

Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien

Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Über 145.000 Hüft- und etwa 125.000 Knieendoprothesen werden in Deutschland jährlich implantiert und meist komplikationslos vertragen. Treten Beschwerden auf, so stehen für die Abklärung klassischer Auslöser wie Infekte oder mechanische Ursachen etablierte diagnostische Maßnahmen zur Verfügung. Die Rolle allergischer Komponenten wird kontrovers diskutiert. Krankmachende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Implantatmaterialien sind selten, wurden aber bereits in den 1960er-Jahren erwähnt [16, 35]. Als Auslöser stehen die Metalllegierungen im Vordergrund; allergische Reaktionen auf Knochenzemente wurden vereinzelt ebenfalls berichtet. Allergische Reaktionen vom Spättyp (Typ IV) – beispielsweise als Ekzemreaktion – scheinen vorzuherrschen [20, 58]. Allerdings gibt es wenig valide Übersichtsdaten zur Häufigkeit und Ausprägung. Potenziell betroffene Patienten erhalten selten eine allergologische Diagnostik. Dem stehen gesicherte hohe kutane Metall-Sensibilisierungsraten in der Bevölkerung gegenüber. In einer 2001 veröffentlichten Studie

fanden sich in Süddeutschland Kontaktallergieraten der Allgemeinbevölkerung 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%; [46]). Diese Raten fallen beim Patientengut dermatologischer Kliniken selektionsbedingt noch höher [69] aus, wie Überblicksdaten des IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) zu 31.973 von 2001 bis 2004 getesteten Personen zeigen ([71]; **Tab. 1**). Speziell bei der Nickelkontaktallergie sind im aktuellen Querschnitt deutlich mehr Frauen unter 40 Jahren betroffen.

Um dem klinisch arbeitenden Kollegen das Abschätzen der Risiken sowie die Vorgehensweisen bei (potenziellen) Allergiepatienten zu erleichtern, werden folgende Aspekte besprochen:

1. Literaturübersicht einschließlich klinischer Bilder implantatassoziiierter allergischer Reaktionen
2. Allergiecharakteristika
3. Materialwissenschaftliche Aspekte von potenziellen Allergieauslösern

in Legierungs- und Knochenzementkomponenten; die Rolle modifizierter Materialien bei Allergiepatienten

4. Vorgehen bei Verdacht auf Implantatallergie
 - a) Operationsplanung bei vorbestehender Allergie
 - b) Abklärung bei Verdacht auf Implantatallergie

1. Literatur und klinische Bilder

Bei Patienten mit Metall-Metall-Hüftendoprothesenpaarungen der alten Generation (1975–1990) wurde über erhöhte Metall-(Nickel-, Chrom- und/oder Kobalt-)Allergieraten berichtet, beispielsweise bei Metall-Kunststoff-Paarung (Charnley-Prothesen) 2,6% und bei Metall-Metall-Paarung (McKee-Farrar-Prothesen) 28% [2]. Eine Metallallergie bei Metall-Metall-Prothesenversagen wurde von Deutman et al. bei 2 von 15 Patienten [11] so-

Bereits als CME-Beitrag veröffentlicht in Orthopädie (2008) 37: 75–88.

Tab. 1 a Kontaktallergieraten im Patientengut des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), Zeitraum 2001–2004 (Testanzahl: Nickel 30.671, Kobalt 30.935, Chrom 30.928). (Mod. nach [71]). **b** Altersunterschiede der Kontaktallergiehäufigkeit (%) im Zeitraum 1995–2001 (Daten des IVDK, in Anlehnung an [48])

Tabelle 1a				
Kontaktallergen	Reaktionshäufigkeit (%)			
	Gesamt	m	w	w <34 J
Nickel(II)sulfat	16,9	6,1	22,7	27,8
Kobalt(II)chlorid	7,1	4,4	8,5	10,3
Kaliumdichromat	5,3	5,0	5,8	5,9
Tabelle 1b				
Allergen	F <40 J	F >40 J	M <40 J	M >40 J
Nickel(II)sulfat	32,5	13,2	6,2	4,6
Kobalt(II)chlorid	8,7	4,3	3,4	3,1
Benzoylperoxid	10,1	8,0	7,1	8,3

Tabelle 1a: Modifiziert nach [71]
Tabelle 1b: Modifiziert nach [48]

wie von Munro-Ashman et al. bei 16 von 35 Patienten gefunden [39]. Eine 2005 veröffentlichte Studie [18] verglich bei einem heterogenen Endoprothesengut (Keramik-, Metall-Kunststoff-, Metall-Metall-Paarung) 53 Patienten mit stabilen und 104 Patienten mit gelockerten Hüftprothesen und fand heraus, dass eine Metall- sowie Knochenzementkontaktallergie zwar nicht direkt mit einem Implantatversagen verknüpft war, aber mit einer signifikant kürzeren 10-Jahres-Implantatüberlebensdauer einherging (41,3 vs. 50,5%). Erhöhte Metallallergieraten von 20% gegen Nickel, 14% gegen Kobalt und 7% gegen Chrom fanden sich auch bei einer Serie von 44 Patienten mit Beschwerden nach Knieendoprothetik [59]. Wir berichteten über ein Patientenkollektiv mit komplikationsbehafteten Knieendoprothesen, welches eine hohe Kontaktallergierate gegen Benzoylperoxid (18%) und Gentamicin (18%) aufwies [60]. Welche Kontaktallergieraten in einem komplikationslosen Patientenkollektiv von Endoprothesenträgern und bei Patienten nach Osteosynthese auftreten, ist Gegenstand aktueller Studien des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) und der Orthopädischen Klinik in Heidelberg.

Es ist durchaus möglich, dass trotz kutaner Metallallergie die entsprechenden in den Körper eingebrachten Metalle reaktionslos vertragen werden [6, 7]. So berichteten Carlsson et al. [7], dass bei 18 Patienten mit bekannter Metallallergie und Implantation des allergieauslösenden Metalls nur 1 Patient eine allergiebe-

dingte Komplikation (Ekzem durch Stahldrahtcerclage) entwickelt hatte.

Rooker und Wilkinson [44] untersuchten die Kontaktallergieraten bei 69 Patienten vor geplanter Gelenkersatzoperation und fanden bei 8,7% eine Metallallergie (Kobalt, Nickel oder Chrom). Im Schnitt 7,3 Monate nach Implantation einer Metall/Polyethylen-Gleitpaarung wurden 54 Patienten erneut getestet. Bei keinem der Patienten war zusätzlich eine Kontaktallergie aufgetreten. Bei 5 Personen ließ sich nach der Operation eine Metallallergie nicht mehr nachweisen. Auch Duchna et al. [12] konnten in ihrer prospektiven Untersuchung keinen Anstieg der Metallkontaktallergieraten bei 112 Osteosynthesepatienten finden.

Solange große epidemiologische Untersuchungen zu diesem Thema fehlen, ist es schwierig, die anhand kleiner Serien von Revisionspräparaten von Metall-Metall-Hüftendoprothesenträgern histologisch gesicherte periimplantäre lymphozytäre Überreaktion zu werten. Allerdings fand sich bei Patienten mit revidierter Metall-Metall-Endoprothetik und periimplantärer lymphozytärer Entzündung eine hohe Koinzidenz von kutaner Kontaktallergie und metallspezifischer T-Zell-Hyperreaktivität in vitro [65]. Lymphohistiozytäre Infiltrate [10] zusammen mit Lockerungen, teilweise Ergussbildungen und weitgehend fehlender Riesenzell-Fremdkörperantwort wurden von Willert et al. [69, 70] sowie Baur et al. [1] als Hinweis auf lokale Überempfindlichkeitsreaktionen bei Metall-Metall-Gleitpaarung interpretiert.

Klinische Bilder einer Allergie gegen Implantatwerkstoffe

Hautreaktionen. Kubba et al. fassten 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 [29]. Ekzeme wurden nach Osteosynthesen speziell im Extremitätenbereich beobachtet ([3, 9, 13, 26]; **Abb. 1**). Lokale Ekzemreaktionen sind über Stahldrahtcerclage – beispielsweise nach Sternotomie [22] – bei Patienten mit bekannter Nickelallergie gesehen worden, ebenso wie Wundheilungsstörungen durch „skin clips“ [31]. Es wurde auch die Empfehlung ausgesprochen, Hautklips nicht bei Patienten mit bekannter Nickelallergie zu verwenden [40]. Fallberichte weisen auch darauf hin, dass Ekzeme über hautnah verbliebenen Metallfragmenten korrosionsabhängig bei vorliegender Metallallergie entstehen können [62]. Über Ekzeme bei Hüftendoprothesen wird noch seltener als über Ekzeme bei Knieendoprothesen berichtet [61, 38]. Ebenfalls selten werden Hauteinblutung im Sinne einer Vaskulitis oder Urtikaria durch Metallimplantate beschrieben [35].

Sonstige Reaktionen. Beeinträchtigte Wund- und Frakturheilungen sind in Assoziation mit einer Metallallergie beschrieben [57]. Weitere Manifestationsformen sind rezidivierende Ergüsse oder Schmerzen. Bei Knieendoprothesen wurde auch eine Fistelbildung als Ausdruck einer Knochenzementunverträglichkeit beobachtet (**Abb. 2**; [42, 68]). Titanassozierte, als Allergie interpretierte Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Endoprothesenlockerungen, beeinträchtigter Frakturheilung oder Ekzemen sind sehr selten [30, 63, 72]. Die von Granchi et al. [18] in Zusammenhang mit Endoprothesenlockerung berichteten Hauttestreaktionen auf Vanadium bedürfen noch einer Validierung durch weitere Studien. Endoprothesenlockerungen als Ausdruck einer Metall- und/oder Knochenzementallergie werden in Kasuistiken und kleinen Studienkollektiven beschrieben [8, 17, 19, 42, 50].

Die ergänzend bei einigen dieser Patienten gefundenen lymphozytär domi-

Hautarzt 2008 DOI 10.1007/s00105-007-1453-3
© Springer Medizin Verlag 2008

P. Thomas · A. Schuh · J. Ring · M. Thomsen

Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Zusammenfassung

Osteosynthesematerialien und gelenkersetzende Prothesen werden meist komplikationslos vertragen. Zum Auftreten von Beschwerden können neben den häufigeren klassischen Auslösern wie Infekten oder mechanischen Ursachen auch allergische Reaktionen führen. Letztere sind beispielsweise als Ekzeme, gestörte Wund- oder Frakturheilungen, Ergüsse, Schmerzen oder Lockerungen beschrieben. Im Gegensatz zu der häufig vorkommenden kutanen Metallallergie scheinen Implantatallergien selten zu sein, große Übersichtsdaten fehlen jedoch. Auslöser einer Allergie sind meistens Metalle wie Chrom, Kobalt oder Nickel sowie Knochenzementkomponenten (Acrylate und Additiva

wie Gentamicin oder Benzoylperoxid). Nach Ausschluss der Differenzialdiagnosen steht in der Allergiediagnostik der Epikutantest unter Einschluss einer Implantatmetall- und Knochenzementreihe an erster Stelle. Weiterhin wird eine Analyse des periimplantären Gewebes empfohlen, wobei deren Aussagekraft wie auch die des Lymphozytentransformationstests in laufenden Studien untersucht wird. Noch ist unbekannt, welche Konstellationen die Entwicklung einer Implantatallergie herbeiführen beziehungsweise eine periimplantäre Überempfindlichkeitsreaktion im Falle einer bestehenden kutanen (Metall-)Allergie auslösen. Es wird derzeit bei bekannter Metallallergie die Verwendung von Titan-

Osteosynthesematerialien empfohlen. Bei einer geplanten Hüftendoprothesenoperation sollte eine Keramik-Polyethylen-(PE-)Paarung gewählt werden oder in der Knieendoprothetik sog. Alternativmaterialien. Wenn man, was auch möglich ist, bei der gewohnten CoCr-PE-Paarung bleibt, muss in einem gut dokumentierten Aufklärungsgespräch von dem Patienten die Zustimmung erlangt werden.

Schlüsselwörter

Osteosynthese · Endoprothese · Implantat · Allergie · Metall · Nickel · Chrom · Kobalt · Knochenzement · Epikutantest · Lymphozytentransformationstest

Orthopedic surgical implants and allergies. Joint statement by the Implant Allergy Working Group (AK 20) of the DGOOC (German Association of Orthopedics and Orthopedic Surgery), DKG (German Contact Dermatitis Research Group) and DGAKI (German Society for Allergology and Clinical Immunology)

Abstract

Materials used in osteosynthesis or artificial joint replacement are usually well tolerated. Complaints after such operations are mostly related to infection or mechanical problems but may also be caused by allergic reactions. The latter encompass skin changes, e.g., eczema, delayed wound/bone healing, recurrent effusion, pain, or implant loosening. In contrast to the high incidence of cutaneous metal contact allergy, allergies associated with implants are a rare condition. However, epidemiological data on the incidence of implant-related allergic reactions are still missing. Typical elicitors are nickel, chromium, cobalt, and constituents of bone cement

(acrylates and additives such as gentamicin or benzoyl peroxide). After exclusion of the most common differential diagnoses, allergy diagnostic procedures are primarily based on patch tests including a metal and bone cement component series. Additional analysis of periimplant tissue is recommended. However, further studies are necessary to show the significance of the histologic findings and the role of the lymphocyte transformation test (LTT). Which combinations of factors will induce allergic sensitization to implants or trigger periimplant allergic reactions in the case of preexisting cutaneous metal allergy is still unknown. Titanium-based osteosynthe-

sis materials are recommended for metal allergic patients. In elective hip replacements, a ceramic/polyethylene (PE) articulation should be used, and in knee replacements "alternative materials". If a regular, potentially applicable CoCr/PE articulation is preferred, the patient must be well informed and must give his/her written consent.

Keywords

Osteosynthesis · Endoprosthesis · Implant · Allergy · Metal · Nickel · Chromium · Cobalt · Bone Cement · Patch Test · Lymphocyte Transformation Test



Abb. 1 ▲ Ekzem nach Osteosynthese



Abb. 2 ▲ Knie-TEP-Lockerung und Fistelbildung bei Knochenzementallergie. (Aus: [68])

nierten periimplantären Entzündungsreaktionen werden als allergiebedingte Überempfindlichkeit angesehen. Willett hatte hierfür 2001 den Begriff Aseptic Lymphocytic Vasculitis-Associated Lesion (ALVAL) vorgeschlagen. Als mögliche Folge können ausgeprägte Osteolysen (■ Abb. 3) entstehen, die sich nach Gleitpaarungswechsel zurückbilden [1]. Allerdings sollten die Beschwerden der Pati-

enten erst in Zusammenschau mehrerer Diagnostikschritte und Befunde als allergische Reaktion interpretiert werden – so beispielsweise das Zusammentreffen von beeinträchtigter Frakturheilung bei Verwendung Cr-Co-haltiger Osteosynthesematerialien, Diagnose einer Chromallergie, Charakteristika einer Überempfindlichkeitsreaktion im periimplantären Gewebe und Heilung nach Revisionsoperation mit Alternativmaterialien [57].

2. Allergiecharakteristika

Kontaktallergiemodelle zeigen die zentrale Rolle von spezifisch sensibilisierten T-Lymphozyten. Startet eine Entzündungsreaktion nach Rekrutierung spezifischer T-Zellen bei zu geringer Gegenregulation, so manifestiert sich das beispielsweise als Ekzem, pseudolymphomartige Schwellung oder Arzneireaktion. Für die Haut sind viele Aspekte untersucht: so z. B. die Schwellenwerte, die bei Nickel, Chrom oder Kobalt Reaktionen auslösen; der Allergienachweis über einen standardisierten Provokationstest (Epikutantest); (immun)histologische Charakteristika solcher Reaktionen; Leitschienen wie das CLA („cutaneous lymphocyte antigen“), die sensibilisierte T-Zellen in die Haut einwandern lassen [45]; und die nach Allergenmeidung über Jahre absinkende Reaktionsbereitschaft, die erst nach mehrmaligem erneuten Allergenkontakt („Booster“) beispielsweise bei Wiedertragen von Modeschmuck zu Problemen führt.

Dementsprechend besagt die „Nickel directive“ [32] für Gegenstände mit direktem und längerem Hautkontakt, dass maximal $0,5 \mu\text{g Nickel/cm}^2/\text{Woche}$ freigesetzt werden dürfen, bzw. sie limitiert den Nickelgehalt für Piercingmetalle auf 0,05%. Derartige Richtlinien existieren bisher jedoch nicht für Implantate bzw. Implantatwerkstoffe.

Kutane Metallunverträglichkeiten scheinen nur teilweise mit einer periimplantären Hyperreaktivität einherzugehen, und der Epikutantest erfasst vermutlich nur einen Teil der periimplantären allergischen Reaktionen. Die Auslöseschwellen für periimplantäre Überempfindlichkeitsreaktionen sind noch unbekannt, und die Relevanz einer bei zirkulierenden Lymphozyten gefundenen Metallsensibi-

lisierung [21, 65] muss erst in derzeit laufenden Studien bewertet werden. Auch der (immun)histologische Nachweis von periimplantären lymphozytären Infiltraten bedarf einer Relevanzbeurteilung, beispielsweise im Hinblick auf die Induktion von Osteolysen [17, 27, 33, 43]. Zwar wurde mehrfach bei Patienten mit komplikationsbehafteter Metall-Metall-Hüftendoprothetik eine erhöhte Inzidenz von Metallkontaktallergien beschrieben [18, 20, 65], Metall- (Kobalt-)spezifische T-Lymphozyten wurden unseres Wissens bisher aber nur bei 2 Patienten im periimplantären Gewebe nachgewiesen [49, 66].

Schließlich ist auch offen, ob eine (erhöhte) Metallfreisetzung aus Implantaten [28, 34, 37, 47] – abgesehen von toxikologischen Aspekten [5] – nicht eher die Toleranz fördert. So stützt aus allergologischer und orthopädisch-chirurgischer Sicht derzeit nur die Zusammenschau mehrerer Befunde die Diagnose einer Implantatallergie. Um mehr Informationen zu erreichen, hat der Arbeitskreis 20 der DGOOC in Zusammenarbeit mit Allergologen/Dermatologen bereits eine interdisziplinäre Untersuchung unter Einschluss einer Implantattestreihe an einigen Zentren etabliert.

3. Materialcharakteristika

Zusammensetzung von Legierungen

CoCr-Legierungen bestehen meistens aus etwa 64 Gew. % Kobalt, 28 Gew. % Chrom, 6 Gew. % Molybdän und ca. 0,5 Gew. % Nickel [23]. Dies gilt in Schmiede- und in Gussqualität für Hüft- wie auch für Knieimplantate und die kleineren Endoprothesen. Beachtet werden sollten potenzielle Kreuzallergien zwischen Kobalt und Nickel. Unterschiede zur metallkundlichen Nomenklatur im Sprachgebrauch zeigen, dass z. B. bei der Legierung CoCr28Mo6 der Ni-Gehalt normenkonform zwischen 0,3 und 1 Gew. % variieren kann, ohne dass sich dies im Namen ausdrückt. Im Rahmen von Nachuntersuchungsstudien über Patienten mit einem Kobaltimplantat muss die genaue Zusammensetzung der in Patienten eingesetzten Implantatwerkstoffe mit Angabe der zugrunde gelegten Werkstoffnorm beachtet werden. Angaben wie Ko-

baltlegierung oder Kobaltgusslegierung sind aus Gründen fehlender Informationen zur chemischen Zusammensetzung und hier speziell bezogen auf allergen wirkende Elemente ungenügend. Deshalb ist es empfehlenswert, dass Medizinproduktehersteller die Werkstoffangabe ihrer Implantate auf der Verpackung und auf dem Patientenlabel exakt und mit Angabe der Normen vermerken. Genaue Angaben über tatsächlich eingesetzte Legierungen lassen exakte Schlüsse über die Anteile der Abriebpartikel der aus den Legierungen freigesetzten Stoffe zu. α - und β -Titanlegierungen haben immer einen Titangehalt von mindestens 87 Gew. % und haben als Begleitelemente entweder 6 Gew. % Aluminium plus 4 Gew. % Vanadium oder 6 Gew. % Aluminium plus 7 Gew. % Niob. Eine andere Zusammensetzung weisen moderne β -Titanlegierungen wie TiMo₁₂Zr₆Fe₂ „TMZF“ (12 Gew. % Molybdän, 6 Gew. % Zirkon und 2 Gew. % Eisen), TiNb₁₃Zr₁₃ (jeweils 13 Gew. % Niob bzw. Zirkon), TiMo₁₅ (15 Gew. % Molybdän) oder die in der Vergangenheit bis ca. 2000/2001 verwendeten TiAl₅Fe_{2,5} (5 Gew. % Aluminium und 2,5 Gew. % Eisen) auf. Zudem wird auch sog. Rein-Titan in den orthopädischen Implantaten verarbeitet. Allerdings sind selbst in diesen Materialien noch Spuren von Nickel enthalten [52]. Diese geringen Nickelgehalte in Titanwerkstoffen liegen etwa zwischen 0,012 und 0,034 Gew. %. Jodititan stellt mit 0,002 Gew. % Nickel die Nachweisgrenze dar und ist somit als nickelfrei zu bezeichnen.

Hochlegierte Chrom-Nickelstähle haben als Hauptbestandteil Eisen und weisen darüber hinaus noch die typischen Legierungsbestandteile Chrom (ca. 18 Gew. %) Nickel (bis zu 33 Gew. %) und Molybdän (ca. 3 Gew. %) auf. Auch hier muss darauf hingewiesen werden, dass neben dem häufig diskutierten Nickel auch Chrom bei einer Risikobewertung für evtl. auftretende Allergien zu berücksichtigen ist.

Die gängigen auf dem Markt befindlichen Knochenzemente haben alle als Monomer das Methylmethacrylat, das mit bereits durchpolymerisierten Polymethylmethacrylat-(PMMA-)Kugeln versetzt wird. Zusätzlich werden als Starter für die Polymerisationsreaktion folgende Substanzen eingesetzt: Dibenzoylperoxid, Dimethyl-p-Toluidin oder 2-(4-(Dimethyl

amino)phenyl)ethanol. Bis 2005 wurden in einzelnen Knochenzementen auch Erdnussöle zugesetzt. Weiterhin sind Röntgenkontrastmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe (wie Kupferchlorophyllkomplex) und meistens Antibiotika enthalten [4]. Die detaillierte Zusammensetzung variiert je nach Hersteller und sollte aus der Gebrauchsanweisung des hauseigenen Zementes entnommen werden.

Die Sensibilisierungen gegen Knochenzemente und deren Inhaltsstoffe gewinnen zunehmend an klinischer Relevanz und sollten daher unbedingt bei einer Risikobetrachtung berücksichtigt werden [19, 24, 25, 53, 61]. In **Tab. 2** ist die typische Zusammensetzung von Knochenzementen auf Acrylatbasis wiedergegeben. Die Rolle von Knochenzementkomponenten als potenzielle Allergieauslöser wird in dem Übersichtsartikel von Thomas et al. [61] zusammengefasst.

Allergische Reaktionen gegen UHMW Polyethylen und die Keramiken (Aluminiumoxid und Zirkonoxid) für Gleitpaarungen in der Hüftprothetik sind den Autoren nicht bekannt.

Mit dieser Materialauswahl liegt keine vollständige Liste aller Werkstoffe vor, die in der Orthopädie und Traumatologie eingesetzt werden. Allerdings sind die wichtigsten und häufigsten Materialien in der Endoprothetik beschrieben, zu denen es auch eine ausreichend abgesicherte Literaturlage gibt.

Spezielle Beschichtungstechniken, wie z. B. mit TitanNitrid (TiN) oder „diamond like carbon“ (DLC), sollen die Abgabe von allergisierenden Ionen bei hochwertiger, fehlerfreier Beschichtung verhindern bzw. minimieren. Dies ist je nach Güte und Bestandsdauer der Beschichtungen größtenteils erfüllt, muss aber stets im Einzelfall explizit nachgewiesen werden.

Modifizierte Implantate für allergische Patienten

Von einigen Implantatherstellern werden Implantate für den Einsatz bei Patienten mit Metallallergie angeboten. Häufig sind diese Implantate Modifikationen der Standardimplantate, die entweder beschichtet (Reduzierung der Ionenabgabe) oder aus Titanlegierungen hergestellt wurden [15, 55] und deren Oberfläche ge-

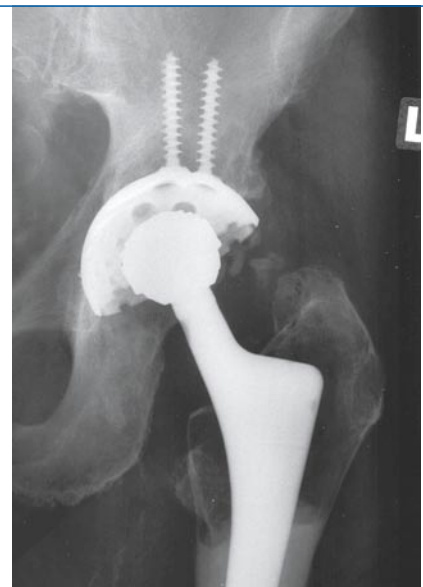


Abb. 3 ▲ Riesige Osteolyse im Bereich von Trochanter major und minor nach Metall/Metall-Gleitpaarung

härtert wurde. Prinzipiell stellen diese Varianten eine Alternative für den „Allergiepazienten“ dar, sofern der Operateur mit dem Implantat vertraut ist.

Bei Beschichtungen besteht die potenzielle Gefahr des Abplatzens von Beschichtungspartikeln („Oberflächenabplatzer“). Diese sehr harten Partikel können durch „Dreikörperverschleiß“ zu einer kürzeren Überlebensrate des Implantates führen. Dieses Problem wurde in den letzten Jahren kleiner, Die Stabilität der Beschichtung unterliegt der Variabilität und Qualität der einzelnen Spezialfirmen.

Eine Oberflächenhärtung durch Keramisierung von Titanlegierungen wie bei „Oxinium“ oder „Tribosul ODH“ ist ein weiterer möglicher Verbesserungsansatz, den es zu beobachten gilt und an dem viel geforscht wird.

Langzeitergebnisse liegen für diese „Allergieimplantate“ noch nicht vor.

4. Vorgehen bei Verdacht auf Implantatallergie

Abklärung bei Allergieverdacht bei implantattragenden Patienten

Nach Ausschluss der differenzialdiagnostisch häufigsten Ursachen für die Beschwerden des Patienten – und hier ist der „Low-grade-Infekt“ mehrfach auszuschließen – empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Tab. 2 Typische Komponenten Acrylat-basierter Knochenzemente. (Mod. nach [63])

Pulverinhaltsstoffe		Flüssigkeitsinhaltsstoffe	
Polymer:	Polymethylmethacrylat und/oder Copolymere mit Methylmethacrylat	Monomer:	Methylmethacrylat, Butylmethacrylat
Initiator:	Benzoylperoxid	Aktivator:	DmpT (N,N-Dimethyl-p-Toluidin), DMAPE (2-[4-(N,N-Dimethyl-amino)phenyl]ethanol)
Röntgenkontrastmittel:	Zirkoniumdioxid, Bariumsulfat	Inhibitor/Stabilisator:	Hydrochinon
Antibiotikum:	Gentamicin/Clindamycin, Tobramycin/Erythromycin/Colistin		
Farbstoff:	Z. B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex	Farbstoff:	Z. B. Chlorophyll-Kupfer-Komplex

Modifiziert nach [4]

Tab. 3 Komponenten der Metallimplantat- und Knochenzement-Testreihen

Implantattestreihe	
Metalle der Standardreihe	Chrom
	Kobalt
	Nickel
Zusätzliche Metalle	Mangan
	Molybdän
	Titan
	Vanadium
Knochenzemente	Benzoylperoxid
	Gentamicin
	Hydrochinon
	2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)
	Methylmethacrylat (MMA)
	Kupfer
	N,N-Dimethyl-p-Toluidin

In Zusammenarbeit mit Implantatherstellern, DKG und DGOOC Erweiterung geplant

Erheben einer (fragebogengestützten) allergologischen Anamnese; Dokumentation des Lokalbefundes; Epikutantestung mit einer erweiterten „Implantattestreihe“; ggf. Untersuchung konkurrierender Allergieauslöser; Biopsie und histologische Beurteilung der periimplantären Reaktion.

Ergänzende Information zu einer T-zellulären Metallsensibilisierung kann über den Lymphozytentransformationstest (LTT) erhalten werden. Dabei muss aber vor einer Über- und Fehlinterpretation gewarnt werden.

Allergologische Anamnese

Vorliegen von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma

und/oder atopisches Ekzem); Komplikationen bei vorausgegangenen Eingriffen; Unverträglichkeit von Dentalkunststoffen (Hinweis auf mögliche Kontaktallergie gegen Acrylate und Hilfsstoffe wie Benzoylperoxid); Probleme bei Metallkontakt; Ergebnisse bereits durchgeführter Allergiediagnostik (Allergiepass vorhanden?). Ein Fragebogen ergibt auch Information über für den Patienten nicht erkennbare Zusammenhänge (Beispiel: Fuß-/Hand-Ekzeme bei Kontakt zu Lederwaren können durch Chrom als Gerbungszusatz verursacht sein).

Epikutantestung

Die Epikutantestung sollte mit der Standardreihe (enthält Nickel-, Chrom- und Kobaltpräparationen), einer erweiterten

Metallreihe (u. a. Mangan-, Molybdän-, Vanadium- und Titanpräparationen) sowie – falls beim Patienten vorab verwendet – auch mit einer Knochenzementreihe (Acrylate und Additiva wie Gentamicin und Benzoylperoxid) erfolgen. Dabei ist auch eine Spätablesung nach 7 Tagen sinnvoll. Selbst wenn kontaktallergische Reaktionen an Haut und tieferem Gewebe nicht immer parallel gehen, lässt der Test entsprechend allergische Personen erkennen.

Demgegenüber ist die Aussagekraft einer Testung mit „Legierungsplättchen“ zweifelhaft und – im Gegensatz zum von uns empfohlenen Epikutantest – nicht evaluiert. Die klinische Relevanz einer Kontaktallergie muss anhand ergänzender Befunde gewertet werden.

Konkurrierende Allergieauslöser

Für Urtikaria gibt es viele Auslöser, so auch Medikamente oder Naturlatex. Implantatassoziierte „Ekzeme“ können auch durch alternative Allergieauslöser in Desinfektionsmitteln oder Pflegepräparaten bedingt sein, und es muss an eine Tinea oder anderweitige Hauterkrankung gedacht werden. Gegebenenfalls sollte eine Biopsie erfolgen.

Histologie

Sofern implantatnahes Gewebe verfügbar ist, sollte dieses formalinfixiert einer weiteren (immun)histologischen Untersuchung von entzündlichem Zellinfiltrat (speziell T-zelluläre Entzündung), Fremdkörperreaktion oder infekassozierten Veränderungen zugeführt werden. Gewebe in einem Spezialmedium oder schockgefroren kann auch zur Analyse des molekularbiologischen Zytokinmusters der Entzündung (auch im Sinne einer Allergie vom verzögerten, zellulären Typ) hinterfragt werden.

Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der LTT zeigt über induzierbare T-Zell-Proliferation (Stimulationsindex erhöht) nach In-vitro-Antigenzugabe an, dass die Blutlymphozyten des Spenders das in die Zellkultur zugegebene Antigen „ken-

nen“ (Sensibilisierung). Allerdings lässt sich selbst bei ergänzender Zytokinanalyse nicht aussagen, ob mit einer Sensibilisierung auch eine krankmachende Überempfindlichkeit verknüpft ist. Der Test liefert somit ergänzende Informationen zu einer Metallsensibilisierung – darf aber nicht überinterpretiert werden.

Vorgehensweise bei bevorstehendem Eingriff und Verdacht einer (Metall-)Allergie

1. Patienten mit einer frischen Fraktur

Da hier nicht die Zeit für eine genaue Abklärung besteht, sollte man sich für Osteosynthesematerialien aus einer Titanlegung entscheiden. Osteosynthesematerial liegt oft sehr dicht unter der Haut. Es scheint bei Vorliegen einer Metallallergie ein höheres Risiko für Ekzeme und Wundheilungsstörungen zu bestehen.

2. Patient mit einem geplanten orthopädischen Eingriff

Es sollte im Rahmen der Voruntersuchungen vom Arzt nach bekannten Allergien gefragt werden, oder diese sollten in einem Fragebogen erfasst werden. Ein prophetischer Allergietest ist dagegen nach Einschätzung der Autoren nicht notwendig.

Aufgrund neuerer Berichte von seltenen Osteolysen bei Metall/Metallgleitpaarungen [1, 41] würde man nach einem ersten Aufklärungsgespräch bei Patienten mit bekannter Metallallergie oder Nierenfunktionsstörungen mit dieser Gleitpaarung eher zurückhaltend sein.

Ein Allergie- (Epikutan-)Test sollte nur dann durchgeführt werden, wenn anamnestisch Metall- oder (Dental)Kunststoffunverträglichkeit und/oder frühere Unverträglichkeiten von Osteosynthese-/Implantatmaterialien angegeben werden.

Entsteht bei dem Gespräch der Verdacht auf eine Sensibilisierung, so sollte ein Epikutantest unter Einschluss der Implantatmetallreihe und (sofern relevant) Knochenzementkomponenten (■ Tab. 3) durchgeführt werden.

Dies gilt noch mehr für jüngere Patienten, da hier die Metallsensibilisierungsquoten gemäß den Daten des IVDK [48] noch höher liegen (Nickelallergie bei Frau-

en <40 Jahren 32,5%, >40 Jahren 13,2%. Nickelallergie bei Männern 6,2 bzw. 4,6%).

Ob die hohe Anzahl an nickelallergischen Patientinnen unter 40 Jahren später zu einem Problem in der Endoprothetik werden wird, bleibt offen.

Zeigt der Patient eine Hautreaktion auf eines der Materialien, ist ein ausführliches Gespräch über die klinische Relevanz zwischen Operateur und Patient zu führen.

Aus rein „allergologischer Sicht“ sollte bei einem Patienten das Implantatmaterial bzw. der Knochenzement gewählt werden, welches den bereits bei diesem Patienten diagnostizierten Allergieauslöser nicht enthält.

Trotzdem scheint nur ein Teil der Metall-allergischen Personen auch Komplikationen nach dem Einsatz einer Endoprothese mit dem allergieauslösenden Metall zu entwickeln. Noch ist die Datenerhebung (Stand Frühjahr 2007) erst im Aufbau begriffen, sodass das Risiko der Entwicklung von Komplikationen für den einzelnen Patienten kaum abgeschätzt werden kann. Dementsprechend sollte bei der Entscheidung des Operateurs über die Verwendung des möglicherweise allergieauslösenden „Routineimplantates“ inklusive Knochenzement eine individuelle Entscheidung mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch im Sinne einer „Güterabwägung“ stattfinden. Wichtig ist die genaue Dokumentation des Gesprächs.

Bei einer primären Hüftendoprothese besteht meistens die Möglichkeit, auf ein Titanimplantat und eine Keramik-PE-Gleitpaarung auszuweichen, während am Knie und am oberen Sprunggelenk fast ausschließlich CoCr-Legierungen zur Verfügung stehen.

Aus „klinischer Sicht“ sollte man darauf hinweisen, dass anhand der heutigen Datenlage die Gefahr einer Komplikation aufgrund einer Implantatallergie vermutlich unter dem Risiko einer Komplikation durch einen Infekt liegt. Daher ist die Verwendung eines CoCr-Implantates nach ausführlicher Aufklärung und mit dem Einverständnis des Patienten aus klinischer Sicht vertretbar.

Alternativ hierzu besteht die Möglichkeit, das „Standardimplantat“ des Hauses beschichten zu lassen, wobei bisher nur wenige Daten zu der Haltbarkeit bzw. dem Abriebverhalten vorliegen.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, auf ein anderes Implantat mit Oberflächenhärtung (z. B. Oxinium, Tribosul ODH) auszuweichen. Auch zu diesem Material gibt es noch keine Langzeitergebnisse.

Hinzu kommt, dass der Operateur mit diesem Implantat in der „learning curve“ liegt und somit eine längere Operationszeit zu erwarten ist. Gleiches gilt für ein Keramik-Knie-Implantat.

3. Patient mit einer einliegenden Endoprothese und mit postoperativen Problemen

Zunächst sollte mehrfach der Infekt ausgeschlossen werden, da dies die wahrscheinlichere Ursache der Beschwerden ist. (Das Punktat sollte auch ausreichend lange, mindestens 14 Tage, kultiviert werden.)

Entsteht bei dem Anamnesege spräch der Verdacht einer Sensibilisierung auf das Implantat, so sollte ein Epikutantest unter Einschluss der Implantatmetallreihe und (sofern relevant) der Knochenzementkomponenten (■ Tab. 3) durchgeführt werden. Gleichzeitig sollte eine erneute Punktion für die mikrobiologische Beurteilung erfolgen (Kultur, PCR).

Zeigt der Patient bei einer Metall/Metallpaarung die beschriebenen Trochanterosteolysen, ist der Wechsel der Gleitpaarung zu diskutieren.

Hat der Patient eine positive Epikutantest(ECT)reaktion auf eines der Materialien, muss er ausführlich über die klinische Relevanz dieses Testergebnisses aufgeklärt werden. Ein ergänzender LTT kann durchgeführt werden. Klinische Studien über die Aussagekraft dieses Testes sind in Arbeit.

Zusätzlich empfiehlt sich die Entnahme einer Gewebeprobe, die wiederum auf Bakterien untersucht werden sollte (höhere Trefferquote). Weiteres Gewebe sollte in Formalin fixiert und wenn möglich zusätzlich in Spezialtransportlösung neben der Untersuchung in der hauseigenen Pathologie auch in eines der Zentren, z. B. Allergiewerkgruppe der Dermatologischen Klinik der LMU München, geschickt werden.

Deutet die Analyse auf eine Spättyp-Überempfindlichkeitsreaktion, so ist ein Wechsel des Implantates indiziert. Wich-

tig ist wieder das gut dokumentierte Aufklärungsgespräch.

Wenn der ECT negativ ist, sollte erneut ein Infekt ausgeschlossen werden mit ergänzender Gewebeprobe (s. oben). Bei nicht eindeutigen Ergebnis muss nochmals nach alternativen Beschwerdeauslösern (wie beispielsweise Fehlpositionierung) gesucht werden.

Dreh- und Angelpunkt bleiben die Aufklärung und das abwägende Gespräch mit dem betroffenen Patienten.

Fazit für die Praxis

Stützt man sich auf die heutige, noch sehr inhomogene Datenlage, liegt die Gefahr einer Komplikation (Ekzeme, Wundheilungsstörung, Urtikaria, persistierende Schwellung, sterile Osteomyelitis, aseptische Implantatlöcherung) aufgrund einer Allergie gegen Implantatkomponenten (z. B. Metalle, Knochenzementbestandteile) unter dem Risiko der Komplikation durch einen Infekt. Bei Verdacht auf eine Implantatallergie sollte eine entsprechende Abklärung erfolgen, und bei gefundener Metallallergie sollten, wenn möglich und tribologisch sinnvoll, Titanimplantate und PE mit Keramikköpfen (Platten, Hüftschäfte, Pfannen) verwendet werden. Bei Knie- und Sprunggelenkendoprothesen kann mit dem Hinweis auf die noch unklare Datenlage und das wohl kleine Restrisiko die normale CoCr-Legierung mit bekannten Langzeitergebnissen zum Einsatz kommen oder dieses Implantat (mit

Dreikörpersverschleiß-Risiko) beschrieben werden.

Für oberflächengehärtete Implantate oder Keramikimplantate als weitere Alternativen fehlen die Langzeitergebnisse.

Am wichtigsten ist das offene, gut dokumentierte Aufklärungsgespräch mit dem Patienten. Die Infobox 1 listet weitere Informationsquellen im Internet auf.

Anmerkung

Da derzeit im deutschsprachigen Raum etliche Studien zum Thema „Implantatallergie“ angelaufen bzw. geplant sind, ist von den Autoren eine regelmäßige Überarbeitung der Stellungnahme vorgesehen. Der Erstautor wäre über Rückmeldungen zu beobachteten Fällen dankbar, speziell im Hinblick auf das von ihm betreute und zu den Fachgesellschaften verlinkte Implantatallergieregister (Information und Homepage: <http://allergomat.klinikum.uni-muenchen.de>).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Thomas

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Frauenlobstraße 9–11, 80337 München
Peter.Thomas@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. M. Thomsen

DRK Klinik Baden-Baden
Lilienmattstraße 5, 76530 Baden-Baden
marc_thomsen@drk-klinikbb.de

Danksagung. Für Anregungen und ergänzende Hinweise danken wir den Herren Prof. Dr. V. Ewerbeck, Dr. U. Fink, Dr. U. Holzwarth, Prof. Dr. B. Przybilla.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baur W, Höhle W, Schuh A (2005) Histopathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall/ Metallgleitpaarungen. Orthopäde 34: 225–233
2. Benson MK, Goodwin PG, Brostoff J (1975) Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties. Br Med J 15: 374–375
3. Brehler R, Grabbe J, Eichelberg D (1990) Nickelallergie nach Plattenosteosynthese. Akt Dermatol 16: 202–203
4. Breusch SJ, Kühn KD (2003) Knochenzemente auf der Basis von Polymethylmethacrylat. Orthopäde 32: 41–50

5. Brodner W, Grohs JG, Bitzan P et al. (2000) Serum cobalt and serum chromium level in 2 patients with chronic renal failure after total hip prosthesis implantation with metal-metal gliding contact. Z Orthop Ihre Grenzgeb 138: 425–429
6. Carlsson AS, Magnusson B, Moller H (1980) Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. Acta Orthop Scand 51: 57–62
7. Carlsson A, Moller H (1989) Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. Acta Derm Venereol 69: 62–66
8. Christiansen K, Holmes K, Zilko PJ (1979) Metal sensitivity causing loosened joint prosthesis. Ann Rheum Dis 38: 476–480
9. Cramers M, Lucht U (1977) Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. Acta Orthop Scand 48: 245–249
10. Davies AP, Willert HG, Campbell PA et al. (2005) An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. J Bone Joint Surg Am 87: 18–27
11. Deutman R, Mulder TJ, Brian R, Nater JP (1977) Metal sensitivity before and after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 59: 862–865
12. Duchna HW, Nowack U, Merget R et al. (1998) Prospektive Untersuchung zur Bedeutung der Kontaktsensibilisierung durch Metallimplantate. Zentralbl Chir 123: 1271–1276
13. Ebert B (1993) Metallallergisches Ekzem nach Osteosynthese. Akt Dermatol 19: 9–12
14. Elves MW, Wilson JN, Scales JT, Kemp HB (1975) Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. Br Med J 15: 376–378
15. Farronato G, Tirafili C, Alicino C, Santoro F (2002) Titanium appliances for allergic patients. J Clin Orthod 36: 676–679
16. Fossereau J, Laugier P (1966) Allergic eczemas from metallic foreign bodies. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 52: 220–225
17. Goodman SB (1996) Does the immune system play a role in loosening and osteolysis of total joint replacements? J Long Term Eff Med Implants 6: 91–101
18. Granchi D, Cenni E, Trisolino G et al. (2005) Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 77: 257–264
19. Haddad FS, Cobb AG, Bentley G et al. (1996) Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. J Bone Joint Surg Br 78: 546–549
20. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ (2001) Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am 83: 428–436
21. Hallab NJ, Anderson S, Stafford T et al. (2005) Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. J Orthop Res 23: 384–391
22. Hayashi K, Kaneko H, Kawachi S, Saida T (1999) Allergic contact dermatitis and osteomyelitis due to sternal stainless steel wire. Contact Dermatitis 41: 115–116
23. Holzwarth U, Thomas P, Kachler W et al. (2005) Metallkundliche Differenzierung heutiger Kobaltbasis-Implantatlegierungen. Orthopäde 34: 1046–1051
24. Jager M, Balda BR (1979) Loosening of a total hip prosthesis at contact allergy due to benzoyl peroxide. Arch Orthop Trauma Surg 94: 175–178
25. Kaplan K, Della Valle CJ, Haines K, Zuckerman JD (2002) Preoperative identification of a bone-cement allergy in a patient undergoing total knee arthroplasty. J Arthroplasty 17: 788–791

Infobox 1

Informationsquellen im Internet

Website AK20: <http://www.dgooc.de/>
Verband/Arbeitskreise/ (Arbeitskreis 20, Implantatallergie, der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie)
Website DGAKI: <http://www.dgaki.de>
(Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie)
Website DKG: <http://www.ivdk.gwdg.de/dkg/>
(Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft)
Website Implantatallergieregister/Implantatallergie-Infoplattform: <http://allergomat.klinikum.uni-muenchen.de> (Implantatallergie-Arbeitsgruppe an der LMU München)

26. Kanerva L, Forstrom L (2001) Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* 44: 103–104
27. Konttinen YT, Zhao D, Beklen A et al. (2005) The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop* 430: 28–38
28. Kreibich DN, Moran CG, Delves HT et al. (1996) Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 78: 18–21
29. Kubba R, Taylor JS, Marks KE (1981) Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 117: 554–560
30. Lalor PA, Revell PA, Gray AB et al. (1991) Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br* 73: 25–28
31. Lhotka CG, Szekeres T, Fritzer-Szekeres M et al. (1998) Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing? *Am J Surg* 176: 320–323
32. Liden C, Norberg K (2005) Nickel on the Swedish market. Follow-up after implementation of the Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 52: 29–35
33. Looney RJ, Schwarz EM, Boyd A, O'Keefe RJ (2006) Periprosthetic osteolysis: an immunologist's update. *Curr Opin Rheumatol* 18: 80–87
34. Maezawa K, Nozawa M, Hirose T et al. (2002) Cobalt and chromium concentrations in patients with metal-on-metal and other cementless total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 122: 283–287
35. McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R (1967) Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail. *Br Med J* 4: 36
36. Merritt K, Brown SA (1981) Metal sensitivity reactions to orthopedic implants. *Int J Dermatol* 20: 89–94
37. Merritt K, Brown SA (1996) Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biological reactions. *Clin Orthop (Suppl)* 329: S233–S243
38. Merritt K, Rodrigo JJ (1996) Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clin Orthop* 326: 71–79
39. Munro-Ashman D, Miller AJ (1976) Rejection of metal to metal prosthesis and skin sensitivity to cobalt. *Contact Dermatitis* 2: 65–67
40. Oakley AM, Ive FA, Carr MM (1987) Skin clips are contraindicated when there is nickel allergy. *J R Soc Med* 80: 290–291
41. Park YS, Moon YW, Lim SJ et al. (2005) Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 87: 1515–1521
42. Richter-Hintz D, Rieker J, Rauch L, Homey BI (2004) Prothesenunverträglichkeit bei Typ-IV-Sensibilisierung gegen Knochenzement. *Hautarzt* 55: 987–989
43. Rodgers K, Klykken P, Jacobs J et al. (1997) Immunotoxicity of medical devices. Symposium overview. *Fundam Appl Toxicol* 36: 1–14
44. Rooker GD, Wilkinson JD (1980) Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 62: 502–505
45. Santamaria Babi LF, Perez Soler MT, Hauser C, Blaser K (1995) Skin-homing T cells in human cutaneous allergic inflammation. *Immunol Res* 14: 317–324
46. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S et al. (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56: 1192–1196
47. Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C et al. (1999) Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 839–844
48. Schnuch A, Geier J, Lessmann H et al. (2004) Kontaktallergene im aktuellen Zeitverlauf. *Allergo J* 13: 57–69
49. Schöberl A, Summer B, Jakob K et al. (2004) Perimplantar cobalt specific DTH reaction in a patch test negative patient with failure of hip arthroplasty. *J Allergy Clin Immunol* 113: 250–251
50. Schuh A, Thomas P, Holzwarth U, Zeiler G (2004) Bilaterale umschriebene Osteolyse nach zementierter Hüfttotalendoprothesenimplantation. *Orthopäde* 33: 727–731
51. Schuh A, Thomas P, Kachler W et al. (2005) Characterisation of histologic sections of granulomas of revised total hip arthroplasties using a scanning electron microscope (SEM). *Biomed Techn (Berl) (Suppl)* 50: 1577–1578
52. Schuh A, Thomas P, Kachler W et al. (2005) Das Allergiepotential von Implantatwerkstoffen auf Basis Titan. *Orthopäde* 34: 327–333
53. Schuh A, Thomas P, Holzwarth U et al. (2006) Allergie auf Knochenzementbestandteile nach Knieendoprothesenimplantation. *Zentralbl Chir* 131: 429–431
54. Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J et al. (2001) Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 15: 86–89
55. Tan M, Suzuki H (1995) Usefulness of titanium implants for systemic contact dermatitis due to orthopaedic prostheses. *Contact Dermatitis* 33: 202
56. Thewes M, Kretschmer R, Gfesser M et al. (2001) Immunohistochemical characterization of the perivascular infiltrate cells in tissues adjacent to stainless steel implants compared with titanium implants. *Arch Orthop Trauma Surg* 121: 223–226
57. Thomas P, Thomas M, Summer B et al. (2000) Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoklonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy* 55: 969–972
58. Thomas P (2003) Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde* 32: 60–64
59. Thomas P, Barnstorf S, Rueff F et al. (2004) Kontaktallergie gegen Endoprothesenkomponenten als mögliche Ursache einer Knieendoprothesen-Unverträglichkeit. *Allergo J* 13: 51
60. Thomas P, Oppel T, Maier S, Przybilla B (2006) Die Rolle von Knochenzementkomponenten bei der Unverträglichkeit von Knieendoprothesen. *Allergo J* 15: 48
61. Thomas P, Schuh A, Summer B et al. (2006) Knochenzementallergie. *Orthopäde* 35: 956–960
62. Thomas P, Gollwitzer H, Maier S, Rueff F (2006) Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis* 54: 222–225
63. Thomas P, Bandl WD, Maier S et al. (2006) Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema and T-cell hypersensitivity in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 55: 199–202
64. Thomas P, Gabel M (2007) Persistierende Entzündung nach Großzehenkorrekturoperation bei einer Patientin mit Nickelallergie: Manifestation einer Überempfindlichkeit gegen Metallpartikel? *Fuß Sprunggelenk (eingereicht)*
65. Thomas P, Braathen LR, Dörig M et al. (2007) Increased metal sensitivity and periimplant T-lymphocytic inflammation in patients with failed metal-to-metal total hip replacement. *J Bone Joint Surg* (submitted)
66. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M et al. (2001) Cobalt-specific T lymphocytes in synovial tissue after an allergic reaction to a cobalt alloy joint prosthesis. *J Rheumatol* 28: 1121–1128
67. Uter W, Ludwig A, Balda BR et al. (2004) The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *J Clin Epidemiol* 57: 627–632
68. Wetzel S, Thomas P (2004) Allergie gegen Implantatwerkstoffe. In: Plewig G, Kaudewitz P, Sander C (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 817–818
69. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Lohmann CH (2000) Histopathologische Veränderungen bei Metall/Metall-Gelenken geben Hinweise auf eine zellvermittelte Überempfindlichkeit. *Osteologie* 9: 165–179
70. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al. (2005) Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 87: 28–36
71. Worm M, Brasch J, Geier J et al. (2005) Epikutantesung mit der DKG Standardreihe 2001–2004. Ergebnisse des IVDK. *Hautarzt* 56: 1114–1124
72. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T (2000) Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis* 42: 52–53