorzug gegeben werden, nicht zuletzt, um potenzielle spätere Diskussionen bei Exazerbation der Allergie zu vermeiden.
- Anders gestaltet es sich bei Osteosynthesen, die eher früher wieder entfernt werden. Hier ist das Risiko der Sensibilisierung oder Unverträglichkeit nicht so hoch und es überwiegt der Vorteil, dass eine Stahlschraube nicht so leicht abbricht und dann der „Flurschaden“ der Entfernung geringer ist.
- Letztendlich sollte bei einer Versorgung immer über Stabilität, Lockerungsgefahr und die Möglichkeit der Entfernung nachgedacht werden.
- Die Abwägung des Für- und Wider sollte mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch erfolgen und dokumentiert sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Thomsen
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Klinikum Mittelbaden
Balger Strasse 50, 76532 Baden-Baden,
Deutschland
m.thomsen@klinikum-mittelbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Thomsen und P. Thomas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Arens S, Schlegel U, Printzen G, Ziegler WJ, Perren SM, Hansis M (1996) Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 78(4):647–651
- Basko-Plluska J, Thyssen JP, Schalock PC (2011) Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis* 22:65–79
- Bravo D, Wagner ER, Larson DR, Davis MP, Pagnano MW, Sierra RJ (2016) No increased risk of knee arthroplasty failure in patients with positive skin patch testing for metal hypersensitivity: a matched cohort study. *J Arthroplasty* 31(8):1717–1721
- Brehler R, Grabbe J, Eichelberg D (1990) Nickelallergie nach Plattenosteosynthese. *Aktuelle Dermatol* 16:202–203
- Cadosch, Chan E, Gautschi OP, Filgueira L (2009) Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening-current concepts. *J Biomed Mater Res A* 91(4):1252–1262
- Cadosch D, Al-Mushaiqri MS, Gautschi OP, Meagher J, Simmen HP, Filgueira L (2010) Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts. *J Biomed Mater Res A* 95(4):1004–1010
- Caicedo MS, Solver E, Coleman L, Hallab NJ (2014) Metal sensitivities among TJA patients with post-operative pain: indications for multi-metal LTT testing. *J Long Term Eff Med Implants* 24(1):37–44
- Carlsson A, Möller H (1989) Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 69(1):62–66
- Cramers M, Lucht U (1977) Metall sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. *Acta Orthop Scand* 48(3):245–249
- Eben R, Walk R, Summer B, Maier S, Thomsen M, Thomas P (2009) Implantallergieregister ein erster Bericht. *Orthopäde* 38(6):557–562
- Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, Thyssen JP (2016) Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Derm* 74(6):323–345
- Gerber H, Perren SM (1980) Evaluation of tissue compatibility of in vitro cultures of embryonic bone. In: Winter GD, Leray JL, de Groot K (Hrsg) *Evaluation of biomaterials*. John Wiley & Sons Ltd, London, S 307–314
- Goutam M, Giriapura C, Mishra SK, Gupta S (2014) Titanium allergy: a literature review. *Indian J Dermatol* 59(6):630
- Hierholzer S, Hierholzer G (1991) Osteosynthese und Metallallergie. *Klinische Untersuchungen, Immunologie und Histologie des Implantatlagers*. Thieme, Stuttgart, S 1–64
- Kreft B, Thomas P, Steinhäuser E, Vass A, Summer B, Wohlrab J (2015) Erythem und Schwellung nach Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD). *Dtsch Med Wochenschr* 140(19):1462–1464
- Kubba A, Taylor JS, Marks KE (1981) Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 117(9):554–560
- Leiting S (2003) Immuninflammatorische Gewebereaktion auf Stahl- und Titanplatten bei der Osteosynthese langer Röhrenknochen. Promotionsarbeit. Universität Heidelberg, Heidelberg
- Lewallen EA, Riester SM, Bonin CA, Kremers HM, Dudakovic A, Kakar S, Cohen RC, Westendorf JJ, Lewallen DG, van Wijnen AJ (2015) Biological strategies for improved osseointegration and osteoinduction of porous metal orthopedic implants. *Tissue Eng Part B Rev* 21(2):218–230
- Lieberman P, Fonacier L (2014) Systemic contact dermatitis possibly related to metal implants. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2(4):487
- McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R (1967) Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail. *BMJ* 4(5570):36–37
- Münch HJ, Jacobsen SS, Olesen JT, Menné T, Søballe K, Johansen JD, Thyssen JP (2015) The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 86(3):378–383
- Nuss D, Obermeyer RJ, Kelly RE (2016) Nuss bar procedure: past, present and future. *Ann Cardiothorac Surg* 5(5):422–433
- Pretell-Mazzini J, Rodriguez-Vega V, Muñoz-Ledesma J, Andrés-Esteban EM, Martí-Ciruelos R, González-López JL, Curto-De la Mano A (2012) Complications and associated risk factors at screw removal in slipped capital femoral epiphysis treated by cannulated stainless steel screws. *J Child Orthop* 6(4):285–289
- Rau C, Thomas P, Thomsen M (2008) Metallallergie bei Patienten mit Gelenkersatz vor und nach Operation. *Orthopäde* 37(2):102–110
- Rushing GD, Goretzky MJ, Gustin T, Morales M, Kelly RE Jr, Nuss DJ (2007) Review; When it is not an infection: metal allergy after the Nuss procedure for repair of pectus excavatum. *Pediatr Surg* 42(1):93–97
- Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B et al (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56:1192–1196
- Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasaola C, Ruiz E, Maestro A (2008) Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 19(8):823–835
- Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B (2006) Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Derm* 55(4):199–202
- Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M (2008) Orthopädische-chirurgische Implantate und Allergien. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, der Deutschen Kontaktallergie Gruppe und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie. *Orthopäde* 37:75–88
- Thomas P, Thomas M, Summer B, Dietrich K, Zauzig M, Steinhäuser E, Krenn V, Arnholdt H, Flaig MJ (2011) Impaired wound-healing, local eczema, and chronic inflammation following titanium osteosynthesis in a nickel and cobalt-allergic patient: a case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 93(11):e61
- Thomas P, Summer B, Krenn V, Thomsen M (2013) Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit. *Orthopäde* 42(8):602–606
- Thomas P, Iglhaut G, Wollenberg A, Cadosch D, Summer B (2013) Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. *Biomed Res Int* 2013:1–9. doi:10.1155/2013/539834
- Thomas P (2014) Clinical and diagnostic challenges of metal implant allergy using the example of orthopaedic surgical implants: part 15 of the series Molecular Allergology. *Allergo J Int* 23(6):179–185
- Thomas P, Geier J, Dickel H, Diepgen T, Hillen U, Kreft B, Schnuch A, Szliska C, Mahler V (2015) DKG-Stellungnahme zur Epicutantestung von Metalllegierungsplättchen bei Verdacht auf Metallimplantat-Unverträglichkeit. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(10):1001–1004
- Thomas P, Summer B (2015) Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants. *Expert Rev Clin Immunol* 11(4):501–509
- Thomsen M, Rozak M, Thomas P (2011) Pain in a chromium-allergic patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface-coated TKA – a case report. *Acta Orthop* 82(3):386–388
- Thomsen M, Rozak M, Thomas P (2013) Die Verwendung von Allergieimplantaten in Deutschland. *Orthopäde* 42(8):597–601
- Thyssen JP, Menne T (2010) Metal allergy – a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol* 23(2):309–318
- Torgersen S, Moe G, Jonsson R (1995) Immunocompetent cells adjacent to stainless steel and titanium miniplates and screws. *Eur J Oral Sci* 103(1):46–54
- Wood MM, Warshaw EM (2015) Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis* 26(1):7–25
- Heyland M et al (2016) Stahl oder Titan bei der Osteosynthese. Eine mechanobiologische Perspektive. doi:10.1007/s00113-016-0289-7

Hier steht eine Anzeige.

