

## Titan-Unverträglichkeit

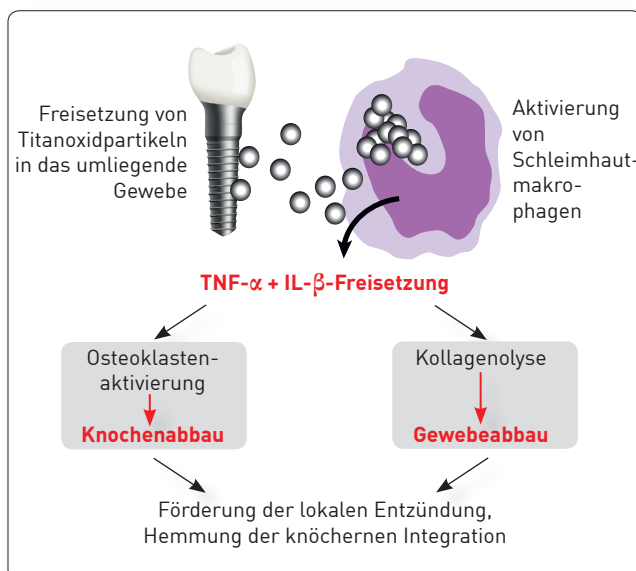
### Die Titan-Unverträglichkeit ist keine Allergie

Titan hat eine im Vergleich zu anderen Metallen sehr geringe allergene Potenz. Die Ursache ist, dass aus Implantaten herrührende Titanionen aufgrund ihrer hohen Oxidations-tendenz unmittelbar nach Freisetzung oxidiert werden. Oxi-dierte Titanpartikel sind im Gegensatz zu Metallionen nicht mehr in der Lage, über die Modifikation von Proteinen zum Allergen zu werden, d. h. sie haben keine Haptenwirkung.

### Die Titanunverträglichkeit ist Folge einer gesteigerten Entzündungsbereitschaft

Mukositis und Periimplantitis stellen bei einer Subgruppe der Patienten eine Komplikation dar. Die häufigste Ursache der individuellen Überempfindlichkeit gegenüber Titan ist eine überschießende proentzündliche Reaktivität der Gewebemakrophagen. Diese „Abräumzellen“ phagozytieren die Titanoxidpartikel, die in die Umgebung von Implantaten abgege-ben werden (partikulärer Debris). Es ist physiologisch, dass Makrophagen nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln mit der Freisetzung proentzündlicher Zytokine, im wesentlichen TNF- $\alpha$  und Interleukin-1, reagieren. Sehr individuell ist al-lerdings das Ausmaß dieser Immunantwort. Die Intensität der Zytokinfreisetzung hängt von genetischen Varianten (Poly-morphismen) der beteiligten proentzündlichen (IL-1 und TNF- $\alpha$ ) und antientzündlichen (IL-1-Rezeptorantagonist IL-1RN) Mediatoren ab.

Titan-spezifische Lymphozyten spielen im Unterschied zu allen anderen Metallen hier keine Rolle, was die negativen LTT- und Epikutantest-Ergebnisse erklärt.



### Der Titanstimulationstest erfasst die Zytokinantwort nach Kontakt mit Titanoxid

Der Titan-Stimulationstest wurde für diese Fragestellung entwickelt und validiert<sup>1</sup>. Bei diesem Vollblutstimulations-

test wird untersucht, ob die Monozyten/Makrophagen des Patienten nach Kontakt mit Titanpartikeln mit einer gesteigerten Entzündungsantwort reagieren. Diese ist erkennbar an einer erhöhten Freisetzung von TNF- $\alpha$  und/oder IL-1 $\beta$ . Bei Patienten mit positiven Befunden ist eine verzögerte oder gestörte Einheilung von Titanimplantaten dadurch zu erklären, dass die Makrophagen im Implantationsgebiet auf frei werdende Titanpartikel hyperaktiv reagieren und primär eine lokale, ggf. auch eine systemische Entzündung induzieren.

### Mit steigendem genetischen Entzündungsgrad steigt auch das Risiko für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust

Inzwischen ist für funktionell relevante Polymorphismen in den Genen der Zytokine IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$  in einer Vielzahl von Studien der Zusammenhang zur Periimplan-titis bzw. zum Implantatverlust gezeigt.<sup>2,3,4</sup> Die bekann-ten Polymorphismen in den Genen für TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-1-RN können im Labor nachgewiesen werden. Dieses molekulargenetische Verfahren hat den Vorteil, dass es nicht von aktuellen Entzündungsgeschehen oder immunsuppressiven Therapien beeinflusst wird. Die genetische Testung erlaubt anhand der gefundenen Allelkombinati-on die Zuordnung zu einem Entzündungsgrad. Patienten mit Grad 3-4 gelten als High-Responder und somit als Risikopatienten für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust (siehe Tab. 1). Die klinische Relevanz dieser Polymorphismen ist auch durch den Fakt gesichert, dass Patienten mit High-Responder-Polymorphismen eine erhöhte Empfindlichkeit für einen periprothetischen Knochenverlust aufweisen.<sup>5,6</sup>

### Der Entzündungsgrad und ein positiver Titanstimulationstest stellen signifikante unabhängige und somit additive Risikofaktoren dar

In einer Studie, die von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin (DEGUZ) initiiert wurde, konnte die prognostische Aussagekraft beider Analysen bestätigt werden.<sup>7</sup> Im Vergleich zur Kontrollgruppe (68 Patienten, bei denen Implantate seit mehr als 5 Jahren problemlos ein-geheilt sind) zeigen Patienten mit Implantatverlust ohne Belastung in der Einheilphase (n = 14) sowie Patienten mit Implantatverlust nach Belastung (n = 29) eine signifikant höhere in vitro-Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung (p < 0.0001). Ein positiver Titanstimulationstest stellt einen vom Alter, Geschlecht und Raucherstatus un-abhängigen Risikofaktor dar und erhöht das Risiko für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust um das 12fache. Darüber hinaus hat die Anzahl an Risikopolymorphismen und somit der daraus resultierende genetische Entzündungsgrad einen signifikanten Einfluss auf den Implantatverlust (p = 0.046). Mit steigendem Entzündungs-grad steigt auch das Risiko für ein Titan-assoziiertes Ent-zündungsgeschehen/Implantatverlust (Tab. 1).

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

Relatives Risiko für einen Titanimplantatverlust	
Positiver Titanstimulationstest	12.0
Negativer Titanstimulationstest	1.0
GRAD 0	1
GRAD 1	1.5
GRAD 2	2.4
GRAD 3	3.8
GRAD 4	6.0

Tab. 1 Ein positiver Titanstimulationstest ( $p < 0.0001$ ) und ein steigender Entzündungsgrad ( $p < 0.046$ ) stellen unabhängige und somit additive Risikofaktoren für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust dar <sup>7</sup>.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Titan-Stimulationstest</b>			
TNF- $\alpha$ stimuliert	<b>210</b>	pg/ml	< 40,0
IL1- $\beta$ stimuliert	<b>354</b>	pg/ml	< 30,0
<p>Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-<math>\alpha</math> nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor. Das damit einhergehende deutlich erhöhte Risiko für ein dentales Titanimplantat-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust (RR 12.0) wird zusätzlich erhöht durch das Vorliegen der stark erhöhten genetischen Entzündungsneigung GRAD 4 (RR 6.0).</p>			
<b>Molekulardiagnostik/-Genetik</b>			
Zytokinpolymorphismen Profil		<b>GRAD 4</b>	
L1A - 889:	Genotyp CT		
IL1B + 3953:	Genotyp CT		
IL1RN + 2018:	Genotyp CT		
TNFA - 308:	Genotyp AA		
<p>Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF-<math>\alpha</math> und IL-1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL-1-Rezeptorantagonisten. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (GRAD 4).</p>			

Abb. 2 Musterbefund: Diese Testung erfolgte im Vorfeld einer geplanten Implantation. Es wurde eine Prädisposition für eine gesteigerte Entzündungsbereitschaft auf Titanoxidpartikel (positiver Titanstimulationstest) und eine High-Responder-Grad 4-Konstellation nachgewiesen.

### Was bedeutet ein positives Ergebnis im Titanstimulationstest oder ein erhöhter Entzündungsgrad?

Ein auffälliges Ergebnis in einem der beiden Untersuchungen kennzeichnet das Vorliegen einer Prädisposition für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen, weshalb die Testungen im Vorfeld von Implantationen angeraten sind. Positive Ergebnisse sind nicht gleichzusetzen mit einer Allergie, bei der das Allergen grundsätzlich zu meiden wäre. Ein positiver Titanstimulationstest oder eine High-Responder-Genkonstellation stellt also für sich allein noch keine absolute Kontraindikation für ein Titanimplantat dar. Es sollten aber in diesem Fall Alternativen (z. B. Keramikimplantate) kritisch geprüft und prophylaktische Maßnahmen intensiviert werden (keine Sofortimplantation, Herdsanierung, Raucherentwöhnung, intensivierte Prophylaxe, antientzündliche Maßnahmen). Bis 4 Wochen nach der

### Literatur

- Dörner T, von Baehr V et al. Implant-related inflammatory arthritis. Nature Clin Pract Rheumatol. 2006;2:53.
- Jansson, H et al. (2005): Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. Clin Implant Dent Relat Res 7(1): 51
- Laine, M. et al. (2006): IL1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. Clin Oral Implants Res 17(4): 380
- Montes, C.C. et al. (2009): Analysis of the association of IL1B (C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population. Clin Oral Implants Res 20(2):208
- Feloutzis, A. et al (2003): IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for periimplant bone loss in a well-maintained population. Clin Oral Implants Res 14:10
- Gruica, B. et al. (2004): Impact of IL-1 genotyp and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. Clin Oral Implants Res 15(4): 393
- Jacobi-Gresser et al. (2013): Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Surg. 42 (4) : 537

Implantation sollten jegliche immunstimulierenden Therapien unterlassen werden. Gegebenenfalls können antientzündliche Maßnahmen zum Zeitpunkt der Implantateinbringung förderlich sein.

### Material

**Titanstimulationstest:** 10 ml Heparinblut  
Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) muss gewährleistet sein. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an (+49 (0)30 7701-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450.

**Genetische Entzündungsneigung:** 2 ml EDTA-Blut oder Mundschleimhautabstrich

Für genetische Untersuchungen benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten. Der Transport der Probe ins Labor ist zeitunkritisch und kann per Post erfolgen.

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Für Selbstzahler (IGeL) kostet der Titanstimulationstest 55,96 € und die genetische Entzündungsneigung 174,86 €.

### Sollte zusätzlich der LTT im Vorfeld einer Implantation oder bei Verdacht auf Titanunverträglichkeit durchgeführt werden?

Typ IV-Sensibilisierungen auf Titan sind ausgesprochen selten, was an der bereits erwähnten hohen Oxidationstendenz des Titans liegt. Somit steht der LTT auf Titan in seiner Bedeutung eindeutig hinter den beiden vorgenannten Untersuchungen zurück. Im Hinblick auf Typ IV-Sensibilisierungen sind verunreinigende Metalle mit Sicherheit von größerer Relevanz. In einigen Titanimplantaten sind Spuren an Nickel, Vanadium oder Aluminium enthalten. Aus diesem Grund wurde ergänzend zum Titanstimulationstest ein Screening-Profil entwickelt, mit welchem zusätzlich zum Titan auch diese drei Metalle im LTT getestet werden können.

### Material und Abrechnung für den LTT

20 ml Heparin- und 5 ml Vollblut  
Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24 h) muss gewährleistet sein.

### Profil LTT-Titanlegierung enthält:

Titan, Nickel, Vanadium, Aluminium  
Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Für Selbstzahler (IGeL) kostet die Untersuchung 89,75 €.

### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)