



## Titan-Unverträglichkeit

### Die Titan-Unverträglichkeit ist keine Allergie.

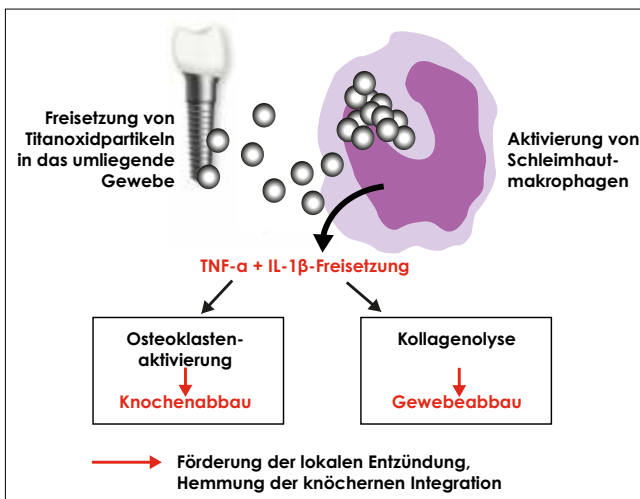
Titan hat eine im Vergleich zu anderen Metallen sehr geringe allergene Potenz. Die Ursache ist, dass aus Implantaten herührende Titanionen aufgrund ihrer hohen Oxidationstendenz unmittelbar nach Freisetzung oxidiert werden. Oxidierte Titanpartikel sind im Gegensatz zu Metallionen nicht mehr in der Lage,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

### Die Titanunverträglichkeit ist Folge einer gesteigerten Entzündungsbereitschaft.

Nicht zu bezweifeln ist allerdings, dass bei einigen Patienten in der Umgebung von Implantaten unerwünschte Entzündungserscheinungen auftreten, die nicht selten auch zur fehlenden knöchernen Integration, Peringivitis und Periimplantitis führen.

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 abgegeben werden (partikulärer Debris). Es ist physiologisch, dass Makrophagen nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln mit der Freisetzung proentzündlichen Zytokine, im wesentlichen TNF- $\alpha$  und Interleukin-1, reagieren. Sehr individuell ist allerdings das Ausmaß dieser Immunantwort. Die Intensität der Zytokinfreisetzung hängt von genetischen Varianten (Polymorphismen) 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 Vollblutstimulationstest 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. Bei Patienten mit positiven Befunden ist eine verzögerte oder gestörte Einheilung von Titanimplantaten dadurch zu erklären, dass die Makro-

phagen im Implantationsgebiet auf frei werdende Titanpartikel hyperaktiv reagieren und primär eine lokale, ggf. auch eine systemische Entzündung induzieren.

Titanstimulationstest			Normwert
TNF- $\alpha$ stimuliert	<b>210</b>	pg/ml	< 40.0
IL-1 $\beta$ stimuliert	<b>354</b>	pg/ml	< 30.0

**Befund:**  
Erhöhte Freisetzung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor.

**Musterbefund:** Diese Testung erfolgte im Vorfeld einer geplanten Implantation. Es wurde eine Prädisposition für eine gesteigerte Entzündung auf Titanoxidpartikeln nachgewiesen.

### Mit steigendem 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 Periimplantitis bzw. zum Implantatverlust gezeigt.<sup>2,3,4</sup> Ungefähr 15 bis 20 % der Bevölkerung reagieren genetisch determiniert mit einer ausgesprochen starken Entzündungsantwort. Die bekannten Polymorphismen in den Genen für TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-1RN 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 an Hand der gefundenen Allelkombination die Zuordnung zu einem Entzündungsgrad. Patienten mit dem 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>5,6,7</sup>

Genetische Entzündungsneigung Zytokinpolymorphismen			GRAD 4
IL1 $\alpha$	- 889	CT	
IL1 $\beta$	+ 3953	CT	
IL1RN	+ 2018	TC	
TNF $\alpha$	- 308	AA	

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL-1-Rezeptorantagonisten. Dies prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine sehr stark erhöhte Entzündungsaktivität (GRAD 4).

**Musterbefund:** Nachweis einer High-Responder Grad 4-Konstellation. Ein genetischer Entzündungsgrad 4 stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die primäre oder sekundäre aseptische Implantitis nach Einbringung von Titanmaterial dar.

### 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>8</sup> Im Vergleich zur Kontrollgruppe (68 Patienten bei denen Implantate seit mehr als 5 Jahren problemlos eingeheilt 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 ein vom Alter, Geschlecht und Raucherstatus unabhängigen Risiko-

faktor 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 Entzündungsgrad steigt auch das Risiko für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust (Tab 1).

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

**Tab 1:** Ein positiver Titanstimulationstest ( $p < 0.0001$ ) und ein steigender Entzündungsgrad ( $p < 0.046$ ) stellen vom Geschlecht, Alter und Raucherstatus unabhängige und somit additive Risikofaktoren für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust dar.<sup>8</sup>

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

Im Vorfeld von Implantationen sollte neben dem Titanstimulationstest immer auch der genetische Entzündungsgrad bestimmt werden. Ein auffälliges Ergebnis in einem der beiden Untersuchungen kennzeichnet das Vorliegen einer Prädisposition für ein Titan-assoziiertes Entzündungsgeschehen, welches mit einem primären oder sekundären Implantatverlust verbunden sein kann. Es ist nicht gleichzusetzen mit einer Allergie, bei der das Allergen grundsätzlich zu meiden wäre. Ein positiver Titanstimulationstest und/oder eine Highresponder-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 (intensivierte Prophylaxe, keine Sofortimplantation, Herdsanierung, Raucherentwöhnung, antientzündliche Maßnahmen). Bis 4 Wochen nach der Implantation sollten jegliche immunstimulierenden Therapien unterlassen werden. Gegebenenfalls können antientzündliche Maßnahmen zum Zeitpunkt der Implantateinbringung förderlich sein.

### Benötigtes Probenmaterial:

#### Titanstimulationstest:

10 ml Heparinblut. Die Heparinmonovetten aus den LTT-Abnahmesets können verwendet werden.

#### Genetische Entzündungsneigung:

Mundschleimhautabstrich oder 2 ml EDTA-Blut.

Für genetische Untersuchungen benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten.

### Abrechnung:

Beide Untersuchungen gehören nicht zum Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Die Kosten betragen für Selbstzahler (IGeL):

Titanstimulationstest: 55,96 €

Genetische Entzündungsneigung: 129,44 €

Für Privat versicherte Patienten betragen die Kosten 63,25 € bzw. € 194,41 €. Privatkassen übernehmen bei gegebener Indikation die Kosten.

### 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. Allerdings sind in Einzelfällen Titansensibilisierungen beschrieben worden, weshalb vor allem bei präventiven Untersuchungen die parallele LTT-Testung erwogen werden kann. 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.

### Benötigtes Probenmaterial für den LTT

20 ml Heparin- und 5 ml Vollblut

(bitte LTT-Abnahmeset verwenden) Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 h muss gewährleistet sein.

### Abrechnung:

Das Profil LTT-Titan enthält: Titan, Nickel, Vanadium, Aluminium. Die Untersuchung gehört nicht zum Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Die Kosten betragen für Selbstzahler (IGeL) 89,75 € und für Privat versicherte Patienten 103,21 €.

### Literatur

- 1 Dörner T, von Baehr V et al. Implant-related inflammatory arthritis. *Nature Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:53).
- 2 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
- 3 Laine, M. et al. (2006): IL1RN gene polymorphism is associated with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 17(4): 380
- 4 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
- 5 Feloutzis, A. et al (2003): IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res* 14:10
- 6 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
- 7 Shimpuku H. et al.(2003): Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res* 14(4): 423
- 8 Jacobi-Gresser et al. (2013): Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42 (4) : 537