

Die knochenzementassoziierte allergische Reaktion

In Deutschland wird jährlich eine große Anzahl von Gelenkendoprothesen erfolgreich implantiert. Man geht von über 230.000 Hüft- und 168.000 Kniegelenkendoprothesen, darunter viele zementierte Prothesen, aus (1). Der Erfolg dieser Operationen ist sehr groß und nur in seltenen Fällen ist mit Komplikationen zu rechnen. Neben Ursachen wie Infekten oder mechanischen Problemen können Beschwerden in seltenen Fällen auch durch Allergien bedingt sein. In welchem Ausmaß allergische Reaktionen auf Bestandteile des Knochenzements klinisch relevant sind, ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Welche Charakteristika weisen Allergien auf Implantatwerkstoffe auf?

Eine Allergie ist definiert als Immunreaktion des menschlichen Körpers gegen eigentlich harmlose Fremdstoffe. Bei einer allergischen Reaktion können Implantate im menschlichen Körper jedoch einen Entzündungsreiz mit einer individuell unterschiedlich ausgeprägten unspezifischen, periimplantären Fremdkörperreaktion bewirken. Diese kann zu Osteolyse und/oder zur Lockerung von Implantaten führen (3–5).

Auslöser einer Allergie gegen Implantatkomponenten sind meist die in Implantaten verwendeten Metalllegierungen. Reaktionen auf Bestandteile von Knochenzementen werden nur in sehr seltenen Fällen berichtet (40). Liegt eine spezifische Sensibilisierung des Immunsystems vor, kann die Präsenz potentieller Kontaktallergene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Implantatwerkstoffe hervorrufen. Typische klinische Hinweise sind Hautreaktionen, Schwellungen, Pseudolymphome, Wundheilungsstörungen, sterile Osteomyelitiden oder aseptische Implantatlockerungen (4, 6–9). Bei solchen Hypersensibilitätsreaktionen handelt es sich meist um T-Zellen-vermittelte Spätreaktionen des Immunsystems (Typ-IV-Allergie), bei denen eine Reaktion erst nach Stunden bis Tagen einsetzt und die durch eine Entzündung am Ort des Allergens charakterisiert sind. (2, 4, 8).

Welche klinische Bedeutung haben implantatassoziierte Allergien?

Bezogen auf Metallallergien zeigt sich, dass Implantatunverträglichkeiten infolge einer Allergie viel seltener auftreten als die Inzidenz der Sensibilisierungen in der Gesamtbevölkerung dies erwarten lässt (2). Trotz nachgewiesener kutaner Metallallergie werden entsprechende Metallimplantate teilweise reaktionslos toleriert (6, 15, 40), bei manchen Patienten steigert sich sogar die Metalltoleranz (16). Eine Sensibilisierung gegenüber Bestand-

teilen des Knochenzements zeigen nur 0,04% der Patienten mit Endoprothesen (siehe Tab. 1). Berichte über eine allergene Potenz von Knochenzementbestandteilen wurden bereits in den 1970er Jahren publiziert. Bei medizinischem Fachpersonal konnten selten bei der Verwendung von Produkten, die Acrylate oder andere Komponenten des Knochenzements enthielten (z. B. BPO, DmpT), Überempfindlichkeitsreaktionen wie Handekzeme nachgewiesen werden (18–21).

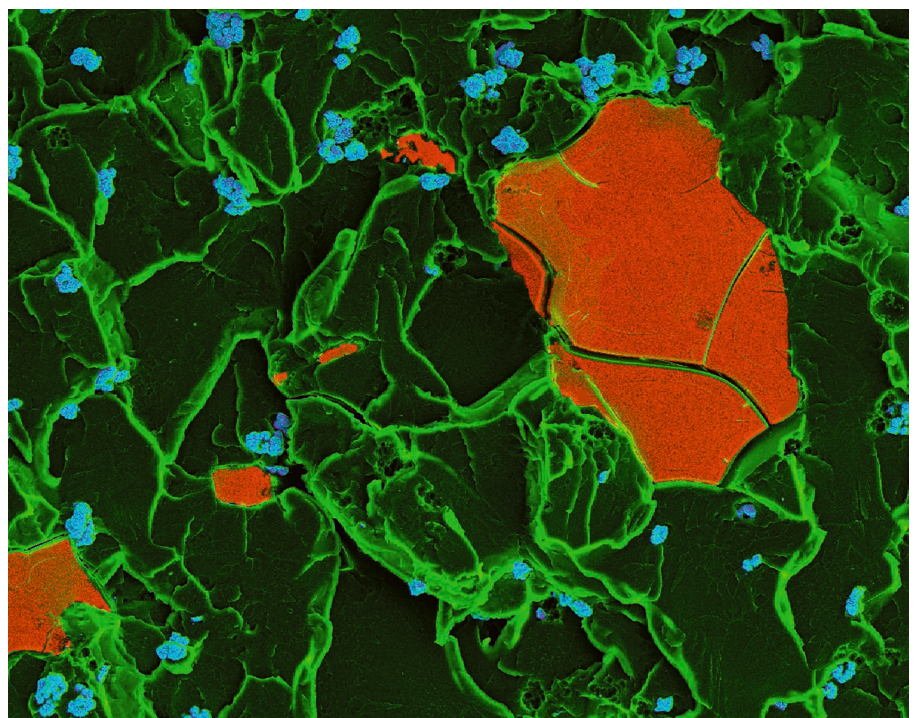


Bild 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme von PALACOS® R+G (Grün: Zementmatrix, Rot: Antibiotikum, Blau: Röntgenkontrastmittel)

Die genaue klinische Bedeutung von Kontaktallergien gegen Implantatwerkstoffe wie Metalle oder Knochenzementkomponenten für mögliche Beschwerden im Rahmen komplikationsreicher Endoprothesenimplantationen ist nicht geklärt (22). Es gibt Hinweise auf eine Zunahme allergischer Reaktionen auf Inhaltsstoffe von Knochenzementen (z. B. den ggf. enthaltenen Antibiotika) und Beschreibungen von Einzelfällen (23–26, 41, 43, 44). Jedoch wurden die Symptome nur bei sehr wenigen Fällen durch das Einsetzen einer zementfreien Prothese verbessert und somit aufgeklärt.

Woraus besteht Knochenzement?

Knochenzemente auf Polymethylmethacrylatbasis (PMMA) sind Zweikomponentenwerkstoffe bestehend aus Pulver und Flüssigkeit (13), wobei die Zusammensetzung einzelner Knochenzemente variiert. Das Pulver besteht aus Polymeren, einem Initiator, einem Röntgenkontrastmittel, einem Farbstoff und ggf. einem oder mehreren Antibiotikum/Antibiotika. Die Flüssigkeit setzt sich zusammen aus einem Monomer, einem Aktivator, einem Stabilisator sowie fakultativ einem Farbstoff. Tabelle 2 stellt die Inhaltsstoffe der Knochenzemente von Heraeus im Einzelnen dar.

Die Zementmatrix des ausgehärteten Knochenzements ist chemisch von den ursprünglichen Zementbestandteilen zu unterscheiden. Während des Anmischprozesses reagieren die Komponenten miteinander und bilden so erst den

Sensibilität auf	Prozent
Nickel	2,43
Kobalt	0,24
Chrom	0,11
Bestandteile des Knochenzements	0,04

Tab. 1: Häufigkeit unterschiedlicher Sensibilisierungen bei Patienten mit Gelenkendoprothese (40)

Ausgehärtete Knochenzemente von Heraeus Medical sind nach DIN EN ISO 10993-10 (2003–02) [Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 10: „Prüfungen auf Irritation und Sensibilisierung“] untersucht und zeigen kein sensibilisierendes Potential.

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen von Knochenzementen des Unternehmens empfiehlt Heraeus, auf den Einsatz dieser Knochenzemente zu verzichten.

eigentlichen Knochenzement. Die meisten Komponenten werden während des Polymerisationsprozesses vollständig umgesetzt, verbraucht oder gehen als fester Bestandteil in die Zementmatrix ein. (31, 46)

Welche Erkenntnisse gibt es derzeit zu allergischen Reaktionen auf einzelne Bestandteile von Knochenzementen?

Benzoylperoxid (BPO):

In der Literatur findet man einzelne Berichte über allergische Reaktionen auf BPO (27, 28). Reihenuntersuchungen zeigten eine große Anzahl unklarer und schwach positiver Reaktionen auf BPO in Epikutantestungen (29). 9% der Patienten, die einen Epikutantest mit BPO 1% Vaselinum album erhielten, zeigten eine schwach positive Reaktion. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen jedoch um falsch positive Ergebnisse im Sinne einer Irritation (31, 41, 48). Diese Eigenschaft wird für einige Aknemittel genutzt, in denen BPO zur äußerlichen Behandlung eingesetzt wird.

Im Knochenzement initiiert BPO die Polymerisationsreaktion. Es reagiert mit DmpT und ist nach Aushärtung des Zementes zu über 99% gebunden. Im ausgehärteten Zement sind Restmengen nicht mehr nachweisbar (43, 45). Darüber hinaus zerfällt BPO bei Kontakt mit Blut oder Serum zu Benzoesäure und Sauer-

stoff (32), so dass über längere Zeit andauernde Reaktionen ausgeschlossen werden können (31). BPO als eine mögliche Ursache allergischer Reaktionen auf Knochenzement ist somit sehr unwahrscheinlich (31). Allerdings sollte bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen BPO, die über eine reine Hautreizung hinaus geht, auf den Einsatz von Knochenzement verzichtet werden.

N,N-Dimethyl-P-Toluidin (DmpT) und Hydrochinon:

Beide Stoffe sind keine potenten Allergene. Während der Polymerisationsreaktion werden sie schnell aufgebraucht. Mögliche Reste von DmpT reagieren unter Wasser und Sauerstoffzufuhr weiter ab. Überempfindlichkeiten sind theoretisch möglich, treten allerdings sehr selten auf und sind daher im Zusammenhang mit der Verwendung von Knochenzementen unwahrscheinlich (31).

Gentamicin, Clindamycin und andere Antibiotika:

Das im Zement gegebenenfalls vorhandene Antibiotikum wird über einen längeren Zeitraum freigesetzt. Eine Sensibilisierung und somit allergische Reaktion ist prinzipiell möglich (31).

Aufgrund der längerfristigen Freisetzung sollte bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Gentamicin, Clindamycin und andere Antibiotika auf den Einsatz des Antibiotikums verzichtet werden.

Methylmethacrylat (MMA) und Polymethylmethacrylat (PMMA):

Acrylate besitzen ein allergenes Potential. Im ausgehärteten Knochenzement sind die Polymerpartikel jedoch fest gebunden. Das ggf. restliche Monomer wird rasch verstoffwechselt, in Kohlendioxid und Wasser gespalten und ausgeschieden (45). Eine allergische Reaktion ist äußerst unwahrscheinlich (41, 43). Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen MMA und PMMA sollte auf den Einsatz von Knochenzement verzichtet werden.

Inhaltsstoffe des Polymerpulvers					
PMMA-Knochenzemente	PALACOS® R PALACOS® MV PALACOS® LV	PALACOS® R+G PALACOS® MV+G PALACOS® LV+G PALACOS® fast R+G	COPAL® G+C	COPAL® G+V	COPAL® spacem
Polymer					
PMMA	X	X	X	X	X
Copolymerie mit MMA	X	X	X	X	X
Initiator					
BPO	X	X	X	X	X
Röntgenkontrastmittel					
Zirkondioxid	X	X	X	X	
Calciumcarbonat					X
Antibiotikum					
Gentamicin (Gentamicinsulfat)		X	X	X	
Clindamycin (Clindamycinhydrochlorid)			X		
Vancomycin (Vancomycinhydrochlorid)				X	
Farbstoff					
E 141	X	X	X	X	X

Inhaltsstoffe der Monomerflüssigkeit					
PMMA-Knochenzemente	PALACOS® R PALACOS® MV PALACOS® LV	PALACOS® R+G PALACOS® MV+G PALACOS® LV+G PALACOS® fast R+G	COPAL® G+C	COPAL® G+V	COPAL® spacem
Monomer					
MMA	X	X	X	X	X
Aktivator					
DmpT	X	X	X	X	X
Inhibitor/Stabilisator					
Hydrochinon	X	X	X	X	X
Farbstoff					
E 141	X	X	X	X	X

BPO: Benzoylperoxid; DmpT: N,N-Dimethyl-P-Toluidin; MMA: Methylmethacrylat; PMMA: Polymethylmethacrylat

Tab. 2.: Inhaltsstoffe von PMMA-Knochenzementen von Heraeus (13).

Farbstoff E 141 = Chlorophyll-Kupfer-Komplex

Der Farbstoff E 141 ist als in Pflanzenöl gelöster Chlorophyll-Kupfer-Komplex prinzipiell ohne allergenes Potential. Die Literatur beschreibt nur ganz vereinzelte Fälle einer klinisch bedeutsamen Spättypreaktion auf Kupfer (33). Bei dem im PMMA-Knochenzement verwendeten Farbstoff E 141 handelt es sich um einen Komplex, in dem das Kupferion fest eingebunden ist. Eine Elution des Kupfers, die eine freie, sensibilisierungsfähige Form hervorbringen würde, erscheint unwahrscheinlich (31). Das enthaltene Erdnussöl wird mehrfach bearbeitet, u.a. werden seine Proteine bei hoher Temperatur zerstört. In der Literatur wird kein Fall einer allergischen Reaktion berichtet, der sich auf Spuren von Erdnussöl im Knochenzement zurückführen lässt (34, 42).

Röntgenkontrastmittel: Zirkondioxid, Calciumcarbonat

Die keramischen Bestandteile dieser Materialien werden als Röntgenkontrastmedien verwendet. Allergische Reaktionen auf diese Materialien sind nicht bekannt (34).

Welches Prozedere wird bei Verdacht auf Vorliegen einer Allergie gegen Bestandteile des Knochenzements oder einem Implantat im Allgemeinen empfohlen?

Neben einer genauen Abklärung von **Differentialdiagnosen** – insbesondere ist eine periprothetische Spätinfektion (Low grade oder delayed Infektion) auszuschließen – steht zunächst die

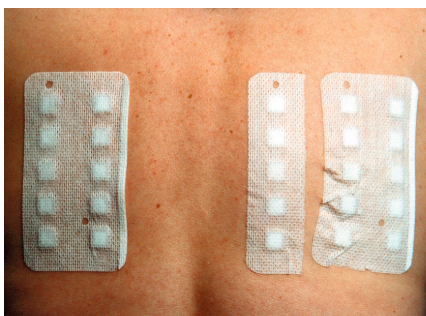


Bild 2: Epikutantest am Rücken

Eine nachgewiesene Allergie auf den Knochenzement einer implantierten Prothese ist äußerst selten.

- BPO kann im Hauttest zu positiven Reaktionen führen, wobei es sich dabei meistens um Irritationen handelt. Im Polymerisationsprozess wird BPO nahezu vollständig verbraucht. Das Austreten von Restmengen aus dem Knochenzement ist äußerst unwahrscheinlich wie Versuche belegen (45, 49).
- Acrylate besitzen zwar ein allergenes Potential, Reaktionen sind allerdings selten. In der Literatur werden Acrylate daher als Allergieauslöser im Bezug auf Knochenzement als nicht klinisch relevant eingestuft (41, 43).
- Die weiteren im ausgehärteten Knochenzement enthaltenen Stoffe führen nur in äußerst seltenen Fällen zu einer positiven Testreaktion. Eine tatsächliche allergische Reaktion ist äußerst unwahrscheinlich (41, 43).
- Ggf. enthaltene Antibiotika können prinzipiell zu allergischen Reaktionen führen. Bei einer bekannten Überempfindlichkeit sollte ein Ersatzantibiotikum oder ein antibiotikafreier Knochenzement verwendet werden.

allergologische Anamnese im Vordergrund. Frühere Unverträglichkeitsreaktionen auf Acrylat-basierte Materialien, wie sie z. B. in Dentalkunststoffen vorhanden sind, können maßgebliche Hinweise liefern. Andere dermatologische Erkrankungen und auch Inhaltsstoffe von Desinfektionsmitteln oder Pflegepräparaten als konkurrierende Auslöser einer Allergie bei implantatnahen Hautveränderungen sollten in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz spezieller Fragebögen im Rahmen der Anamnese kann hilfreich sein (34).

Der **Epikutantest** ist ein verbreitetes diagnostisches Routineverfahren zum Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Allergen. Im Zusammenhang mit implantatassoziierten Allergien ist es jedoch umstritten. Die klinische Relevanz positiver Hautreaktionen bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeiten ist kritisch zu hinterfragen (31). Nach einer Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) werden bei Verdacht auf Vorliegen einer Implantatallergie Epikutantests mit Standardreihen und erweiterten Implantattestreihen (erweiterte Metallreihe und Knochenzementreihe) empfohlen (34). Wegen der, besonders auf BPO bezogenen, häufig falsch positive Testreaktionen wird in der Literatur die wiederholte Testung sowie die Verwen-

dung unterschiedlicher Konzentrationen und Größen von Testkammern empfohlen (41).

Bei der Ablesung der Epikutantestung ist zu beachten, dass manche Komponenten (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika) erst später – teilweise bis zu 7 Tage – zu Reaktionen führen (31, 35, 43, 44). Zudem ist bei positiven Testreaktionen zu beachten, dass Kontaktallergene auch irritative Eigenschaften besitzen können. Das Ergebnis der späteren Zweitabletung kann somit auch wichtige Hinweise liefern, ob es sich tatsächlich um eine allergische oder um eine irritative Reaktion der Haut handelt (37).

Von einer präoperativen Diagnostik mittels Epikutantest muss abgeraten werden, da diese nicht aussagekräftig für die Vorhersage einer knochenzementassoziierten allergischen Reaktion sind (37, 43, 47).

Die **(immun)histologische Untersuchung periimplantären Gewebes** kann weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Sensibilisierung liefern. Formalinfixiertes Gewebe aus der Nähe des Implantates bietet die Möglichkeit entzündliche Zellinfiltrate – insbesondere bei T-Zell-vermittelter Entzündung – Fremdkörperreaktionen oder infektbedingte Gewebeveränderungen zu

erkennen. Eine eindeutige Definition eines histopathologischen allergiebedingten Reaktionsmuster gibt es nicht (22, 34, 38). Allerdings wurde auf das Zusammentreffen perivaskulär aggregierter Lymphozyten und Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten, „high endothelial venules“ und Fibrinxsudaten im Rahmen allergischer Reaktionsmuster hingewiesen (5). Zusätzlich kann schockgefrorenes oder in einem Spezialmedium kultiviertes implantatnahes Gewebe zur Analyse des **molekularbiologischen Zytokinmusters** der Entzündung, auch im Sinne einer Allergie vom verzögerten zellulären Typ, herangezogen werden (22, 34, 38).

Des Weiteren kann der **Lymphozytentransformationstest** (LTT) zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer Typ-IV-Sensibilisierung liefern. Der LTT ermöglicht nach Zugabe des Antigens in Zellkultur den In-vitro-Nachweis spezifischer, sensibilisierter Klone von T-Lymphozyten. Auch dieser Test stellt, selbst unter Berücksichtigung von Zytokinbefunden, nur ergänzende Informationen zur Verfügung, da der Zusammenhang zwischen vorliegender Sensibilisierung und krankmachender Überempfindlichkeit noch nicht genau geklärt ist (39). Zudem ist das Verfahren für die breite Anwendung noch nicht

ausreichend standardisiert und für die Routinediagnostik nicht geeignet. Insbesondere ist mit falsch-positiven Befunden zu rechnen (31).

Die Diagnose einer implantatassoziierten Allergie sollte immer auf der Beurteilung so vieler diagnostischer Schritte wie möglich beruhen. Im Wesentlichen sollten eine eingehende Anamnese, Differentialdiagnose, die Abklärung klinischer Zeichen, Hauttests sowie die Analyse periprothetischen Gewebes erfolgen (43).

Die Diagnose „Allergie auf Knochenzementbestandteile“ oder im Allgemeinen „Implantatallergie“ bedarf einer zusammenschauenden Befundbewertung.

- Abklärung von Differentialdiagnosen (besonders Abgrenzung zu low-grade Infektionen)
- allergologische Anamnese
- Abklärung klinischer Zeichen
- Epikutantestung (unter Berücksichtigung besonderer Gesichtspunkte wie häufiger falsch positiver Ergebnisse sowie verspäteter Reaktionen)
- periimplantäre Histopathologie

Referenzen

1. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA – analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Arztebl Int* 2014; 111: 407–416.
2. Rau C, Thomas P, Thomsen M. [Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties before and after surgery]. *Orthopade* 2008; 37: 102–110.
3. Kubba R, Taylor JS, Marks KE. Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 554–560.
4. Thomas P. [Allergic reactions to implant materials]. *Orthopade* 2003; 32: 60–64.
5. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al. 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.
6. Carlsson AS, Magnusson B, Moller H. Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 57–62.
7. Goodman SB. Does the immune system play a role in loosening and osteolysis of total joint replacements? *J Long Term Eff Med Implants* 1996; 6: 91–101.
8. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 428–436.
9. Rodgers K, Klykken P, Jacobs J, Frondoza C, Tomazic V, Zelikoff J. Immunotoxicity of medical devices. Symposium overview. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 36: 1–14.
10. Thomas P, Schuh A, Eben R, Thomsen M. [Allergy to bone cement components]. *Orthopade* 2008; 37: 117–120.
11. Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2005; 23: 384–391.
12. Thomas P, Braathen LR, Dorig M, et al. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy* 2009; 64: 1157–1165.
13. Breusch SJ, Kuhn KD. [Bone cements based on polymethylmethacrylate]. *Orthopade* 2003; 32: 41–50.
14. Moller H. Nickel dermatitis: problems solved and unsolved. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 217–220.
15. Carlsson A, Moller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 62–66.
16. Rooker GD, Wilkinson JD. Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1980; 62-B: 502–505.
17. Baur W, Honle W, Willert HG, Schuh A. [Pathological findings in tissue surrounding revised metal/metal articulations]. *Orthopade* 2005; 34: 225–226, 228–233.
18. Fries IB, Fisher AA, Salvati EA. Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 547–549.
19. Pegum JS, Medhurst FA. Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Br Med J* 1971; 2: 141–143.
20. Foussereau J, Cavalier C, Protois JP, Deviller J. Contact dermatitis from methyl methacrylate in an above-knee prosthesis. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 69–70.
21. Freeman S, Lee MS, Gudmundsen K. Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and a literature review. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 381–385.
22. Thomas P, Thomsen M. [Implant allergies]. *Hautarzt* 2010; 61: 255–262; quiz 263–254.
23. 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: 546–549.
24. Kaplan K, Della Valle CJ, Haines K, Zuckerman JD. Preoperative identification of a bone-cement allergy in a patient undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002; 17: 788–791.
25. Schuh A, Thomas P, Reinhold R, Holzwarth U, Zeiler G, Mahler V. [Allergic reaction to components of bone cement after total knee arthroplasty]. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 429–431.
26. Thomas P, Schuh A, Summer B, Mazoochian F, Thomsen M. [Allergy towards bone cement]. *Orthopade* 2006; 35: 956, 958–960.
27. Bandmann HJ, Agathos M. [Post-therapeutic benzoyl peroxide contact allergy in ulcer cruris patients]. *Hautarzt* 1985; 36: 670–674.
28. Gebhart M, Geier J. Evaluation of patch test results with denture material series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 191–195.
29. Anonymus. Dibenzoylperoxid. In: Greim H, ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: Wiley-VCH, 1999.
30. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 280–282.
31. Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P. [Allergy diagnostics in suspected implant intolerance: practical approach. A position paper of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG)]. *Hautarzt* 2008; 59: 594–597.
32. Shintani H, Tsuchiya T, Hata Y, Nakamura A. Solid phase extraction and HPLC analysis of toxic components eluted from methyl methacrylate dental materials. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 73–78.
33. Hostynek JJ, Maibach HI. Copper hypersensitivity: dermatologic aspects – an overview. *Rev Environ Health* 2003; 18: 153–183.
34. Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. [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)]. *Orthopade* 2008; 37: 75–88.
35. Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions at D4, D5 and D6. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 119–126.
36. Fregert S. *Manual of Contact Dermatitis*. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group. Copenhagen. Munksgaard Publishers, 2nd edition 1981.
37. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, et al. [Performing patch testing with contact allergens]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 770–775.
38. Thomas P, Thomsen M. [Allergy diagnostics in implant intolerance]. *Orthopade* 2008; 37: 131–135.
39. Brehler R, Merk H. [In vitro testing for allergic contact dermatitis]. *Hautarzt* 2005; 56: 1141–1143.
40. Guenther D, Thomas P, Kendoff D, Omar M, Gehrke T, Haasoer C. Allergic reactions in arthroplasty: myth or serious problem? *International Orthopaedics (SICOT)* 2016; 40: 239–244.

-
41. Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K. Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* (2011); 66: 20–26
 42. Taylor S, Busse W, Sachs M, Parker JL, Yunginger JW. Peanut oil is not allergenic to peanut-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68(5): 372–375.
 43. Thomas B, Kulichova D, Wolf R, Summer B, Mahler V, Thomas P. High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis* 2015; 73(6): 343–349
 44. Benedikt M, Thomas B, Hartmann D, Summer B, Thomas P. Gentamicin-haltiger Knochenzement und Knieendoprothetik-(KTEP-)Unverträglichkeit: Relevanz einer Gentamicin-Kontaktallergie. *Allergo J Int* 2015; 24(6): 221
 45. Thomas P, et al. Charakteristika von 200 Patienten mit Verdacht auf Implantatallergie im Vergleich zu 100 beschwerdefreien Endoprothesenträgern. *Orthopäde* 2013; 8: 607–613.
 46. Thomas P. 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* 2014; 23(6): 179–185
 47. Thomas P. Update Metallimplantatallergie. *Hautarzt* 2016; 67: 343–346.
 48. Uter W, Ramsch C, Aberer W et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006 – Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009; 61: 31–38.
 49. Kühn KD, Höntzsch D. Augmentation mit PMMA-Zement. *Unfallchirurg* 2015; 118: 737–748.

