

# Prognose der Einheilquote von Titanimplantaten anhand von Laborparametern - eine retrospektive Studie

Elisabeth Jacobi-Gresser

Mit der stetig wachsenden Zahl inserierter Titanimplantate steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine Gewebeentzündung um das Implantat (Periimplantitis) entwickeln oder einen frühzeitigen Implantatverlust erleiden. Die häufigste Ursache für Implantatverluste sind unerwünschte Entzündungsreaktionen auf Implantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen. Ein frühzeitiges Erkennen eines individuellen immunologischen Risikos würde es ermöglichen, alternative Implantatmaterialien auszuwählen oder frühzeitig antientzündlich zu intervenieren. Daher wurden in einer von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin initiierten retrospektiven Studie Laborparameter für die Risikoeinschätzung eines Implantatverlustes bei zahnmedizinischen Titanimplantationen evaluiert. Bei den untersuchten Titanimplantatträgern wurde ein Titanstimulationstest zur Erfassung der individuellen Titanoxid-induzierten Zytokinfreisetzung von TNF-alpha (TNF- $\alpha$ ) und IL-1beta (IL-1 $\beta$ ), eine Genotypisierung der vier Zytokinpolymorphismen IL1A -889 C/T, IL1B +3954 C/T, IL1RN +2018 T/C und TNFA -308 G/A (ergeben zusammen den genetischen Entzündungsgrad) und der Lymphozytentransformationstest (LTT) auf Titan und mögliche Verunreinigungen oder Legierungsbestandteile (Al, Ni, Va) durchgeführt. Sowohl die TNF- $\alpha$ - als auch die IL-1 $\beta$ -Freisetzung war signifikant höher in der Patientengruppe mit Implantatverlust, und auch die IL1A-, IL1B-, IL1RN- und TNFA-Risikogenotypen wurden jeweils häufiger in der Implantatverlustgruppe gefunden. Nachweislich sind ein positiver Titanstimulationstest ( $p < 0.0001$ ) und der genetische Entzündungsgrad (gleichzusetzen mit der Anzahl an Risikogenotypen,  $p < 0.046$ ) signifikant mit einem Titanimplantatverlust assoziiert. Sie stellen nach logistischer Regression unabhängige und sich addierende Risikofaktoren für einen vorzeitigen Titanimplantatverlust dar, wobei ein positives Ergebnis im Titanstimulationstest mit einem 12-fach und der genetische Entzündungsgrad mit einem bis 6-fach erhöhten Risiko (in Abhängigkeit von der Anzahl vorliegender Risikoallele: Grad 1=1,6-fach; Grad 2=2,4-fach; Grad 3=3,8-fach; Grad 4=6,0-fach) einhergehen. Beide Risikofaktoren sind von anderen bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, Alter oder Geschlecht unabhängig assoziiert. Die Bestimmung des genetischen Entzündungsgrades und die Durchführung des Titanstimulationstestes stellen somit prädiktive Laborparameter für den Erfolg von zahnmedizinischen Titanimplantationen dar und erlauben eine individuelle Risikoevaluierung.

*Schlüsselwörter: Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Interleukin-1-beta, Polymorphismen, Implantatverlust, Titan, Genetische Entzündungsneigung*



**Abstract**

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

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- $\alpha$ : 256.89pg/ml vs. 81.4pg/ml;  $p < 0.0001$ ; IL-1 $\beta$ : 159.96pg/ml vs. 54.01pg/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: Tumor-Nekrose-Faktor alpha, Interleukin-1-beta, polymorphism, implant failure, Titanium, inflammation*

**Einleitung**

Die Zahl durchgeführter Implantationen ist in der Zahnmedizin in den letzten Jahren deutlich angestiegen. In der Literatur werden trotz optimaler chirurgischer Bedingungen Einheilquoten bzw. Erfolgsraten von 85 – 95 % angegeben (HOLM-PEDERSEN et al. 2007). Die häufigste Ursache für Implantatverluste sind unerwünschte Entzündungsreaktionen auf Implantat-Abriebpartikel, die zur fehlenden knöchernen Integration (Osteolyse) führen (JACOBS et al. 2001, SINHA et al. 1998). Als weitere Risikofaktoren für einen Implantatverlust gelten Rauchen (BAIG & RAJAN 2007), die Wahl des Implantatsystems (ein- oder zweiteilig) (MCDERMOTT et al. 2003), deren Oberflächenbeschaffenheit, der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten (EL ASKARY et al. 1999) und die Knochenqualität (ESPOSITO et al. 1998b).

Studien haben gezeigt, dass bei zahnmedizinischen Implantationen auch das verwendete Implantatmaterial einen Einfluss auf die Einheilrate hat (PORTER & VON FRAUNHOFER 2005). Vergleicht man die stimulierende Potenz verschiedener Materialien, so stimulieren Titanoxidpartikel Makrophagen weit stärker als Chrom-, Kobalt-, Aluminium-, Polyethylen- und Zirkonoxidpartikel (STERNER et al. 2004, KAUFMAN et al. 2008). Makrophagen rea-

gieren nach Kontakt mit Titanoxidpartikeln mit der Ausschüttung proentzündlicher Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) (NAKASHIMA et al. 1999) und Interleukin-1 (IL-1). Der Fakt, dass die Induktion von TNF- $\alpha$  und IL-1 auch in vitro nach Koinkubation von nativem Implantatmaterial stattfindet, stellt sicher, dass tatsächlich immunogene Partikel aus den Materialien freigesetzt werden (PERALA et al. 1992). Die Schlüsselrolle der Gewebemakrophagen, zu denen auch die Osteoklasten gehören, im Zusammenhang mit aseptischen Implantatlockerungen ist unbestritten. Es ist bekannt, dass die von Makrophagen sezernierten Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 die Aktivität von Osteoklasten steigern, welchen ihrerseits eine Schlüsselrolle bei der Osteolyse zugeschrieben wird. Die Tatsache, dass die Titanoxid-induzierte Inflammation und die Osteolyse nur in einer Subgruppe der Patienten zum Implantat-assoziierten Immungeschehen bzw. Implantatverlust führt, hat schon frühzeitig zu der Annahme geführt, dass eine individuelle genetische Prädisposition hier eine entscheidende Rolle spielt (MONTES et al. 2009).

**Die Genetik bestimmt den Entzündungsverlauf**

Das Ausmaß und der Verlauf der Titan-induzierten Entzündungsantwort werden nachweislich durch das Verhältnis pro- und anti-entzündlicher Zytokine bestimmt. Mit welcher Intensität die Zytokine im Rahmen der Immunantwort freigesetzt werden, ist durch funktionell relevante Polymorphismen in den Genen der Zytokine individuell festgelegt. Während die genetischen Varianten IL1A -889 C/T und IL1B -3953 C/T mit einer gesteigerten IL-1-Synthese einhergehen (DOMINICI et al. 2002), führt der -2018 T/C Polymorphismus im IL1RN-Gen zu einer verminderten Freisetzung des anti-entzündlichen Gegenspielers IL1RN (ANDUS et al. 1997). Ein G/A-Polymorphismus an der Stelle -308 im Promoter des TNFA-Gens geht mit einer bis zu siebenfach gesteigerten TNF- $\alpha$ -Expression einher (WILSON et al. 1997). Inzwischen ist für die funktionell relevanten Polymorphismen in den IL1A-, IL1B- sowie IL1RN-Genen in einer Vielzahl von Studien der Zusammenhang zur Periimplantitis (LAINE et al. 2006), zum Implantatverlust (JANSSON et al. 2005, MONTES et al. 2009) und zum frühzeitigen Verlust marginalen Knochens um enossale Dentalimplantate (SHIMPUKU et al. 2003) gezeigt. Bei der experimentellen Parodontitis lassen sich durch Blockierung der TNF- $\alpha$ - und IL-1-Effekte durch lösliche Rezeptoren die Entzündung und die Knochenresorption hemmen (ASSUMA et al. 1998). Daher ist es nicht überraschend, dass in Studien der TNF- $\alpha$ -Polymorphismus bei Patienten mit Periimplantitis gehäuft vorkommt (CAMPOS et al. 2005).

**Risikopatienten rechtzeitig finden**

Die frühzeitige Erkennung und Evaluierung einer Prädisposition für eine aseptische Periimplantitis, welche mit einem primären oder sekundären Titanimplantatverlust verbunden sein kann, wäre vor allem für präventive Fragestellungen von großer Bedeutung. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde daher der Einfluss der individuellen Titanoxid-induzierten Zytokinfreisetzung (Titanstimulationstest) und der vier Zytokinpolymorphismen



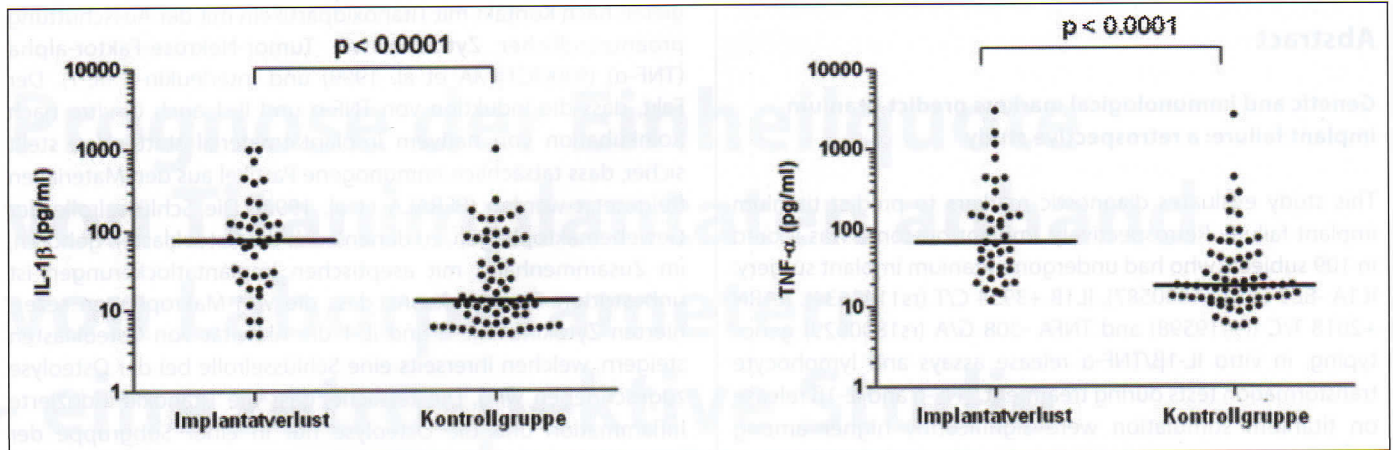


Abb. 1: Patienten mit Implantatverlust (n = 41) zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe (68 Patienten bei denen Implantate mind. 5,2 Jahre problemlos eingeheilt sind) eine signifikant höhere Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung *in vitro*.

(IL1A -889 C/T, IL1B +3954 C/T, IL1RN +2018 T/C und TNFA -308 G/A) auf den Erfolg von Titanimplantationen untersucht.

**Patienten mit erfolgreicher Titanimplantateinheilung wurden mit Patienten verglichen, die einen Titanimplantatverlust erlitten**

Die Studie umfasste insgesamt 109 Patienten, von denen 41 Patienten das Implantat entweder vor Belastung (früher Verlust, n = 14; 34 %) oder nach Belastung und klinischem Bild einer Periimplantitis verloren (später Verlust, n = 29; 66 %). Die durchschnittliche Implantattragezeit bei Patienten mit frühem Verlust betrug 4,2 Monate, die Implantate der Patienten mit spätem Verlust verblieben durchschnittlich 75,6 Monate im Knochen. Als Kontrollgruppe galten 68 Patienten, bei denen das Implantat seit mindestens 5,2 Jahren funktionsfähig eingeheilt war. Die längste Implantattragezeit im Patientenkollektiv betrug 29,3 Jahre. Der Anteil an Rauchern war in beiden Gruppen annähernd gleich (14,7 % in der Implantatverlustgruppe, 14,6 % in der Kontrollgruppe). Die statistische Auswertung der Angaben zur täglichen Mundhygiene, zum Bruxismusstatus sowie zum allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer (Bluthochdruck, Diabetes, Nickelsensibilisierung, Hyperthyreoiditis, Hypothyreoiditis, allergischer Heuschnupfen, Neurodermitis) ergab keine Unterschiede zwischen Patienten der Kontroll- und der Implantatverlustgruppe.

**Patienten mit Implantatverlust zeigen eine signifikant höhere Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung**

Da Gewebemakrophagen nach Phagozytose von Titanoxidpartikeln mit der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reagieren, stellte sich die Frage, ob das im Titanstimulationstest quantifizierte Ausmaß der individuellen Zytokinantwort einen prädiktiven Aussagewert für die Einheilrate von Titanimplantaten hat. Die Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung unterschied sich signifikant zwischen Kontroll- und Implantatverlustgruppe (Abb. 1). Sowohl die TNF- $\alpha$ - als auch die IL-1 $\beta$ -Sekretion war signifikant höher in der Patientengruppe mit Implantatverlust (TNF- $\alpha$ :

p<0,0001; IL-1 $\beta$ : p<0,0001, Tab. 1). Um zu überprüfen, ob die erhöhte Titanoxid-induzierte Zytokinfreisetzung sowohl mit dem frühen Implantatverlust (Verlust vor Belastung, Implantatüberlebenszeit 1–7 Monate) als auch dem späten Implantatverlust (Verlust nach Belastung, Implantatüberlebenszeit 20–214 Monate) assoziiert ist, wurde die Auswertung für beide Gruppen getrennt durchgeführt. Es zeigte sich, dass sowohl in der Gruppe mit frühem Implantatverlust als auch in der Gruppe mit spätem

		Implantat- verlustgruppe n = 41	Kontroll- gruppe n = 68	p-Wert
Serum TNF- $\alpha$	MW	256,9 pg/ml	81,4 pg/ml	p < 0,0001*
Serum IL-1 $\beta$	MW	159,9 pg/ml	54,1 pg/ml	p < 0,0001*
Titanstimulationstest**	positiv	85,4 %	35,3 %	p < 0,0001*
	negativ	14,6 %	64,7 %	
		Früher Implantat verlust n = 14	Kontroll- gruppe n = 68	p-Wert
Serum TNF- $\alpha$	MW	244,3 pg/ml	81,4 pg/ml	p < 0,0075*
Serum IL-1 $\beta$	MW	178,9 pg/ml	54,1 pg/ml	p < 0,0479*
		Später Implantat verlust n = 27	Kontroll- gruppe n = 68	p-Wert
Serum TNF- $\alpha$	MW	263,4 pg/ml	81,4 pg/ml	p < 0,0001*
Serum IL-1 $\beta$	MW	150,4 pg/ml	54,1 pg/ml	p < 0,0001*

\* p-Werte < 0,05 galten als signifikant  
 \*\* Der Titanstimulationstest galt als positiv, sobald für TNF- $\alpha$  Werte von >25 pg/ml und/oder für IL-1 $\beta$  <30 pg/ml vorlagen.

Tab. 1: Die durch Titanoxid induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung unterschied sich signifikant zwischen Kontroll- und Implantatverlustgruppe. Die durch Titanoxid induzierte Zytokinfreisetzung war dabei sowohl bei frühen und als auch bei späten Implantatverlusten deutlich erhöht.



Implantatverlust die TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung jeweils signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe (Frühverlust: TNF- $\alpha$   $p < 0,0075$ , IL-1 $\beta$   $p < 0,0479$ ; Spätverlust: TNF- $\alpha$   $p < 0,0001$ , IL-1 $\beta$   $p < 0,0001$ ; Tab. 1). Die TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung in der frühen und späten Verlustgruppe waren vergleichbar. Das lediglich etwas niedrigere Signifikanzlevel der Frühverlustgruppe ist durch die niedrigeren Fallzahlen bedingt (14 Früh- versus 27 Spätverluste). Aufgrund der Tatsache, dass sich die Zytokin-Spiegel in den beiden Verlustgruppen nicht unterschieden, wurden beide Gruppen für die weitere Auswertung als eine Implantatverlustgruppe zusammengefasst.

### Die untersuchten Zytokinpolymorphismen kommen in der Implantatverlustgruppe häufiger vor

Da die Zytokine IL-1, IL-1RN und TNF- $\alpha$  als sogenannte Schlüsselzytokine der Entzündungsantwort gelten, wurde untersucht, inwieweit funktionell relevante Polymorphismen in diesen Genen einen Einfluss auf die Einheilrate von Titanimplantaten haben. Für alle Patienten wurde die Genotypisierung der Polymorphismen IL1A -889 C/T, IL1B +3954 C/T, IL1RN +2018 T/C und TNFA -308 G/A durchgeführt. Vergleicht man die Prävalenz der Polymorphismen in der Implantatverlustgruppe mit der in der Kontrollgruppe, so wird ersichtlich, dass in der Implantatverlustgruppe die IL1A-, IL1B- und TNFA-Polymorphismen jeweils häufiger in der veränderten Genvariante (also als Risikogenotyp) vorliegen (IL1A: 61 % versus 42,6 % in der Kontrollgruppe; IL1B: 53,7 % vs. 39,7 % in der Kontrollgruppe; TNFA: 46,3 % vs. 30,9 % in der Kontrollgruppe). Die Frequenz des IL-1-RN-Risikogenotyps war ebenfalls leicht erhöht in der Implantatverlustgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (58,5 % vs. 52,9 % in der Kontrollgruppe).

### Die Polymorphismen haben einen additiven Effekt auf das Implantatverlustrisiko

Aus Abb. 2 wird ersichtlich, dass mit steigender Anzahl an Polymorphismen, die in der veränderten Genvariante (also als Risikogenotyp) vorliegen, tatsächlich der Anteil an Implantatverlusten ansteigt. Um den Effekt von mehreren Einfluss-

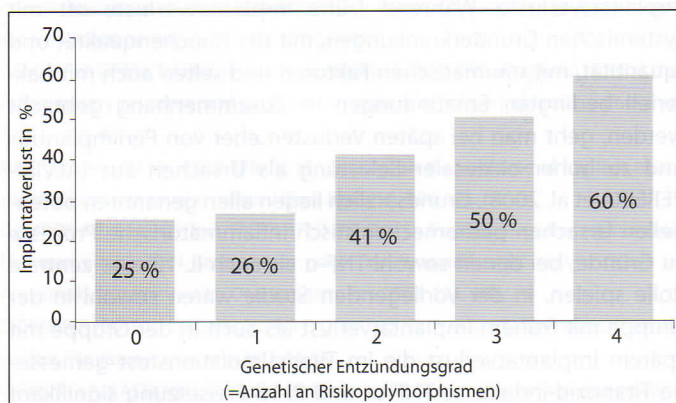


Abb. 2: Mit steigendem Entzündungsgrad nimmt das Risiko eines Implantatverlustes zu.

Genetischer Entzündungsgrad	relatives Risiko
GRAD 0	1
GRAD 1	1,6
GRAD 2	2,4
GRAD 3	3,9
GRAD 4	6,0

Tab. 2: Nach logistischer Regression bezüglich Geschlecht, Raucherstatus, Alter und Ergebnis des Titanstimulationstestes hat der genetische Entzündungsgrad (welcher der Anzahl an Risikopolymorphismen entspricht) einen signifikanten Einfluss auf den Implantatverlust ( $p^* = 0,046$ ). Das relative Risiko für einen Implantatverlust wächst mit steigendem genetischen Entzündungsgrad auf bis zu sechsfach bei Grad-4-Patienten.

größen auf die Wahrscheinlichkeit eines Implantatverlustes zu untersuchen und um zu prüfen, inwieweit Einflussgrößen unabhängig von den anderen Einflussgrößen eine signifikante Auswirkung haben, wurde die logistische Regression verwendet. Dabei wurde die Anzahl der Risikogenotypen und das Alter metrisch (Kovariante) und das Geschlecht, der Raucherstatus und der Titanstimulationstest jeweils gruppiert im Modell berücksichtigt. Die logistische Regression ergab, dass die Anzahl an Risikogenotypen einen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Implantatverlustes hat ( $p = 0,046$ , OR = 1,57). Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, wie das Risiko eines Implantatverlustes mit jedem hinzukommenden Risikogenotyp steigt. Da die Anzahl an Risikogenotypen den genetischen Entzündungsgrad eines Patienten definiert, wächst mit steigendem genetischen Entzündungsgrad das Implantatverlustrisiko auf bis zu sechsfach bei Patienten mit Entzündungsgrad 4.

### Die Unverträglichkeitsreaktionen auf Titan sind nicht allergisch bedingt

Zelluläre Sensibilisierungen auf Metalle sind durch spezifische T-Lymphozyten verursacht. Metallionen (Haptene), welche selbst zu klein wären, als dass sie vom Immunsystem erkannt würden, werden erst durch Bindung an ein körpereigenes Protein zum echten Allergen. Voraussetzung für diese Bindung ist, dass das Metall in freier ionischer Form vorhanden ist. Auf Grund ihrer hohen Sauerstoffaffinität oxidieren Titanionen unmittelbar nach ihrer Freisetzung aus dem metallischen Gefüge und können sich daher nicht an körpereigenes Eiweiß binden und somit keine Haptenwirkung entfalten. Im Unterschied zu anderen Metallen ist die Allergie auf Titan daher eine Rarität und erklärt keinesfalls die Häufigkeit fehlender Einheilungen oder sekundärer Implantatkomplikationen. Im Hinblick auf Typ IV-Sensibilisierungen auf Titanimplantatmaterialien sind unreinigende Metalle mit Sicherheit von größerer Relevanz. Um Sensibilisierungen auf Legierungsmetalle als Ursache der Titanimplantatverluste in der vorliegenden Studie auszuschließen, wurde für jeden Patienten der LTT auf Titan, Nickel, Vanadium und Aluminium durchgeführt. Kein Patient zeigte ein positives Testergebnis (erhöhte Lymphozytenproliferation) auf Titan, Vanadium oder Aluminium. Eine Nickelsensibilisierung wurde bei 11 Patienten nachgewiesen, wobei 6 der Patienten in der



Implantatverlust- und 5 Patienten in der Kontrollgruppe waren. Diese Sensibilisierungsraten von 14,6 % bzw. 7,3 % entsprechen der durchschnittlichen Prävalenz an Nickelsensibilisierungen in der deutschen Bevölkerung (GEIER et al. 2011).

### Die Entzündungsgenetik und ein positiver Titanstimulationstest sind signifikante Risikofaktoren für einen Implantatverlust

Die logistische Regression ergab, dass ein positiver Titanstimulationstest zusätzlich zum bereits erwähnten signifikanten Risikofaktor genetischer Entzündungsgrad (= Anzahl der Risikogenotypen) hochsignifikant mit einem Titanimplantatverlust assoziiert ist ( $p < 0,0001$ , OR = 12,01). Der genetische Entzündungsgrad und ein positiver Titanstimulationstest stellen jeweils unabhängige und sich addierende Risikofaktoren für einen vorzeitigen Implantatverlust dar. Im vorliegenden Studiendesign ließ sich aufgrund des geringen Anteils an Rauchern in der Studienpopulation und der Gleichverteilung auf beide Gruppen (14,7 % vs. 14,6 %) der Raucherstatus nicht als Risikofaktor für Implantatverlust evaluieren.

### Prädiktive Laborparameter sind klinisch relevant

Die gute Verträglichkeit von Titanimplantaten im zahnmedizinischen Bereich ist u.a. durch das hervorragende Korrosionsverhalten von Titan zu erklären. Allerdings kommt es dennoch bei einigen Patienten zu unerwünschten Entzündungserscheinungen am Implantat, die zur fehlenden knöchernen Integration bis hin zum Implantatverlust führen (BAIG & RAJAN 2007, EL ASKARY et al. 1999). Zum Zeitpunkt einer manifesten Periimplantitis sind progressionsverhindernde Maßnahmen oft wenig effektiv. Die frühzeitige Erkennung von individuellen Risiken würde die Möglichkeit der Auswahl alternativer Implantatmaterialien oder eine frühzeitige medizinische Intervention ermöglichen. In der vorliegenden Studie werden erstmals die für eine potentielle Risikoevaluierung eines Titanimplantatverlustes angewendeten genetischen und funktionellen Untersuchungen zur IL-1 und TNF- $\alpha$ - Signalkaskade kombiniert. Nachweislich sind ein positiver Titanstimulationstest und der genetische Entzündungsgrad signifikant mit einem Titanimplantatverlust assoziiert. Sie stellen nach logistischer Regression unabhängige und sich addierende Risikofaktoren für einen vorzeitigen Titanimplantatverlust dar.

Die Tatsache, dass Implantat-assoziierte Immungeschehen bzw. Implantatverluste nur in einer Subgruppe von Patienten vorkommen, hat schon frühzeitig zu der Annahme geführt, dass eine individuelle genetische Prädisposition hier eine entscheidende Rolle spielt. Aufgrund der zentralen Rolle der Entzündungszytokine in der Pathogenese der Periimplantitis stehen bei der Evaluierung von potentiellen genetischen Risikofaktoren für einen Implantatverlust Polymorphismen in Zytokingenen immer wieder im Fokus (ALVIM-PEREIRA et al. 2008). Viele Studien zeigen, dass einzelne Polymorphismen nicht alleine als Risikofaktoren angesehen werden können, wohl aber in Kombination mit anderen Einflussfaktoren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie

stehen im Einklang mit dieser „Synergie-Theorie“. Es wurde ebenfalls Signifikanzniveau erreicht, wenn man die Polymorphismen nicht einzeln betrachtete, sondern untersuchte, ob die gleichzeitige Trägerschaft mehrerer Risikogenotypen mit einem erhöhten Risiko für einen Implantatverlust einhergeht. Die Tatsache, dass tatsächlich mit steigender Anzahl an Risikogenotypen das Titanimplantatverlustrisiko zunimmt, beweist das Zugrundeliegen einer genetischen Prädisposition (MONTES et al. 2009) und untermauert die Validität der Genotypisierung als prädiktiven Vorhersagemarker sofern zeitgleich IL1A, IL1B, IL1RN und TNFA untersucht werden.

### Der Titanstimulationstest misst die Aktivität der Makrophagen nach Kontakt zu Titanoxidpartikeln

Die Schlüsselrolle der Gewebemakrophagen, zu denen auch die Osteoklasten gehören, im Zusammenhang mit aseptischen Implantatlockerungen ist unbestritten. Unterschiede in der individuellen Intensität, mit der die Gewebemakrophagen auf Abrieb-Titanoxidpartikel mit einer Entzündung antworten, haben dabei einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß einer Periimplantitis und auf den damit möglicherweise einhergehenden Knochenverlust. Dieser Zusammenhang wird durch die Tatsache untermauert, dass in der vorliegenden Studie ein positiver Titanstimulationstest, d.h. eine erhöhte Titanoxid-stimulierte Freisetzung von IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ , mit einem deutlich erhöhten Risiko sowohl für einen frühen als auch für einen späten Titanimplantatverlust einhergeht. Auch bei Titanimplantat-assoziiertes Arthritis konnte eine erhöhte in vitro Titanoxid-stimulierte TNF- $\alpha$ -Freisetzung gezeigt werden (DÖRNER et al. 2006). Man unterscheidet zwei Mechanismen für einen Implantatverlust, den frühen Implantatverlust in der Einheilphase noch vor Belastung und einen späten Implantatverlust, der erst erfolgt, nachdem das Implantat osseointegriert ist und belastet wird (EL ASKARY et al. 1999, ESPOSITO et al. 1998a). In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich zweiteilige Implantatsysteme implantiert, wodurch die mechanische Belastung des Implantates zwischen den chirurgischen Stadien I und II minimiert und somit die Osseointegration unterstützt war (SHIMPUKU et al. 2003). Bekanntermaßen kommt es gelegentlich zu frühen marginalen Knochenverlusten an Implantaten (TOLJANIC et al. 1999). Die vorliegende Studie repräsentiert sowohl frühe als auch späte Implantatverluste. Während frühe Implantatverluste oft mit systemischen Grunderkrankungen, mit der Knochenqualität und -quantität, mit traumatischen Faktoren und selten auch mit bakteriell bedingten Entzündungen in Zusammenhang gebracht werden, geht man bei späten Verlusten eher von Periimplantitis und zu hoher okklusaler Belastung als Ursachen aus (ALVIM-PEREIRA et al. 2008). Grundsätzlich liegen allen genannten potentiellen Ursachen pathomechanistisch inflammatorische Prozesse zu Grunde, bei denen sowohl TNF- $\alpha$  als auch IL-1 $\beta$  eine zentrale Rolle spielen. In der vorliegenden Studie waren sowohl in der Gruppe mit frühem Implantatverlust als auch in der Gruppe mit spätem Implantatverlust die im Titanstimulationstest gemessene Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Daher lässt sich sagen, dass das von einem positiven Titanstimulationstest ausgehende deutlich



erhöhte Risiko für einen Titanimplantatverlust sowohl für frühe als auch späte Verluste gilt.

## Fazit

Grundsätzlich ist der Vorgang eines Implantatverlustes ein multifaktorielles Geschehen. Mit der vorliegenden Studie wird aber die Prädisposition unterstrichen, die vom individuellen Ausmaß der Entzündungsantwort eines jeden Patienten ausgeht. Im untersuchten Patientenkollektiv ließen sich sowohl die Anzahl an IL1A-, IL1B-, IL1RN- und TNFA-Risikogenotypen als auch die im Titanstimulationstest gemessene Titanoxid-induzierte TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Freisetzung als voneinander unabhängige und sich addierende Risikofaktoren für einen Implantatverlust evaluieren. Durch die Kombination beider Laboruntersuchungen kann eine frühzeitige Risikoevaluierung bzw. Diagnostik erfolgen, die entweder eine vorherige Auswahl von Alternativmaterialien ermöglicht oder aber eine frühe Intervention erlaubt, um Gewebeschaden zu minimieren und die Erfolgsaussichten zu erhöhen.

(Die Originaldaten dieser Studie wurden im August 2012 publiziert: Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schütt S. (2013): Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42(4): 537-543, doi: 10.1016/j.ijom.2012.07.018. [Epub ahead of print])

### Kontakt:

Dr. med. dent. Elisabeth Jacobi-Gresser  
Zahnärztin - Oralchirurgie  
Implantologie, Homöopathie  
Umwelt-ZahnMedizin  
Heidesheimer Str. 20  
55124 Mainz  
Tel.: 06131/ 43355  
Fax: 06131/ 42345  
www.jacobi-gresser.de

### Nachweise

ALVIM-PEREIRA F, MONTES CC, MIRA MT, TREVILATTO PC (2008): Genetic susceptibility to dental implant failure: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23(3): 409-416.

ANDUS T, DAIG R, VOGL D et al. (1997): Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosa-association with intestinal inflammation and interleukin 1 receptor antagonist genotype 2. *Gut* 41(5): 651-657.

ASSUMA R, OATES T, COCHRAN D et al. (1998): IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 160(1): 403-9.

BAIG MR, RAJAN M (2007): Effects of smoking on the outcome of implant treatment: a literature review. *Indian J Dent Res* 18(4): 190-195.

CAMPOS MI, SANTOS MC, TREVILATTO PC (2005): Evaluation of the relationship between interleukin-1 gene cluster polymorphisms and early implant failure in non-smoking patients. *Clin Oral Implants Res* 16(2): 194-201.

DÖRNERT, HAAS J, LODDENKEMPER C (2006): Implant-related inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(1): 53-56.

DOMINICI R, CATTANEO M, MALFERRARI G (2002): Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics* 54(2): 82-86.

EL ASKARY AS, MEFFERT RM, GRIFFIN T (1999): Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent* 8(2): 173-185.

ESPOSITO M, HIRSCH JM, LEKHOLM U, THOMSEN P (1998a): Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci.* 106(1): 527-551.

ESPOSITO M, HIRSCH JM, LEKHOLM U, THOMSEN P (1998b): Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 106(3): 721-764.

GEIER J, UTER W, KRAUTHAIM A (2011): The most frequent contact allergens of the years 2007 to 2009. *Allergo J* 20: 93-101.

HOLM-PEDERSEN P, LANG NP, MÜLLER F (2007): What are the longevities of teeth and oral implants? *Clin Oral Implants Res* 18 (Suppl. 3): 15-19.

JACOBS JJ, ROEBUCK KA, ARCHIBECK M (2001): Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 393: 71-77.

JANSSON H, HAMBERG K, DE BRUYN H, BRATTHALL G (2005): Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res* 7(1): 51-59.

KAUFMAN AM, ALABRE CI, RUBASH HE, SHANBHAG AS (2008): Human macrophage response to UHMWPE, TiAlV, CoCr, and alumina particles: analysis of multiple cytokines using protein arrays. *J Biomed Mater Res A* 84(2): 464-474.

LAINE ML, LEONHARDT A, ROOS-JANSÄKER AM (2006): IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 17(4): 380-385.

MCDERMOTT NE, CHUANG SK, WOO VV, DODSON TB (2003): Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 18(6): 848-855.

MONTES CC, PEREIRA FA, THOMÉ G (2007): Failing factors associated with osseointegrated dental implant loss. *Implant Dent* 16(4): 404-412.

MONTES CC, ALVIM-PEREIRA F, DE CASTILHOS BB (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): 208-217.

NAKASHIMA Y, SUN DH, TRINDADE MC (1999): Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg Am* 81(5): 603-615.

PERALA DG, CHAPMAN RJ, GELFAND JA (1992): Relative production of IL-1b and TNF-a by mononuclear cells after exposure to dental implants. *J Periodontol* 63(5): 426-430.

PORTER JA, VON FRAUNHOFER JA (2005): Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent.* 53(6): 423-432.

SHIMPUKU H, NOSAKA Y, KAWAMURA T (2003): Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res* 14(4): 423-429.

SINHA RK, SHANBHAG AS, MALONEY WJ (1998): Osteolysis: cause and effect. *Instr Course Lect* 47: 307-320.

STERNER T, SCHÜTZE N, SAXLER G (2004): 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. *Biomed Tech* 49(12): 340-344.

TOLJANIC JA, BANAKIS ML, WILLES LA, GRAHAM L (1999): Soft tissue exposure of endosseous implants between stage I and stage II surgery as a potential indicator of early crestal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14(3): 436-441.

WILSON AG, SYMONS JA, MCDOWELL TL (1997): Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci* 94(7): 3195-3199.