



Metallimplantatallergie

PETER THOMAS

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

Zusammenfassung

Jährlich werden in Deutschland über 200.000 gelenkersetzende Prothesen – speziell Hüft- und Knieendoprothesen – und eine Fülle von Osteosynthesematerialien implantiert. Allergische Reaktionen auf diese Materialien können unter dem Bild von Ekzemen, Wundheilungsstörungen, persistierender Schwellung und aseptischer Implantatlockerung auftreten. Neben Legierungsmetallen wie Nickel, Chrom und Kobalt sind auch Knochenzementkomponenten mögliche Auslöser dieser Reaktionen. Größere Studien zu deren Häufigkeit und Pathomechanismen stehen noch aus. Allerdings wird aus Fallberichten und kleineren Untersuchungsreihen die Rolle metallspezifischer T-Zel-

len bei der periimplantären Entzündungsreaktion erkennbar. Nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie Infektion oder mechanisches Versagen steht zur Allergiediagnostik der Epikutantest unter Einschluss einer Implantatmetall- und Knochenzementreihe an erster Stelle. Der Aussagewert einer Analyse von periimplantärem Gewebe sowie des Lymphozytentransformationstests ist Gegenstand aktueller Studien. Als Alternativimplantatmaterialien für metallallergische Patienten werden Titanlegierungen empfohlen. Eine Oberflächenversiegelung von Implantatmaterialien zur Reduktion der Metallionenfreisetzung wird für diese Patienten ebenfalls angeboten.

Metal implant allergy

Schlüsselwörter
Endoprothese – Osteosynthese – Implantatallergie – Metall – Knochenzementallergie

Summary

Every year in Germany more than 200,000 endoprotheses for hip and knee replacement are implanted, besides a huge number of osteosynthesis materials. Allergic reactions to such materials may be encountered as eczema, impaired wound healing, persistent swelling, or aseptic implant loosening. Potential elicitors are metals like nickel, chromium, cobalt, or bone cement components. Larger studies regarding epidemiology and pathomechanisms are missing. However, case reports and case series point to the

role of metal-specific T cells in the periimplant inflammation. After having excluded differential diagnoses like infection or mechanical failure, the main allergological diagnostic step is the patch test including a metal and bone cement series. To which extent the analysis of periimplantar tissue and the lymphocyte transformation test may provide further information is topic of ongoing studies. For metal-allergic patients titanium-based materials or surface coatings – to prevent metal ion release – are recommended.

Key words
Endoprosthesis – osteosynthesis – implant allergy – metal – bone cement allergy

Einleitung

Klassische Materialien für orthopädische oder chirurgische Implantate sind Kobalt-Chrom-Molybdän-(CoCrMo-)basierte Legierungen, Edelstahl und Titan mit seinen Legierungen (wie Titan-Aluminium-Vanadium). Details zu der oft variierenden Zusammensetzung dieser Metalllegierungen sind

in Teil 1–12 der internationalen Norm ISO 5832 beschrieben sowie von der American Society for Testing and Materials (ASTM) veröffentlicht. Die Tabellen 1 und 2 zeigen Beispiele für Edelstahl- und Kobaltbasislegierungen. Selbst Titanmaterialien können Spuren von Nickel enthalten [29].

Alle in den Körper eingebrachten Metallimplantate korrodieren und setzen Metallionen frei. Die vor allem bei Gelenkersatz (speziell bei Hüft- und Knieendoprothesen) entstehenden Abriebpartikel haben entscheidenden Einfluss auf deren Langzeitverträglichkeit. Granulomatöse Fremdkörperreaktionen mit der Folge von Knochenresorption und Implantatlockerung stehen hier im Vordergrund. Allerdings wurden bereits in den 60er Jahren Überempfindlich-

Eingang/Reviewed
15. Januar 2007
Annahme/Accepted
9. Februar 2007

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Peter Thomas
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9–11
80337 München
E-Mail: peter.thomas@med.uni-muenchen.de

Tabelle 1. Hauptbestandteile von Edelstahlimplantaten (Beispiele)

Substanz	Maximaler Gewichtsanteil (%)	
	Edelstahl 316 (ASTM F55-82)	Edelstahl 316L (ASTM F55-83)
Kohlenstoff	0,08	0,03
Schwefel	0,03	0,03
Phosphor	0,03	0,03
Mangan	2,00	2,00
Chrom	17,00–19,00	17,00–19,00
Nickel	12,00–14,00	12,00–14,00
Molybdän	2,00–3,00	2,00–3,00
Kupfer	0,50	0,50
Eisen	Rest	Rest

ASTM, American Society for Testing and Materials

Tabelle 2. Hauptbestandteile von Kobalt-Chrom-Legierungen (Beispiele)

Substanz	Maximaler Gewichtsanteil (%)	
	Gegossen (ASTM F75-87)	Geschmiedet (ASTM F562-84)
Kohlenstoff	0,35	0,02
Mangan	1,00	0,15
Chrom	30,00	21,00
Nickel	1,00	37,00
Molybdän	7,00	10,50
Eisen	0,75	1,00
Kobalt	Rest	Rest

ASTM, American Society for Testing and Materials

keitsreaktionen gegenüber Implantatmaterialien erwähnt [9]. Allergische Reaktionen vom Spättyp (Typ IV) scheinen hier vorzuherrschen und werden meist durch Kontaktallergien gegenüber Nickel, Chrom oder Kobalt hervorgerufen. Allergiebedingte Komplikationen wurden in kasuistischen Mitteilungen oder kleineren Fallstudien als Ekzeme, Wundheilungsstörungen, Urtikaria, persistierende Schwellung und vereinzelt auch als sterile Osteomyelitis nach Drahtcerclage im Sternumbereich sowie aseptische Implantatlockerung bei Metall-Metall-Hüftendoprothesen beschrieben [2, 5, 6, 8, 14, 16, 19, 39].

Im Vergleich zu den Sensibilisierungsraten von bis zu 13% der Bevölkerung gegen Nickel und bis zu 3% gegen Kobalt sowie 1% gegen Chrom [26] scheint jedoch nur ein Teil der Patienten mit entsprechenden Metallkontaktallergien auch Komplikationen bei Implantation zu entwickeln [3]. Allerdings ist eine zentrale Datensammlung hierzu erst im Aufbau, und es wird nicht stets eine allergologische Abklärung bei entsprechendem Verdacht durchgeführt. Hierzu gehört auch die oft übersehene Abklärung einer möglichen Kontaktallergie gegenüber Knochenzementkomponenten. Erschwerend kommt hinzu, dass auch der Epikutantest falsch negative Ergebnisse bei Metallallergie liefern kann [15] und eine postulierte periimplantäre Spättypallergie wohl nur zum Teil durch den Epikutantest erfassbar ist.

Klinische Erscheinungsbilder

Bereits in den 80er Jahren hatten Kubba et al. sowie Rakoski et al. [16, 23] lokalisierte Ekzeme oder Wundheilungsstörungen durch Osteosynthesematerialien sowie Knie- oder Hüftendoprothesen beschrieben. Speziell bei Osteosynthese, beispielsweise nach Frakturen im Sprunggelenksbereich, wiesen Ekzeme im Operationsbereich, die nach Materialentfernung wieder verschwanden, auf die klinische Relevanz von gefundenen Metallkontaktallergien hin [2, 6] (Abb. 1). Disseminierte Ekzeme im Sinne von hämatogenen Kontaktekzemen nach Einbringen von Metallimplantaten wurden ebenfalls berichtet [16]. Nach Implantation eines Vitallium-Nagels mit hohem Nickelgehalt wurde auch ein Urtikarienschub beobachtet [19]. Ausdruck einer Nickelkontaktallergie können zudem Nässen, Rötung, Juckreiz und verzögerte Wundheilung bei der Verwendung von nickelhaltigen Metallclips zur Hautnaht sein [17]. Aufgrund der öfter beobachteten Ekzementstehung wurde vom Einsatz entsprechender Metallclips bei nickelallergischen Patienten abgeraten [21]. Ekzeme bzw. pseudolympomartige Infiltrate wurden infolge einer Drahtcerclage nach Sternotomie beobachtet [14]. Überempfindlichkeitsreaktionen auf Titanmaterialien sind sehr selten und wurden beispielsweise als granulomatöse Entzündung oder Ekzemreaktion auf Titanschrittmachergehäuse oder



Abbildung 1. Ekzem nach Osteosynthese

als Ekzem sowie verzögerte Frakturheilung nach Osteosynthese beschrieben [34, 38].

Während Ekzemreaktionen bei hautnah eingebrachten Osteosynthesematerialien häufiger berichtet wurden, werden in Zusammenhang mit Endoprothesen metallallergische Reaktionen eher unter dem Bild von rezidivierender Schwellung, Ergüssen, Schmerzen oder aseptischer Lockerung diskutiert [13, 32]. Speziell betreffend Metall-Metall-Hüftendoprothesen sind in den letzten Jahren mehrere Arbeiten erschienen, die bei Patienten mit Revisionsoperationen – ohne Hinweise auf Infektion oder mechanisches Versagen – parallel zu den Beschwerden (Schmerzen, Ergüsse, Lockerung) lymphozytäre Infiltrate im periimplantären Gewebe beschrieben. Eine aktuelle Arbeit konnte bei der retrospektiven Untersuchung von 16 Patienten mit revidierter Metall-Metall-Hüftendoprothese in elf Fällen Metallkontaktallergien in Assoziation mit der gefundenen periimplantären lymphozytären Entzündungsreaktion feststellen [33].

Pathomechanismen

Nickel, Chrom und Kobalt können in vitro zu einer Hochregulation vaskulärer Adhäsionsstrukturen wie „intercellular adhesion molecule“- (ICAM-)1 führen [10] und bei Monozyten die Produktion von Tumornekrose-Faktor-(TNF-)α oder Interleukin-(IL-)1, aber auch von Nekrose/Apoptose induzieren [4, 25]. Eine Metallionenfreisetzung aus Osteosynthesematerialien und gelenkbildenden Endoprothesen wird nicht nur anhand der klinisch erkennbaren Verfärbung des periimplantären Gewebes deutlich, sondern kann sich auch über erhöhte Metallspiegel (Chrom, Kobalt, Nickel) im Serum sowie Bindung von Metallen an Serumproteine von Endoprothesenträgern zeigen [12, 20, 27]. Dies wird durch hohe Abriebraten oder ungünstige Gleitpaarungen begünstigt. Als Extremsituation wurde ein Patient mit einer Kobaltvergiftung beschrieben, zu der die falsche Paarung „Keramikkpfanne-Metallhüftkopf“ durch ein weitgehendes Zerreiben des Metallhüftkopfes geführt hatte [30].

Bei hautnaher Metallimplantation lässt sich eine Ekzeminduktion in Analogie zu einem allergischen Kontaktekzem nach epikutaner Metallapplikation über die Funktion metallspezifischer T-Lymphozyten nachvollziehen. Dass CoCrMo-Legierungsproben Metallionen – speziell Kobalt – freisetzen und nach epikutaner Applikation Ekzeme bei metallallergischen Patienten verursachen, wurde kürzlich gezeigt [31]. Hierzu passt die Beobachtung eines prätibialen Ekzems über einer postoperativ verbliebenen Bohrspitze bei einer nickel- und kobaltallergischen Patientin [35] (Abb. 2).

Für die Existenz metallinduzierter Überempfindlichkeitsreaktionen im Gewebe um Hüftendo-



Abbildung 2. Prätibiale Ekzemreaktion (a) über einem CoCrMo-haltigen, im Röntgenbild (b) kolokalisierten Metallfragment bei einer nickel- und kobaltallergischen Patientin (aus [35])

prothesen sprechen die in mehreren Arbeiten über revidierte Metall-Metall-Hüftgelenke beschriebenen periimplantären lymphozytären Infiltrate [1, 7, 22, 40]. Gegenstand aktueller Studien ist, ob ein T-Helfer-Gedächtniszellen-Subset mit präferenzzieller IL-17-, TNF-α- und RANK („receptor activator of nuclear factor κB“)-Ligand-Produktion über die Induktion von Osteoklasten die Brücke zwischen Metallüberempfindlichkeit und osteolysebedingter Implantatlockerung bilden könnte. Bei einem Patienten mit Ergussbildung, Lockerung und Schmerzsymptomatik wurde nach Explantation der CrCoMo-Metall-Metall-Hüftendoprothese im periimplantären Gewebe ein Vorherrschen von CD45RO⁺-Lymphozyten vom Gedächtnistyp gezeigt. Weiter ließen sich kobaltspezifische T-Zellen aus dem Gewebe expandieren, und es war ein TH1-betontes Zytokinmuster (u. a. Interferon-γ, TNF-α) erkennbar [28]. Auch



bei einem Patienten mit Chromkontaktallergie und ausbleibender Frakturheilung nach Einbringen einer CoCrMo-Osteosyntheseplatte wurden parallel zu dem dichten periimplantären T-Zell-Infiltrat eine TH1-Typ-Zytokinexpression und ein oligoklonales T-Zell-Infiltrat beschrieben [37].

Dass andererseits bei Patienten mit lymphozytär betonten periimplantären Infiltraten und Endoprothesenversagen eine Kontaktallergie häufig ist, wurde bei einer retrospektiven Untersuchung von 16 Patienten gezeigt. Hier wurden nicht nur hohe Nickel-, Chrom- und Kobaltkontaktallergieraten im Epikutantest gefunden, sondern auch kontaktallergische Reaktionen auf Molybdän und Mangan (je ein Patient); bei zehn der Patienten waren zudem entsprechende Metallsensibilisierungen im Lymphozytentransformationstest erkennbar [33]. Dass metallionen- bzw. metallpartikelexponierte Makrophagen eine Osteolyse und damit Implantatlockerung begünstigen, wurde aus der erhöhten Freisetzung von IL-6 und TNF- α und aus der Expression von RANK-Ligand als Osteoklasteninduktor geschlossen [18]. Unklar ist, welche Rolle die durch Mikrobebewegungen der zementierten Endoprothesenteile entstehenden Knochenzementpartikel bei Überempfindlichkeitsreaktionen spielen – das Gleiche gilt für die Bedeutung einer protrahierten Freisetzung von Inhaltsstoffen wie Antibiotika (speziell Gentamicin). Auf Knochenzementkomponenten als mögliche Auslöser implantatassoziierter Beschwerden weisen die bei Implantatträgern mit Komplikationen vermehrt gefundenen Kontaktallergien gegen Additiva wie Benzoylperoxid oder Gentamicin sowie gegen Acrylate selbst hin [11, 24, 36].

Tabelle 3. Aktuelle epikutane Implantattestreihe*

Metalle der Standardreihe

Chrom
Kobalt
Nickel

Zusätzliche Metalle

Mangan
Molybdän
Titan
Vanadium

Knochenzementkomponenten

Benzoylperoxid
Gentamicinsulfat
Hydrochinon
2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)
Methylmethacrylat
Kupfer
p-Toluidin

*Eine Erweiterung ist geplant. Die Standardreihe des Epikutantests wird stets vollständig mitgetestet

Diagnostik

Nach Ausschluss der differenzialdiagnostisch häufigsten Ursachen für implantatassoziierte Beschwerden – und hier ist der „low-grade infect“ mehrfach auszuschließen! – umfasst die allergologische Diagnostik folgende Schritte:

- erweiterte allergologische Anamnese,
- Epikutantest mit einer erweiterten Implantattestreihe,
- gegebenenfalls Untersuchung konkurrierender Ekzemauslöser (Stauung, Externaunverträglichkeit) und
- histologische Beurteilung der periimplantären Reaktion.

Eine ergänzende Information bei vermuteter Metallsensibilisierung, aber nicht möglicher oder nicht reaktiver Hauttestung kann durch den Lymphozytentransformationstest erhalten werden. Allerdings bedeutet eine hier gefundene Sensibilisierung noch nicht Allergie, und bis zum Vorliegen größerer Studien muss vor Über- und Fehlinterpretationen gewarnt werden.

Die erweiterte allergologische Anamnese enthält beispielsweise Fragen nach nicht ohne Weiteres als Hinweis auf Metallunverträglichkeit erkennbaren Reaktionen (wie Ekzeme durch Lederkontakt aufgrund einer Chromallergie), nach Unverträglichkeit von Dentalkunststoffen (deren Bestandteile jenen von acrylatbasierten Knochenzementen ähneln) sowie nach früher verwendeten Implantatmaterialien.

Die Epikutantestung sollte mit der Standardreihe sowie einer erweiterten Metallreihe durchgeführt werden. Diese enthält zusätzlich Mangan-, Molybdän-, Vanadium- und Titanpräparationen, wobei für Letztere noch ideale Zubereitungsformen gesucht werden. Hinzu kommt – sofern für den Patienten relevant – eine Knochenzementreihe, die Acrylate und weitere Substanzen wie Gentamicin, p-Toluidin, Benzoylperoxid und Kupfer (im Kupfer-Chlorophyll-Farbzusatz) umfasst (Tab. 3). Dabei ist auch eine Spätablesung nach sieben Tagen sinnvoll. Eine Testung mit „Legierungsplättchen“ ist ohne Aussagewert, insbesondere sollten keine „prophetischen“ Tests hiermit durchgeführt werden.

Sofern implantatnahes Gewebe verfügbar ist, sollten Untersuchungen zur immunhistologischen Differenzierung des entzündlichen Zellinfiltrats, zur Erkennung einer Fremdkörperreaktion sowie hinsichtlich infektionsassoziierter Veränderungen durchgeführt werden. Die molekularbiologische Charakterisierung des periimplantären Zytokinmusters bleibt bisher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Der Lymphozytentransformationstest kann eine Metallsensibilisierung anzeigen und beispielsweise dann ergänzende Informationen liefern, wenn der

Epikutantest bei einem Patienten nicht durchführbar ist. Allerdings dürfen die Ergebnisse des Lymphozytentransformationstests weder als Nachweis noch als Ausschluss einer krank machenden Überempfindlichkeit überinterpretiert werden.

Ausblick

Der Einsatz von Implantatmaterialien nimmt ständig zu. Trotz Werkstoffoptimierung treten allergische Reaktionen gegen Metallimplantate auf, so dass für metallallergische Patienten ein Ausweichen auf Titanmaterialien oder oberflächenversiegelte Implantate empfohlen wird. Zu Epidemiologie und Pathomechanismen der Metallimplantatallergie sind weitere

Erkenntnisse durch laufende Studien zu erwarten. Hier wäre der Autor für eine Meldung beobachteter Erkrankungsfälle dankbar, die über das von ihm betreute Implantatallergieregister erfolgen kann (Informationen und Homepage: <http://allergomat.klinik.uni-muenchen.de>). Eine interdisziplinäre Stellungnahme zum Thema „Metallimplantatallergie“ wird derzeit erarbeitet.

Danksagung

Frau Sonja Maier, Frau Dr. Ricarda Eben und Herrn Dr. Burkhard Summer sei für ihren unermüdlchen Einsatz in unserer Arbeitsgruppe und für die Betreuung des Implantatallergieregisters gedankt.

Literatur

- Baur W, Hönle W, Schuh A. Histopathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall/ Metallgleitpaarungen. *Orthopäde* 2005; 34: 225–33
- Brehler R, Grabbe J, Eichelberg D. Nickelallergie nach Plattenosteosynthese. *Akt Dermatol* 1990; 16: 202–3
- Carlsson A, Moller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 62–6
- Catelas I, Petit A, Zukor DJ, Antoniou J, Huk OL. TNF-alpha secretion and macrophage mortality induced by cobalt and chromium ions in vitro-qualitative analysis of apoptosis. *Biomaterials* 2003; 24: 383–91
- Christiansen K, Holmes K, Zilko PJ. Metal sensitivity causing loosened joint prosthesis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 476–80
- Cramers M, Lucht U. Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 245–9
- Davies AP, Willert HG, Campbell PA, Learmonth ID, Case CP. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 18–27
- Ebert B. Metallallergisches Ekzem nach Osteosynthese. *Akt Dermatol* 1993; 19: 9–12
- Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966; 52: 220–5
- Göbeler M, Meinardus-Hager G, Roth J, Goerdt S, Sorg C. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) by endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 759–65
- Haddad FS, Cobb AG, Bentley G, Levell NJ, Dowd PM. Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 546–9
- Hallab NJ, Jacobs JJ, Skipor A, Black J, Mikecz K, Galante JO. Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty. *J Biomed Mater Res* 2000; 49: 353–61
- Hallab NJ, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 428–36
- Hayashi K, Kaneko H, Kawachi S, Saida T. Allergic contact dermatitis and osteomyelitis due to sternal stainless steel wire. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 115–6
- Kleinhans D. Interpretation negativer Ergebnisse beim Epikutantest. *Allergo J* 2006; 15: 582–3
- Kubba R, Taylor JS, Marks KE. Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 554–60
- Lhotka CG, Szekeres T, Fritzer-Szekeres M, Schwarz G, Steffan I, Maschke M, Dubsky G, Kremser M, Zweymuller K. Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing? *Am J Surg* 1998; 176: 320–3
- Looney RJ, Schwarz EM, Boyd A, O'Keefe RJ. Periprosthetic osteolysis: an immunologist's update. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 80–7
- McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R. Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail. *Br Med J* 1967; 4: 36
- Merritt K, Brown SA. Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clin Orthop* 1996; 329 (Suppl): S233–43
- Oakley AM, Ive FA, Carr MM. Skin clips are contraindicated when there is nickel allergy. *J R Soc Med* 1987; 80: 290–1
- Park YS, Moon YW, Lim SJ, Yang JM, Ahn G, Choi YL. Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1515–21
- Rakoski J, Mayenburg J von, Düngemann H, Borelli S. Metallallergien bei Patienten mit Metallimplantaten im Knochen. *Allergologie* 1986; 9: 160–3
- Richter-Hintz D, Rieker J, Rauch L, Homey B. Prothesen-unverträglichkeit bei Typ-IV-Sensibilisierung gegen Knochenzement. *Hautarzt* 2004; 55: 987–9
- Rodgers K, Klykken P, Jacobs J, Frondoza C, Tomazic V, Zelickoff J. Immunotoxicity of medical devices. Symposium overview. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 36: 1–14
- Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192–6
- Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C, Zweymueller K, Ruediger HW. Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 839–44
- Schöberl A, Summer B, Jakob K, Barnstorf S, Thomas P. Periimplantar cobalt specific DTH reaction in a patch test negative patient with failure of hip arthroplasty. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 250–1
- Schuh A, Thomas P, Kachler W, Göske J, Wagner L, Holzwarth U, Forst R. Das Allergiepotezial von Implantatwerkstoffen auf Basis Titan. *Orthopäde* 2005; 34: 327–33
- Steens W, Loehr JF, Foerster G von, Kater A. Chronische Kobaltvergiftung in der Endoprothetik – ein Fallbericht. *Orthopäde* 2006; 8: 860–4



31. Summer B, Fink U, Zeller R, Ruëff F, Maier S, Roider G, Thomas P. Patch test reactivity to cobalt-chromium-molybdenum alloys and stainless steel in metal allergic patients in correlation to the metal ion release. *Contact Dermatitis* 2007: in press
32. Thomas P. Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde* 2003; 32: 60–4
33. Thomas P, Auböck J, Braathen L, Nestle F, Lang J, Werfel T, Willert HG. Increased metal sensitivity and periimplant T-lymphocytic inflammation in patients with failed metal-to-metal total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2007: submitted
34. Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 199–202
35. Thomas P, Gollwitzer H, Maier S, Ruëff F. Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 222–5
36. Thomas P, Oppel T, Maier S, Przybilla B. Die Rolle von Knochenzementkomponenten bei der Unverträglichkeit von Knieendoprothesen. *Allergo J* 2006; 15: 48
37. Thomas P, Thomas M, Summer B, Naumann T, Sander CA, Przybilla B. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy* 2000; 55: 969–72
38. Viraben R, Boulinguez S, Alba C. Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pace maker. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 437
39. Willert HG, Buchhorn A, Fayyazi A, Lohmann CH. Histopathologische Veränderungen bei Metall-Metall-Gelenken geben Hinweise auf eine zellvermittelte Überempfindlichkeit. *Osteologie* 2000; 9: 165–79
40. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 28–36