

# Die Pathogenese der Titanunverträglichkeit

## Teil 2

**29.05.2013, 15.00 Uhr**

**Dr. rer. nat. Sabine Schütt**

## Wiederholung

### Pathogenese der Titanunverträglichkeit Teil 1:

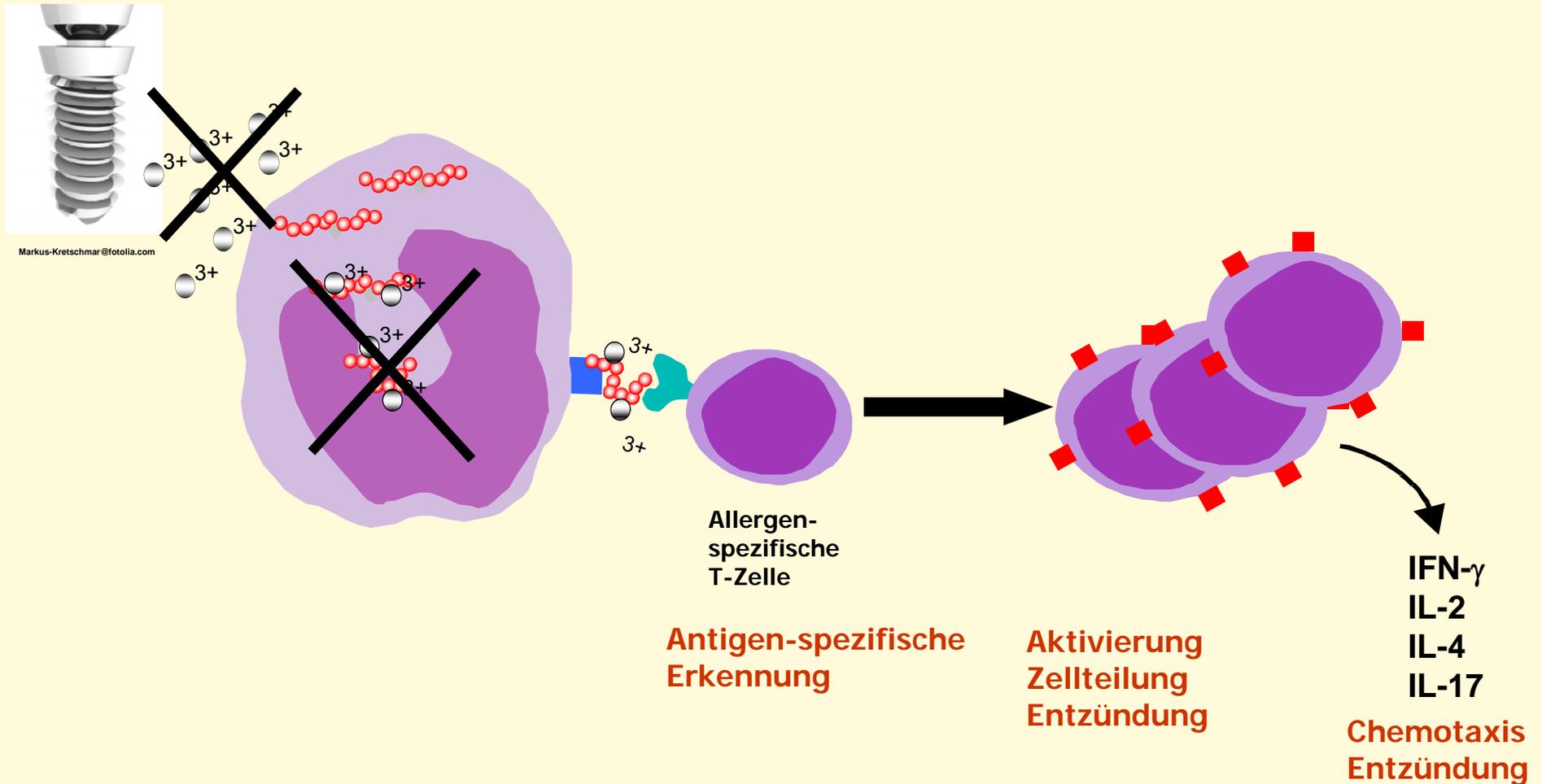
- **Mit wachsender Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Periimplantitis entwickeln.**
- Titan induziert keine Allergie.
- Die häufigste Ursache für Titanimplantatverluste sind Entzündungsreaktionen auf Titanimplantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen.
- Das Ausmaß der Entzündung ist u.a. abhängig von der genetisch determinierten Entzündungsneigung des Patienten (Zytokinpolymorphismen in den Genen IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$ ).
- Die Hyperreaktivität eines Patienten auf Titanoxidpartikel ist im Titanstimulationstest messbar.

## Wiederholung

### Pathogenese der Titanunverträglichkeit Teil 1:

- Mit wachsender Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Periimplantitis entwickeln.
- **Titan induziert keine Allergie.**
- Die häufigste Ursache für Titanimplantatverluste sind Entzündungsreaktionen auf Titanimplantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen.
- Das Ausmaß der Entzündung ist u.a. abhängig von der genetisch determinierten Entzündungsneigung des Patienten (Zytokinpolymorphismen in den Genen IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$ ).
- Die Hyperreaktivität eines Patienten auf Titanoxidpartikel ist im Titanstimulationstest messbar.

# Titan induziert im Unterschied zu anderen Metallen keine Allergien, weil es oxidiert und nicht ionisch im Gewebe vorliegt.



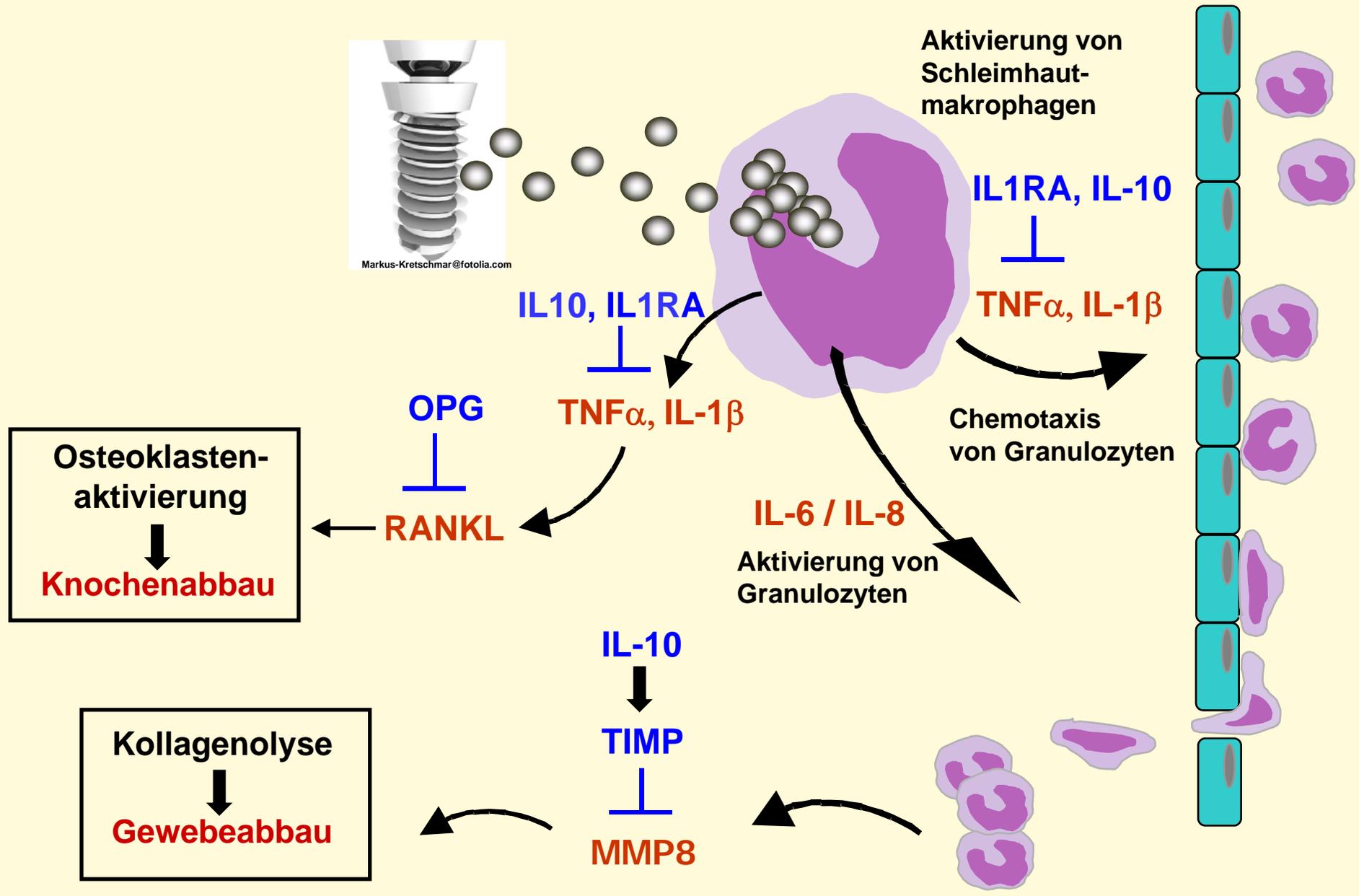
Voraussetzung für eine Allergie ist, dass die Metallionen an körpereigene Proteine binden können und diese modifizieren. Das können Titanpartikel nicht.

## Wiederholung

### Pathogenese der Titanunverträglichkeit Teil 1:

- Mit wachsender Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Periimplantitis entwickeln.
- Titan induziert keine Allergie.
- **Die häufigste Ursache für Titanimplantatverluste sind Entzündungsreaktionen auf Titanimplantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen.**
- Das Ausmaß der Entzündung ist u.a. abhängig von der genetisch determinierten Entzündungsneigung des Patienten (Zytokinpolymorphismen in den Genen IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$ ).
- Die Hyperreaktivität eines Patienten auf Titanoxidpartikel ist im Titanstimulationstest messbar.

# Periimplantitis und Perimukositis sind bedingt durch eine unspezifische Entzündungsreaktion



## Wiederholung

### Pathogenese der Titanunverträglichkeit Teil 1:

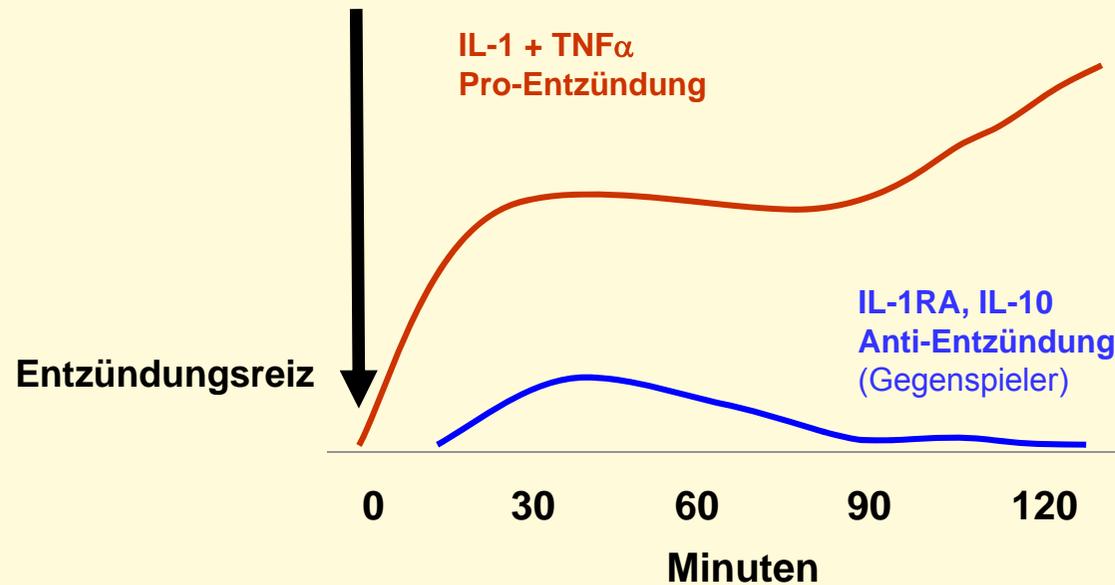
- Mit wachsender Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Periimplantitis entwickeln.
- Titan induziert keine Allergie.
- Die häufigste Ursache für Titanimplantatverluste sind Entzündungsreaktionen auf Titanimplantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen.
- **Das Ausmaß der Entzündung ist u.a. abhängig von der genetisch determinierten Entzündungsneigung des Patienten (Zytokinpolymorphismen in den Genen IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$ ).**
- Die Hyperreaktivität eines Patienten auf Titanoxidpartikel ist im Titanstimulationstest messbar.

## Die Sekretionskapazität für pro- und antiinflammatorischen Schlüsselzytokine ist durch Polymorphismen genetisch determiniert.

Funktionell relevante Polymorphismen:

Gen	Polymorphismus	Effekt
IL-1A	-889 C/T	gesteigerte Freisetzung ↑
IL-1B	+3953 C/T	gesteigerte Freisetzung ↑
TNFA	-308 G/A	gesteigerte Freisetzung ↑
IL-1RA	+2018 T/C	verminderte Freisetzung ↓

## Das Überwiegen proentzündlich assoziierter Polymorphismen ist ein Risikofaktor für chronische Periimplantitisverläufe.



### Zytokinpolymorphismen Profil

**GRAD 4**

IL1A	-889:	Genotyp TT
IL1B	+3953:	Genotyp TT
IL1RA	+2018:	Genotyp TC
TNF $\alpha$	-308:	Genotyp GA

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF $\alpha$  und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

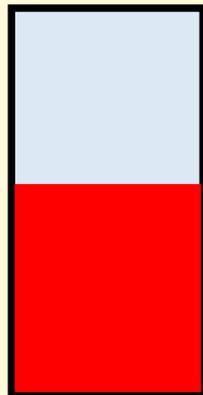
## Wiederholung

### Pathogenese der Titanunverträglichkeit Teil 1:

- Mit wachsender Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Periimplantitis entwickeln.
- Titan induziert keine Allergie.
- Die häufigste Ursache für Titanimplantatverluste sind Entzündungsreaktionen auf Titanimplantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen.
- Das Ausmaß der Entzündung ist u.a. abhängig von der genetisch determinierten Entzündungsneigung des Patienten (Zytokinpolymorphismen in den Genen IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$ ).
- **Die Hyperreaktivität eines Patienten auf Titanoxidpartikel ist im Titanstimulationstest messbar.**

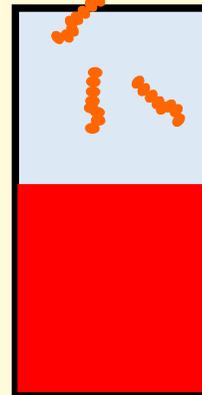
# Der Titanstimulationstest ist ein Vollblutstimulationstest mit Titanoxidpartikeln und Messung von TNF- $\alpha$ und IL-1 $\beta$ im Überstand

1:2 RPMI  
verdünntes  
Heparinblut  
des Patienten



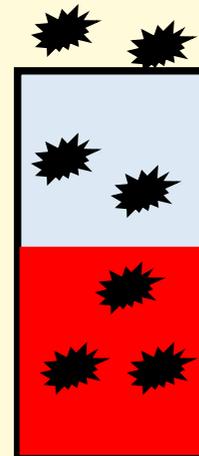
30 Min.

Priming der Makrophagen  
durch differenzierungs-  
fördernde Zytokine  
(IFN- $\alpha$ , GM-CSF u.a.)



2 h

Zugabe  
standardisierter  
Titanoxidpartikel  
1-4  $\mu\text{m}$



4 h

Zentrifugation

Messung von TNF- $\alpha$ /  
IL1- $\beta$  im Überstand



# Der Titanstimulationstest misst die Hyperreaktivität der Gewebemakrophagen/Monozyten auf Titanoxidpartikel

## **Titan-Stimulationstest**

TNF-a stimuliert	<b>386</b>	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	<b>156</b>	pg/ml	< 30.0

Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor.

## Patienten mit genetischer Entzündungsneigung GRAD 2-4 und/oder positivem Titanstimulationstest sind Risikopatienten bei dentalen Titanimplantationen.

### Titan-Stimulationstest

TNF-a stimuliert	<b>386</b>	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	<b>156</b>	pg/ml	< 30.0

Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor.

### Zytokinpolymorphismen Profil

**GRAD 4**

IL1A	-889:	Genotyp	TT
IL1B	+3953:	Genotyp	TT
IL1RA	+2018:	Genotyp	TC
TNFa	-308:	Genotyp	GA

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

# Was bedeuten positive Laborbefunde ?

Titan-Stimulationstest			
TNF-a stimuliert	386	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	156	pg/ml	< 30.0

Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor.

Zytokinpolymorphismen Profil			GRAD 4
IL1A	-889:	Genotyp TT	
IL1B	+3953:	Genotyp TT	
IL1RA	+2018:	Genotyp TC	
TNFa	-308:	Genotyp GA	

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

- absolute Kontraindikation ?
- bei kurativer Testung Implantat entfernen ?
- prophylaktische / kurative Maßnahmen ?
- Alternative zum Titan ?
- Reicht einer der beiden Labortests ?
- Wann ist LTT auf Titan indiziert ?
- weitere Risikofaktoren ?



**Studie : Genetic and immunological markers predict titanium implant failure – a retrospective study. Int J oral and maxillofac surg 2013**

# Retrospektive Studie zur Evaluation immunologischer Laborparameter bei Patienten mit Implantatverlust

*Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 42: 537–543  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.07.018>, available online at <http://www.sciencedirect.com>

International Journal of  
*Oral &  
Maxillofacial  
Surgery*

Research Paper  
Dental Implants

## Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser<sup>a</sup>, K. Huesker<sup>b</sup>,  
S. Schütt<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; <sup>b</sup>Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

E. Jacobi-Gresser, K. Huesker, S. Schütt: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 42: 537–543. © 2012 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Abstract.** This study evaluates diagnostic markers to predict titanium implant failure. Retrospectively, implant outcome was scored in 109 subjects who had undergone titanium implant surgery, IL1A –889 C/T (rs1800587), IL1B +3954 C/T (rs1143634), IL1RN +2018 T/C (rs419598) and TNFA –308 G/A (rs1800629) genotyping, in vitro IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$  release assays and lymphocyte transformation tests during treatment. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  release on titanium stimulation were significantly higher among patients with implant loss (TNF- $\alpha$ : 256.89 pg/ml vs. 81.4 pg/ml;  $p < 0.0001$ ; IL-1 $\beta$ : 159.96 pg/ml vs. 54.01 pg/ml;  $p < 0.0001$ ). The minor alleles of the studied polymorphisms showed increased prevalence in the implant failure group (IL1A: 61% vs. 42.6% in controls, IL1B: 53.7% vs. 39.7% in controls, TNFA: 46.3% vs. 30.9% in controls, IL1RN: 58.5% vs. 52.9% in controls). Increasing numbers of risk genotypes of the studied polymorphisms were associated with an increasing risk of implant loss, suggesting an additive effect. Multiple logistic regression analysis showed positive IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$  release assay scores ( $p < 0.0001$ , OR = 12.01) and number of risk genotypes ( $p < 0.046$ , OR = 1.57–6.01) being significantly and independently associated with titanium implant failure. IL-1/IL1RN/TNFA genotyping and cytokine release assay scores provide prognostic markers for titanium implant outcome and may present new tools for individual risk assessment.

**Keywords:** tumour necrosis factor-alpha; interleukin-1 $\beta$ ; peri-implantitis; polymorphism; titanium; genetic susceptibility; implant failure.

Accepted for publication 26 July 2012  
Available online 24 August 2012

Studie wurde initiiert von  
der Deutschen  
Gesellschaft für Umwelt-  
ZahnMedizin  
(DEGUZ e.V.)



# Studiendesign

## Patienten mit Implantatverlust

**n = 41**

Frühverluste n = 14 (34 %)

Spätverluste n = 27 (66 %)

## Patienten bei denen Titan-Implantate seit mindestens 5.2 Jahre ohne Auffälligkeiten eingeeilt sind

**n = 68**

durchschnittliche Implantattragezeit: 12 Jahre

längste Implantattragezeit: 29 Jahre



Genetic and immunological  
markers predict titanium implant  
failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser\*, K. Huesker\*,  
S. Schütt\*  
\*Practice of Oral Surgery and Implantology,  
Mainz, Germany; \*Department of  
Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin,  
Germany

**Die statistische Auswertung der Angaben zur täglichen Mundhygiene, zum Bruxismusstatus sowie zum allgemeinen Gesundheitszustand ergab keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Implantatverlustgruppe.**

	Implant failure (n = 41)		Control (n = 68)		p-Value*
	n	%	n	%	
<b>General medical conditions</b>					
Hypertension	14	34.1	17	25.0	0.381
Diabetes	2	4.9	2	2.9	0.631
Sensitization to nickel	6	14.6	5	7.3	0.325
Allergic rhinitis	10	24.4	10	14.7	0.214
Hypothyroidism	1	2.4	5	7.4	0.406
Hyperthyroidism	2	4.9	0	0	0.139
Neurodermatitis	2	4.9	2	2.9	0.632
<b>Daily oral hygiene</b>					
Good	33	80.5	55	80.9	0.999
Poor	8	19.5	13	19.1	
<b>Bruxism</b>					
Yes	20	48.8	29	42.6	0.556
No	21	51.2	39	57.4	
<b>Number of implants</b>					
Only one	29	70.7	36	52.9	0.073
More than one	12	29.3	32	47.1	



Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser\*, K. Huesker\*, S. Schütt\*  
 \*Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; \*Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

# Durchgeführte Analysen

## 1. Zytokinpolymorphismen

IL1A -889  
IL1B +3953  
IL1RN +2018  
TNF $\alpha$  -308

## 2. Titanstimulationstest

IL-1 $\beta$  stimuliert  
TNF- $\alpha$  stimuliert

## 3. LTT

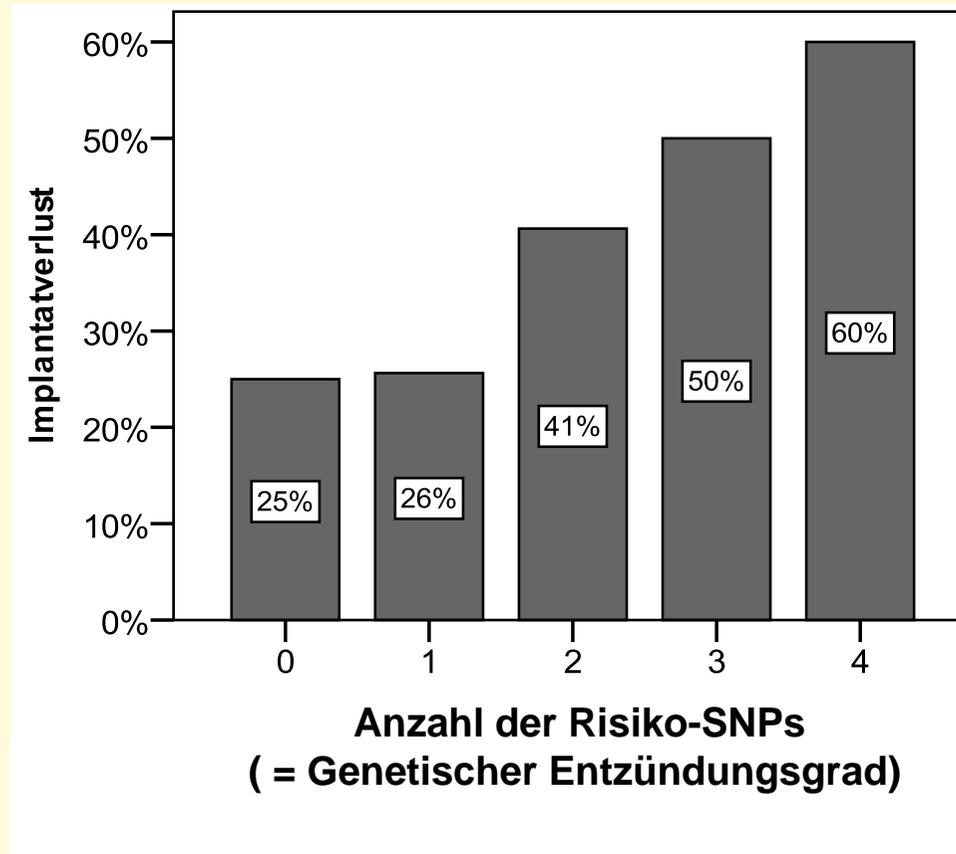
Titan  
Vanadium  
Nickel  
Aluminium



Genetic and immunological  
markers predict titanium implant  
failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser<sup>1</sup>, K. Huesker<sup>2</sup>,  
S. Schütt<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Practice of Oral Surgery and Implantology,  
Mainz, Germany; <sup>2</sup>Department of  
Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin,  
Germany

# Die Anzahl an Risikoallelen hat einen signifikanten Einfluß auf den Implantatverlust ( $p^* = 0.046$ )



Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser<sup>a</sup>, K. Huesker<sup>b</sup>, S. Schütt<sup>c</sup>  
<sup>a</sup>Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; <sup>b</sup>Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

**Da die Anzahl an Risikogenotypen den genetischen Entzündungsgrad eines Patienten definiert, wächst mit steigendem Entzündungsgrad das Implantatverlustrisiko.**

	<b>Odds Ratio</b>
<b>0 Risiko-SNP (GRAD 0)</b>	<b>1</b>
<b>1 Risiko-SNP (GRAD 1)</b>	<b>1.57</b>
<b>2 Risiko-SNP (GRAD 2)</b>	<b>2.46</b>
<b>3 Risiko-SNP (GRAD 3)</b>	<b>3.87</b>
<b>4 Risiko-SNP (GRAD 4)</b>	<b>6.01</b>



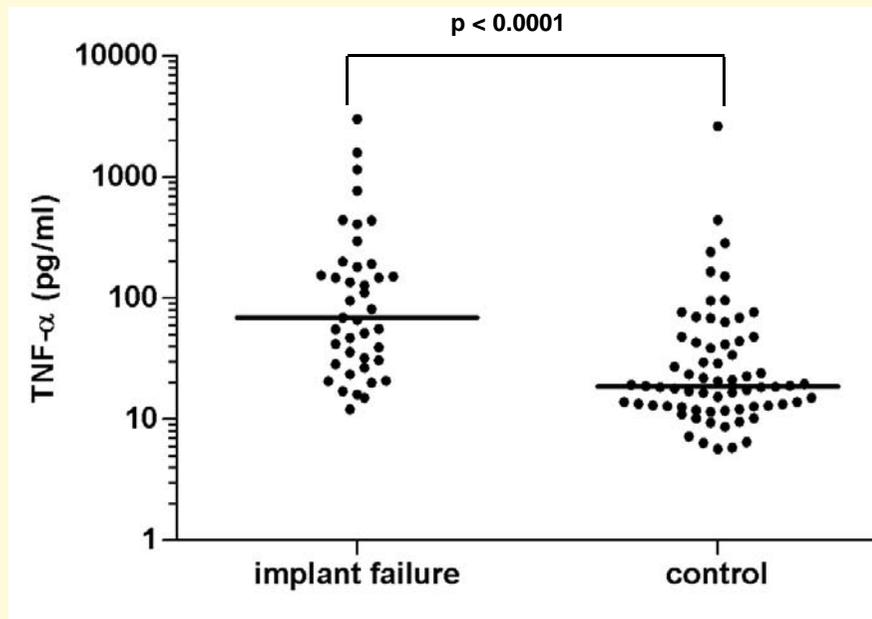
Nach logistischer Regression bezüglich Geschlecht, Raucherstatus, Alter und Ergebnis des Titanstimulationstestes ( $p^* < 0.05$ ):

Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

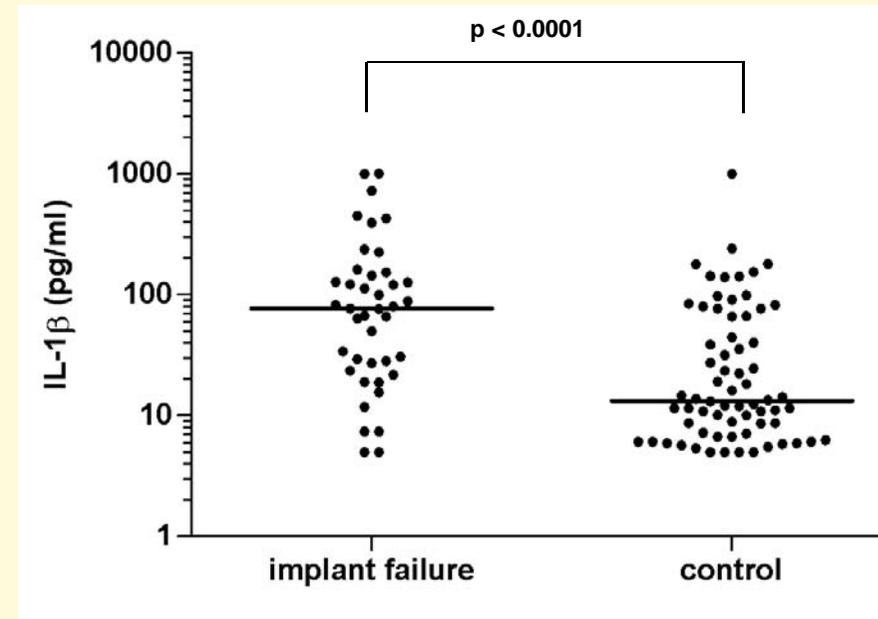
E. Jacobi-Gresser\*, K. Huesker\*, S. Schütt\*  
\*Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; \*Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

**Sowohl die IL-1 $\beta$  als auch die TNF- $\alpha$ -Freisetzung nach Stimulation mit Titanoxidpartikeln korreliert signifikant mit dem Risiko eines Implantatverlustes.**

**TNF- $\alpha$**



**IL-1 $\beta$**



Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser\*, K. Huesker\*, S. Schütt\*  
\*Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; \*Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

# Ein positiver Titanstimulationstest korreliert signifikant mit dem Risiko eines Implantatverlustes.

	Implantatverlust n = 41	kein Implantatverlust n = 68	p-value
<b>Titanstimulationstest</b> (TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ im Überstand)			
negativ	14,6 %	64,7 %	p < 0,0001*
positiv*	85,4 %	35,3 %	



\* positiv heißt IL-1 $\beta$   $\geq$  25 pg/ml und/oder TNF- $\alpha$   $\geq$  30 pg/ml

Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser<sup>a</sup>, K. Huesker<sup>b</sup>, S. Schütt<sup>c</sup>  
<sup>a</sup>Practice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; <sup>b</sup>Department of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

Die Anzahl an Risiko-SNPs und ein positiver Titanstimulationstest stellen jeweils unabhängige und additive Risikofaktoren für einen vorzeitigen Titanimplantatverlust dar.

	p-value	Odds Ratio
<b>Anzahl der Risiko-SNPs</b> ( genetischer Entzündungsgrad )	<b>0.046</b>	<b>1.57 – 6.01</b>
<b>positiver Titanstimulationstest</b> ( IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ )	<b>0.0001</b>	<b>12.01</b>
<b>Alter</b>	<b>0.72</b>	<b>0.99</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>0.045</b>	<b>2.7</b>
<b>Rauchen</b>	<b>0.68</b>	<b>0.76</b>

Um den Effekt von mehreren Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit eines Implantatverlustes zu untersuchen, wurde die **logistische Regression** verwendet. Dabei wird berechnet, ob eine Einflussgröße unabhängig von den anderen Einflussgrößen signifikant eine Auswirkung hat.

Genetic and immunological  
markers predict titanium implant  
failure: a retrospective study

E. Jacobi-Gresser\*, K. Huesker\*,  
S. Schütt\*  
\*Practice of Oral Surgery and Implantology,  
Mainz, Germany; \*Department of  
Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin,  
Germany

## Die „Unverträglichkeiten“ auf Titan waren nicht allergisch bedingt.

### Sensibilisierungsraten im LTT:

	Implantatverlustgruppe n = 41	Kontrollgruppe n = 68
Titan	0	0
Nickel	6 (14.6 %)	5 (7.3 %)
Vanadium	0	0
Aluminium	0	0

- ✓ Sensibilisierungsraten von 7 – 14 % entsprechen durchschnittlicher Prävalenz an Nickelsensibilisierungen in der deutschen Bevölkerung (Allergo J 2011; 20:93)
- ✓ Nickel-sensibilisierte Patienten wurden mit Nickel-freien Implantatsystemen versorgt.

# Die Durchführung des Titanstimulationstestes und die Bestimmung der genetischen Entzündungsneigung ermöglichen die frühzeitige Erkennung eines individuellen immunologischen Risikos.

## Titan-Stimulationstest

TNF-a stimuliert	22.6	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	12.3	pg/ml	< 30.0

Der Patient trägt die deutlich erhöhte genetische Entzündungsneigung GRAD 3. Im funktionellen Test zeigt sich eine normale Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit wurde der genetische Risikofaktor Entzündungsneigung nachgewiesen, während der funktionelle Risikofaktor einer Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel nicht vorliegt. Patienten mit der vorliegenden erhöhten genetischen Entzündungsneigung haben unabhängig vom fehlenden funktionellen Risiko ein erhöhtes genetisches Risiko für einen Titanimplantatverlust bzw. ein Titan-assoziiertes Immungeschehen.

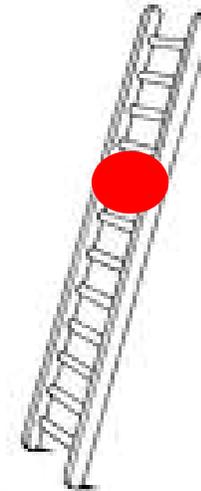
## Molekulardiagnostik/-Genetik

### Zytokinpolymorphismen Profil

IL1A	-889:	Genotyp CT
IL1B	+3953:	Genotyp CC
IL1RA	+2018:	Genotyp TC
TNFa	-308:	Genotyp GA

**GRAD 3**

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion des entzündungsfördernden Zytokins TNFa bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten. IL1 wird normal freigesetzt. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 3).



# Die Durchführung des Titanstimulationstestes und die Bestimmung der genetischen Entzündungsneigung ermöglichen die frühzeitige Erkennung eines individuellen immunologischen Risikos.

## Titan-Stimulationstest

TNF-a stimuliert	<b>266</b>	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	<b>145</b>	pg/ml	< 30.0

Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor. Der zusätzliche Risikofaktor genetische Entzündungsneigung liegt nicht vor, da der Patient die normale genetische Entzündungsneigung GRAD 0 trägt.

Es ist bekannt, dass bei dieser Befundkonstellation insgesamt ein ca. 12fach erhöhtes Risiko für einen Titanimplantatverlust bzw. ein Titan-assoziiertes Immungeschehen vorliegt.

## Molekulardiagnostik/-Genetik

### Zytokinpolymorphismen Profil

GRAD 0

IL1A	-889:	Genotyp CT
IL1B	+3953:	Genotyp CC
IL1RA	+2018:	Genotyp TT
TNFa	-308:	Genotyp GG

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer normalen Produktion der entzündungsfördernden Zytokine IL1 und TNFa sowie des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine adäquate normale Entzündungsaktivität (GRAD 0).



# Positive Befunde sagen aus, dass diese unabhängigen Risikofaktoren vorliegen.

## Titan-Stimulationstest

TNF-a stimuliert	<b>386</b>	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	<b>156</b>	pg/ml	< 30.0

Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor. Das damit einhergehende deutlich erhöhte funktionelle Risiko für einen Titanimplantatverlust oder ein Titan-assoziiertes Immungeschehen wird zusätzlich erhöht durch das Vorliegen der deutlich erhöhten genetischen Entzündungsneigung GRAD 4 (erhöhte Entzündungsbereitschaft).

## Molekulardiagnostik/-Genetik

### Zytokinpolymorphismen Profil

IL1A	-889:	Genotyp TT
IL1B	+3953:	Genotyp TT
IL1RA	+2018:	Genotyp TC
TNFa	-308:	Genotyp GA

**GRAD 4**

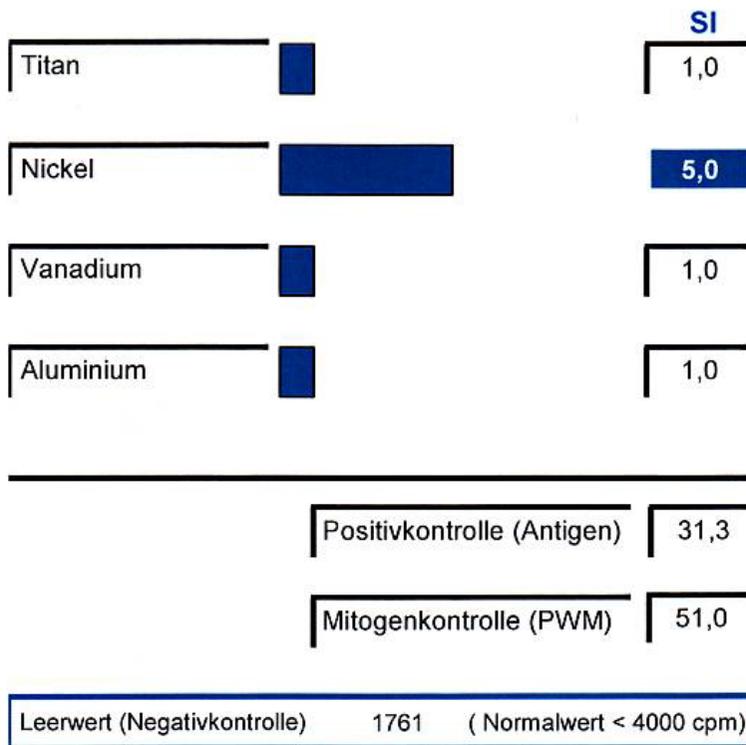
Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.

Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (Grad 4).



# Liegt eine Typ-IV-Sensibilisierung auf enthaltene Legierungsmetalle vor ?

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Titan** ( Heparinblut )



## Hinweise zur Untersuchungsmethode:

Die Zahlen rechts neben der Balkengrafik sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Antigen, das den Patientenzellen zugesetzt wird (Mittelwert von 3-fach Ansätzen).

Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der Antigeninduzierten- und der unstimulierten Thymidineinbauraten (Leerwert in cpm, angegeben ist der Mittelwert von 3 Paralleluntersuchungen). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache zelluläre Aktivierung durch das Antigen im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollte.

Die Positivkontrolle dient ausschließlich dem Nachweis der Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten. Hier wird eine Tetanus / Influenza / Candida -Mischantigenprobe als Recall-Antigen verwendet, bei dem eine T-zelluläre Sensibilisierung immer vorhanden ist.

PWM ist der Mitogen Indikator für die Vitalität der Immunzellen bei Probeneingang im Labor.

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

## Befund:

Im LTT kein Hinweis auf eine zelluläre Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Titan (Titandioxid). Allerdings liegt eine Sensibilisierung gegenüber Nickel vor.

Es ist nicht auszuschließen, dass bei Nickel-sensibilisierten Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber Titanimplantaten älteren Fabrikationsdatums auf einem Restgehalt an Nickel beruhen kann.

# Was tun bei Vorliegen einer Prädisposition für eine aseptische Periimplantitis ?

**Allergie**

**Genetischer Entzündungsgrad 2-4**

und / oder

**Positiver Titanstimulationstest**



**ja / nein-Antwort**



**Meidung des betroffenen Allergens**



**keine absolute Kontraindikation**



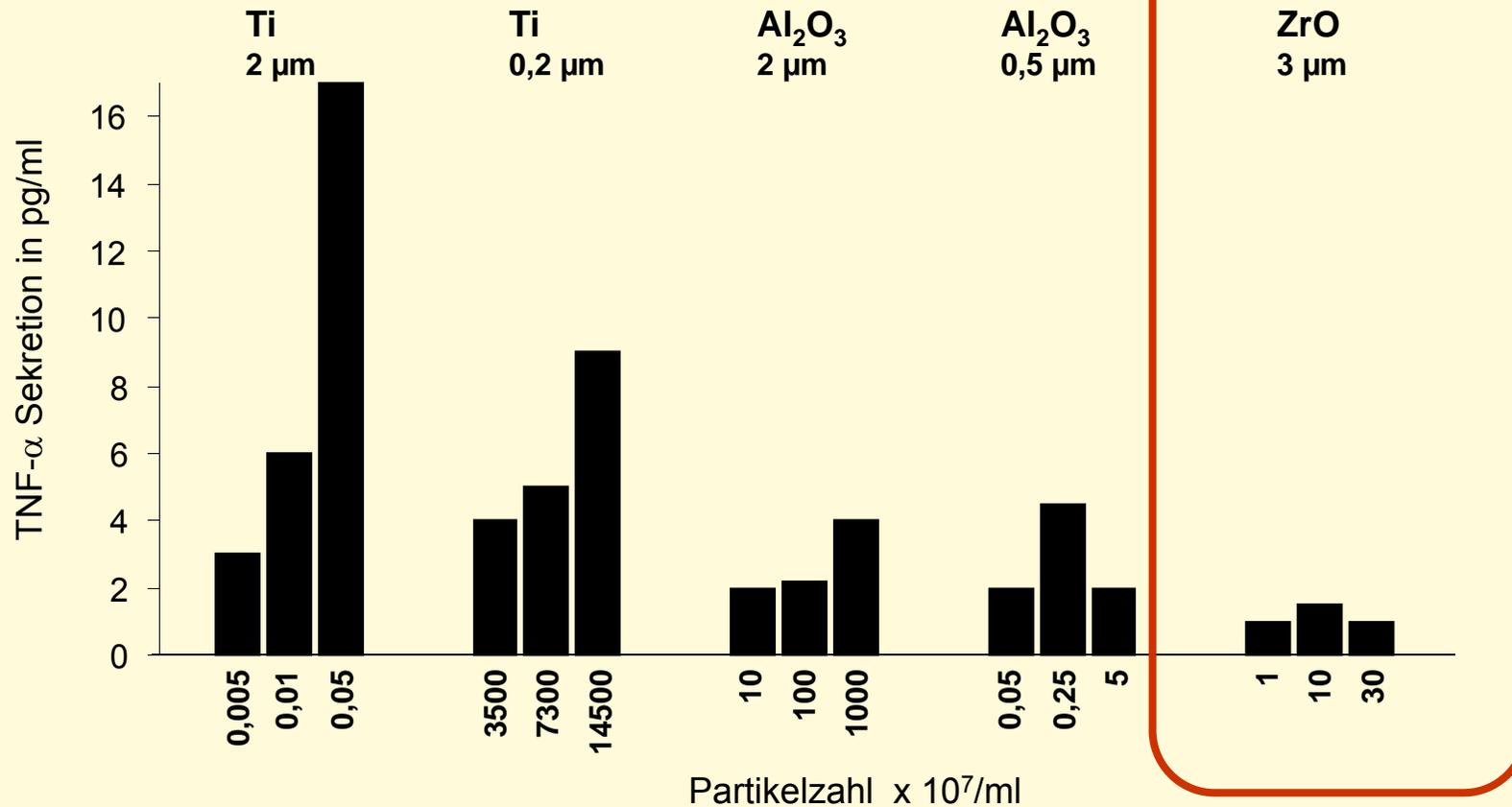
**Alternativen prüfen  
prophylaktische Maßnahmen intensivieren**

## Maßnahmen bei Patienten mit hohem Entzündungsgrad oder auffälligem Titanstimulationstest

### Präventiv: Alternativen prüfen

- ✓ Zirkondioxid-Implantate
- ✓ Beschichtete Titanimplantate
- ✓ herausnehmbarer Zahnersatz oder Brücke

## Zirkonoxidpartikel induzieren eine weit geringere Entzündungsantwort in humanen Gewebemakrophagen als Titanoxidpartikel



[Biomed Tech \(Berl\)](#), 2004 Dec;49(12):340-4.

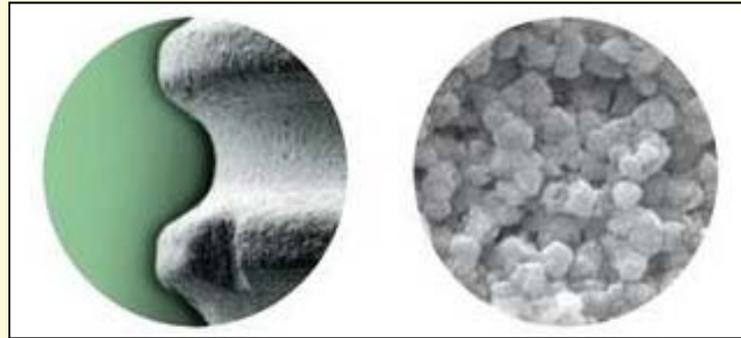
Effects of clinically relevant alumina ceramic, zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF-alpha release in a human macrophage cell line .

[Sternert I](#), [Schütze N](#), [Saxler G](#), [Jakob F](#), [Rader CP](#).

## Zirkonoxid-Implantate – die Alternative für Risikopatienten?



ZERAMEX®



ZERAFIL™

Vorteile Zirkonoxid: - weniger bis kein Partikelabrieb  
- weniger Entzündungsinduktion

Nachteil: - längere Einheilung nötig vor Belastung

## **Maßnahmen bei Patienten mit hohem Entzündungsgrad oder auffälligem Titanstimulationstest**

**Kurativ / Präventiv : prophylaktische Maßnahmen intensivieren**

**neben der üblichen Periimplantitis-Behandlung:**

- ✓ Intensivierte Prophylaxe
- ✓ keine Verwendung von Parodontalsonden aus Titan für die Prophylaxe
- ✓ entzündungshemmende Medikation
- ✓ Raucherentwöhnung
- ✓ optimale Einstellung anderer prädisponierender Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
  
- ✓ **Keine zwingende Entfernung, da es sich nicht um eine Allergie handelt !**

# Periimplantitis/Titanimplantatverlust sind Folgen eines multikausalen Entzündungsgeschehen. Risikofaktoren sind:

- **Hyperreaktivität auf Titanimplantat-Abriebpartikel**  
Clin Orthop Relat Res 2001; 393:71
- **Polymorphismen in den IL-1-, IL-1RN- und TNFA-Genen**  
(Genetische determinierte erhöhte Entzündungsneigung)  
Clin Oral Implants Res 2009, 20(2):208
- **Rauchen**  
Indian J Dent Res 2007; 18(4): 190
- **Wahl des Implantatsystems (ein- oder zweiteilig)**  
Int J Oral Maxillofac Implants 2003; 18(6): 848
- **allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten**  
Implant Dent 1999; 8(2): 173
- **Knochenqualität**  
Eur J Oral Sci. 1998; 106(3): 721
- **verwendetes Implantatmaterial**  
Gen Dent 2005; 53(6): 423

# FAZIT

## Labordiagnostische Strategie bei geplanter Titanimplantation

### Titanstimulationstest

(TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung nach Titanpartikelstimulation)

und

### Bestimmung der genetischen Entzündungsneigung

(IL1/IL1RN/TNFA-Genotyp)

+

evtl. LTT-Titan  
(auf Titan, Nickel, Vanadium, Aluminium)