DEGUZ

16. Umweltmedizinische Jahrestagung 2017 in Berlin

TITANIMPLANTATE ALS FLUCH UND SEGEN?

WARUM ES KEINE TITANALLERGIE GIBT UND TITAN TROTZDEM NICHT FÜR ALLE VERTRÄGLICH IST.

Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser, Mainz

ZÄ-Oralchirurgie – Implantologie / Homöopathie / Umwelt-Zahnmedizin

Enossale dentale Implantologie

Entwicklungsbeginn in den 1960er (Branemark)

Osseointegration ist eine balancierte Fremdkörperreaktion (Donath)

alltägliche Standardversorgung mit jährlich >1 Mio Implantationen in D mit steigender Tendenz (DGI 2015)

Periimplantitis-Prävalenz

28 % (Roos-Jansaker 2006),
bei PAR-Anamnese 56 % Mukositis,
26 % Periimplantitis
(prospektive Studie Universität Marburg, 2015)

Implantat mit Suprakonstruktion

Zahnkrone

Abutment

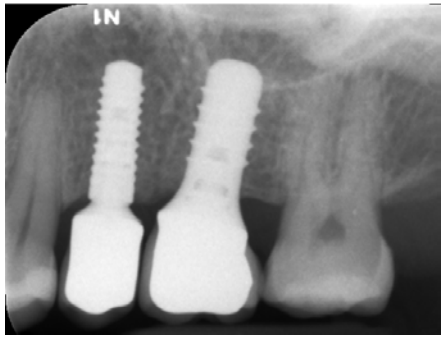
Implantat

Supra-
konstruktion

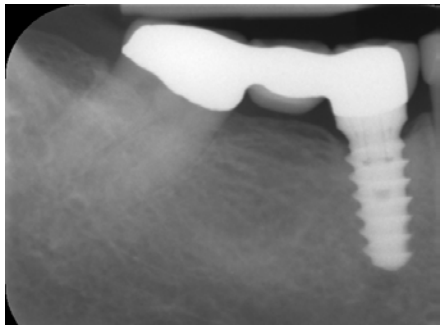
Titan Grade 4 = Reintitan (kann Verunreinigungen enthalten)
Titan Grade 5 = Ti – Al – Va – Ni -Legierung

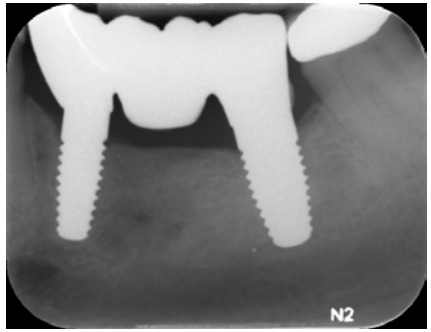
Indikationen für dentale Implantate

Einzelzahnersatz

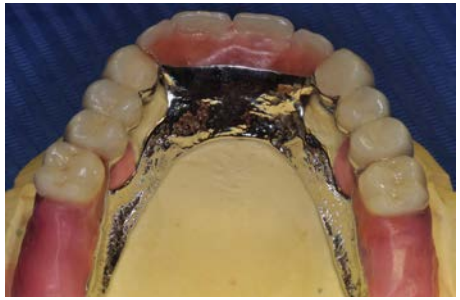


Brückenersatz





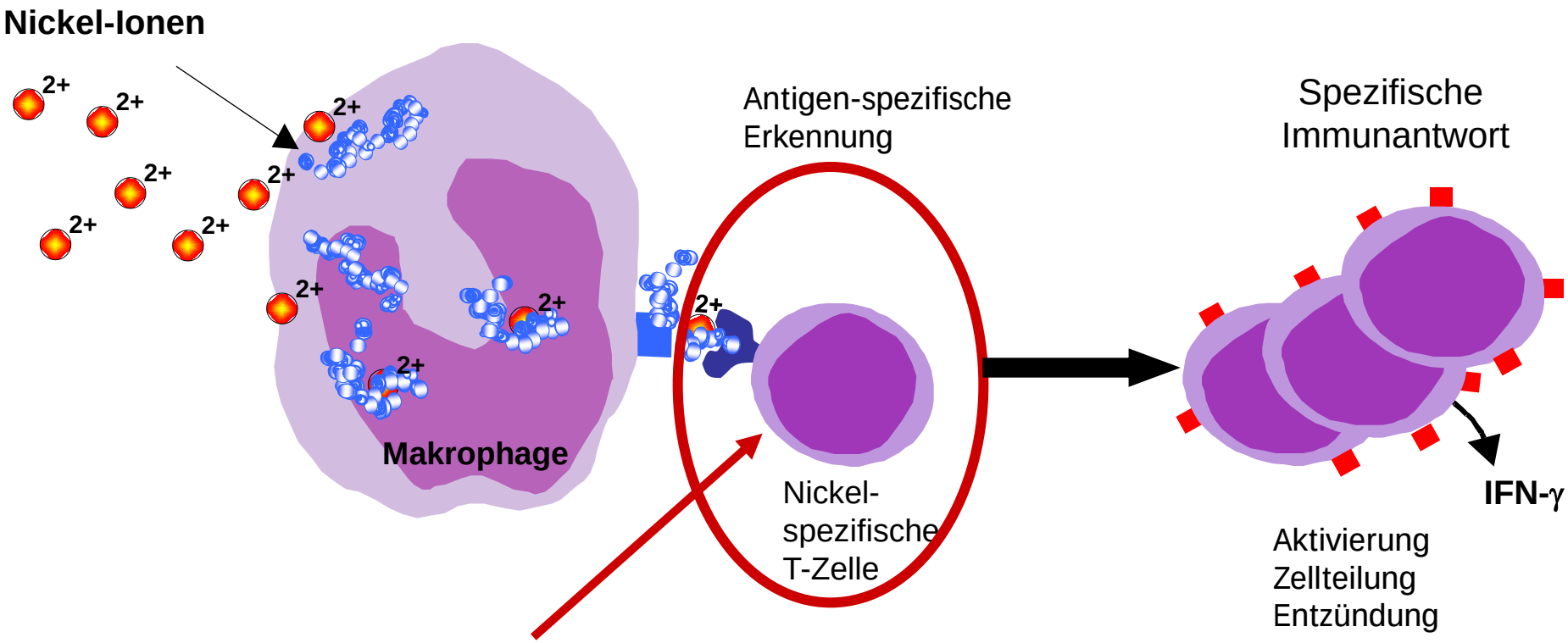
Fixierung abnehmbarer Prothesen



Materialdegradation von Titanimplantaten

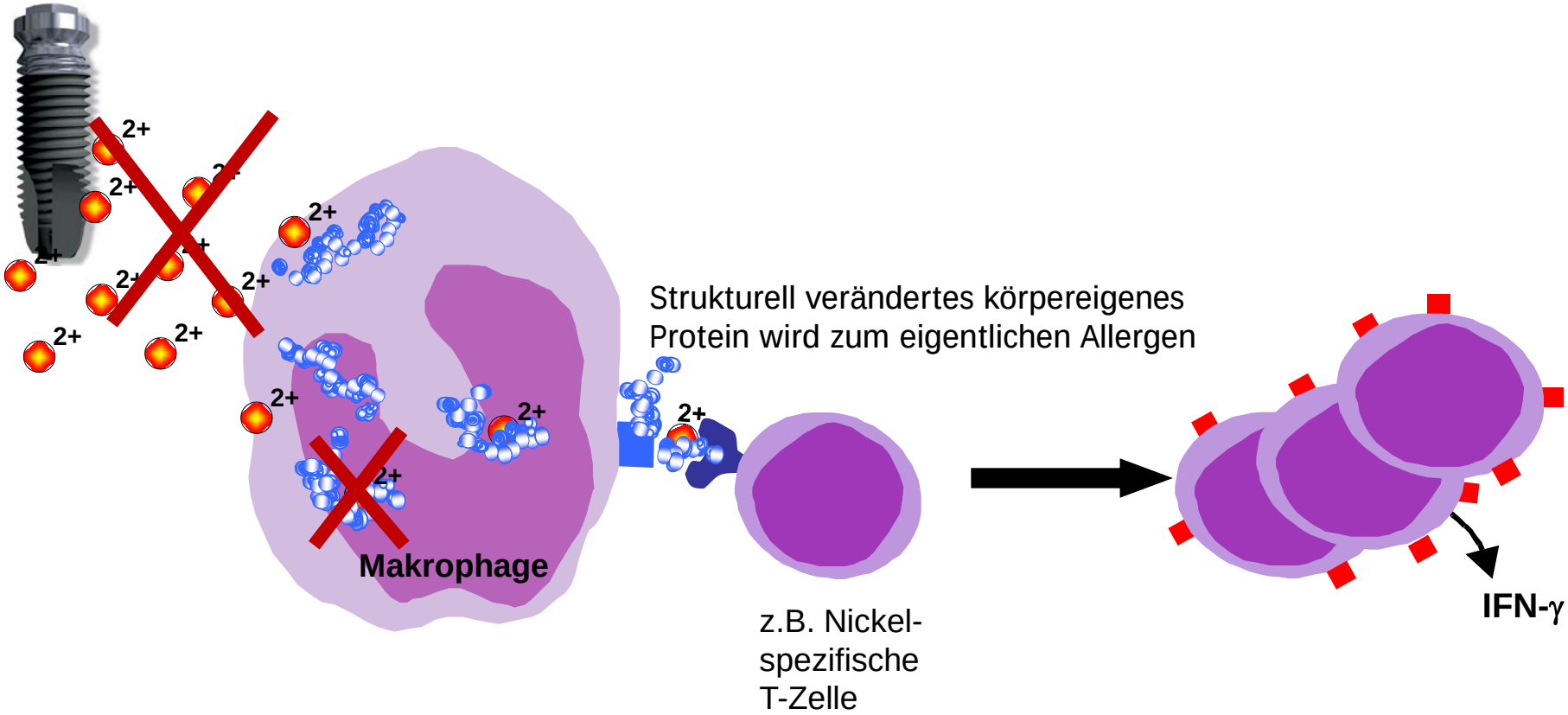
- Partikelabrasion bei der Implantatinsertion (Donath 1984)
- Elektrolytische Spaltkorrosion (Reclaru and Meyer 1994)
- Chemischer Säureeinfluss durch Fluorgel (Lenz 1997)
- Synergismus elektrochemischer und friktiver Vorgänge (Jacobs 1998)
- Materialablösung durch Biegebelastung (Tschernitschek et al. 2005)
- Mikrobewegungen am Implantat-Abutment-Interface (Zipprich 2008)
- Mikrobieller Belag fördert Implantatoberflächenkorrosion(Rodrigues 2013)
- **Tribokorrosion ist ein kombinierter mechanischer, chemischer und elektrolytischer Vorgang mit selbstverstärkender Oberflächenschädigung in biologischen Systemen** (Cruz 2013)

Typ-IV-Allergie bedeutet, dass der Patient Immunzellen bildet, die das Allergen als fremd erkennen.

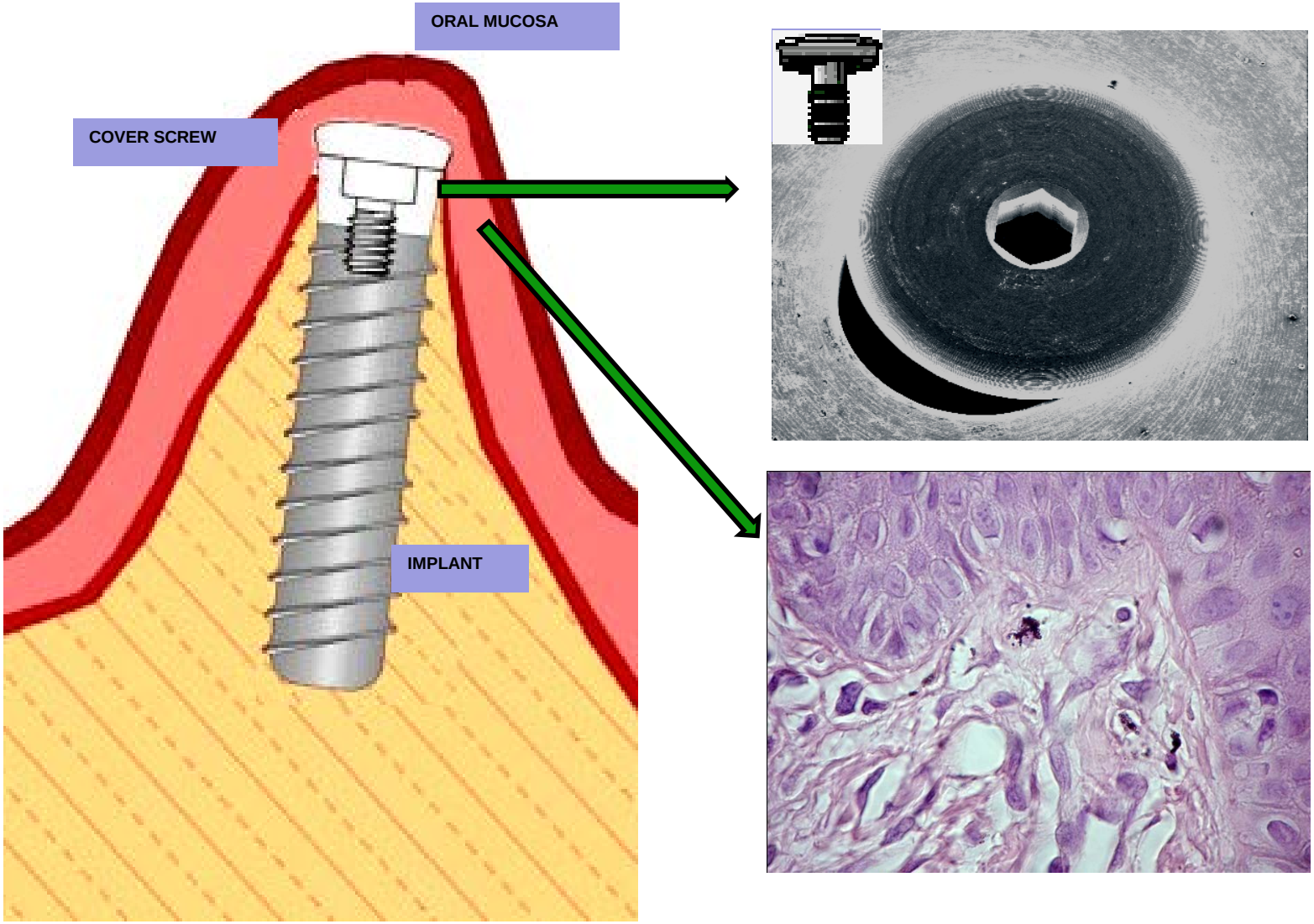


Metallionen binden sich an körpereigene Proteine und modifizieren diese.
Im LTT werden Fremdproteine durch spezifische T-Zellen nachgewiesen.

Titan löst im Unterschied zu anderen Metallen keine Typ-IV– Sensibilisierung aus

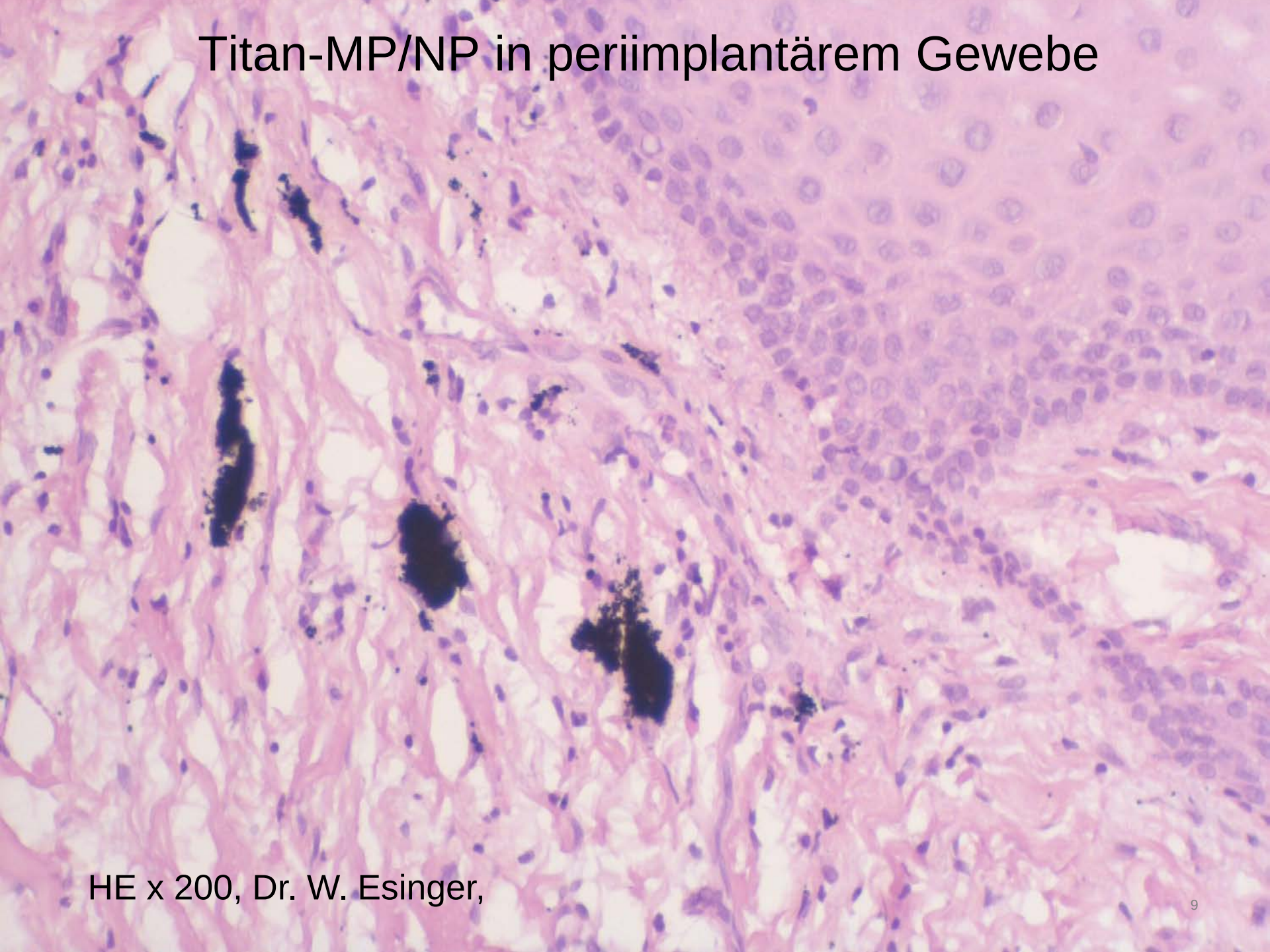


Titan hat keine haptene Wirkung, weil es im Gewebe oxidiert und nicht ionisch vorliegt.



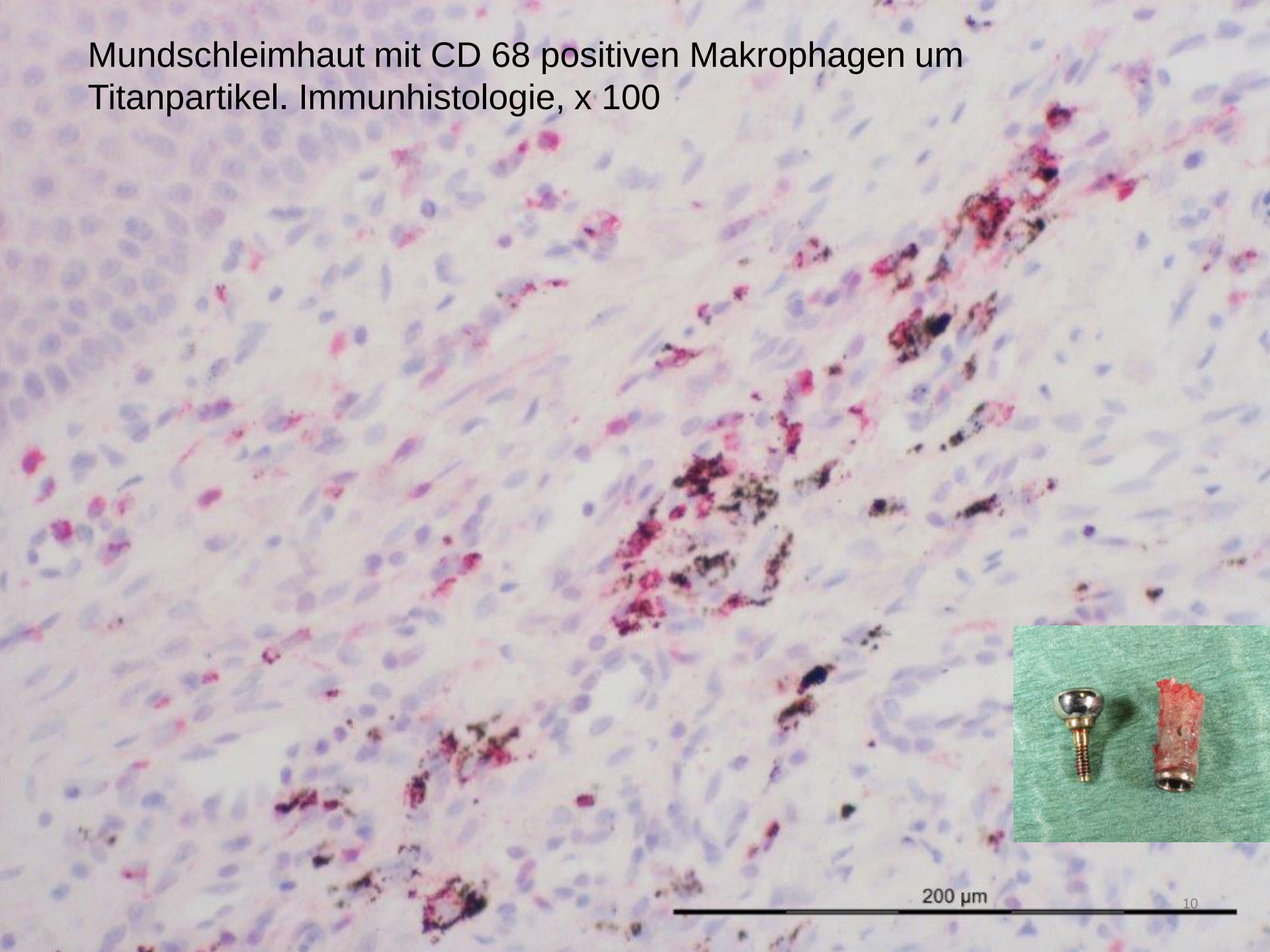
Oral mucosa tissue response to titanium cover screws. Olmedo DG, Paparella ML, Spielberg M, Brandizzi D, Guglielmotti MB, Cabrini RL. J Periodontol. 2012 Aug;83(8):973-80.

Titan-MP/NP in periimplantärem Gewebe

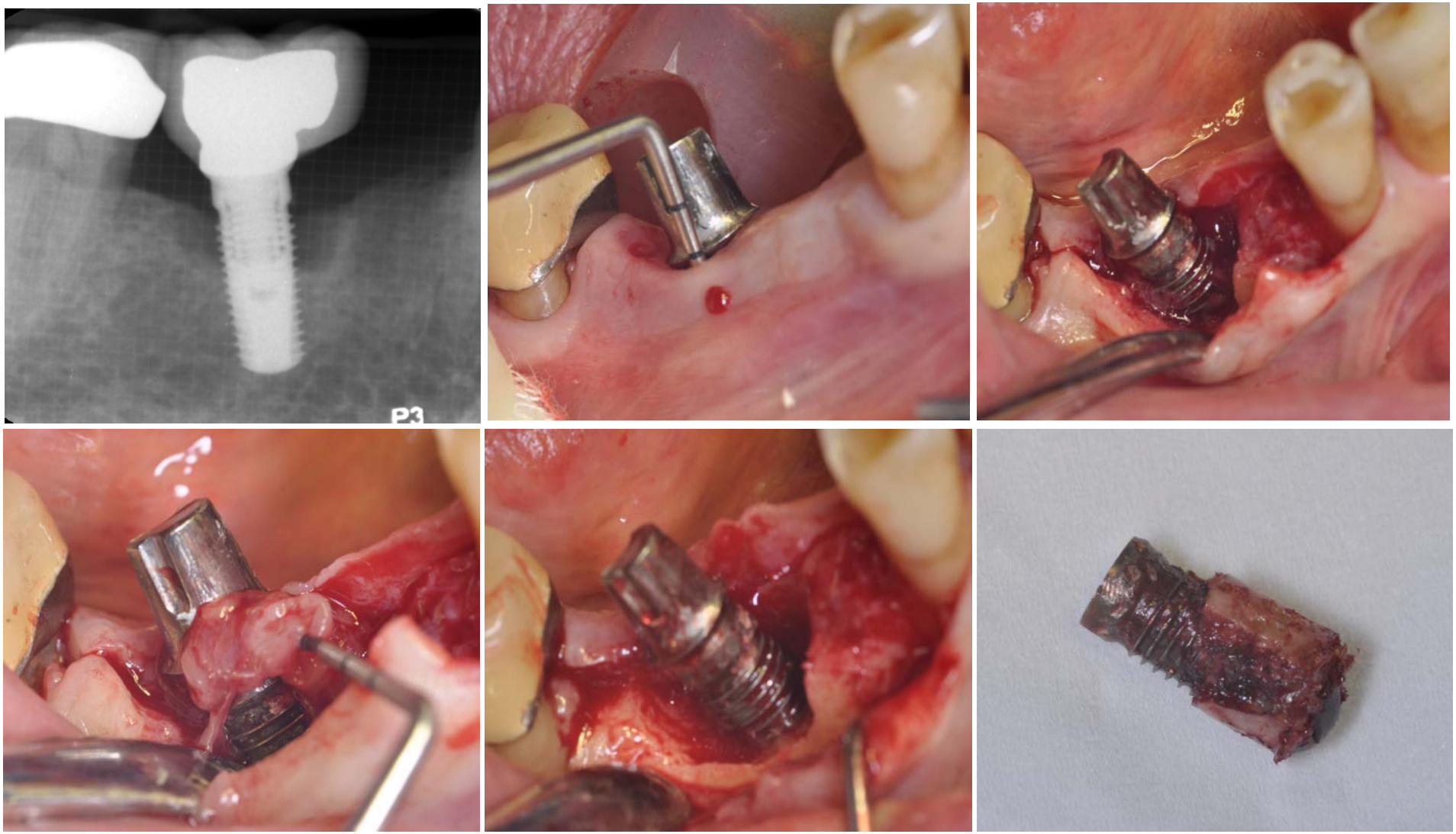


HE x 200, Dr. W. Esinger,

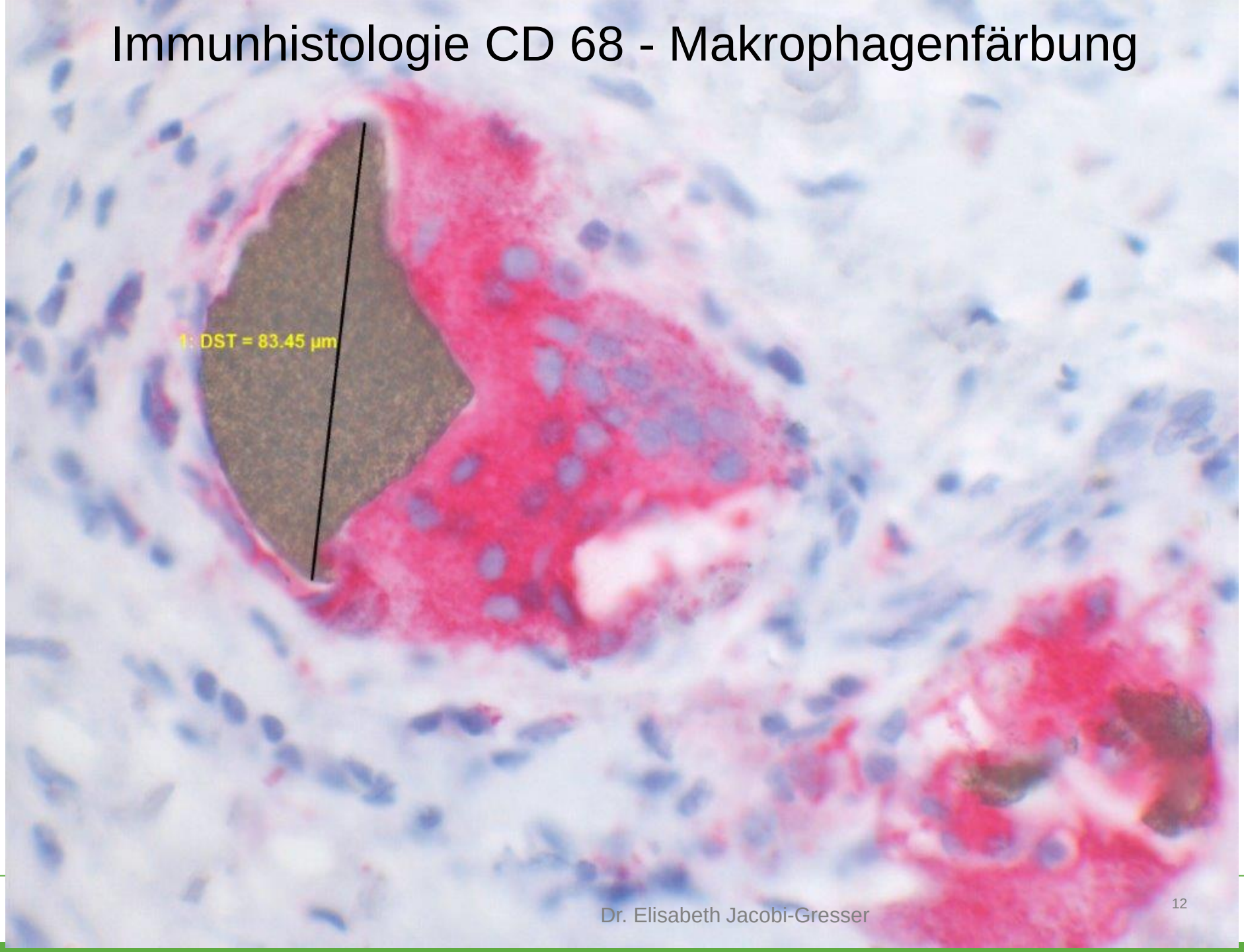
Mundschleimhaut mit CD 68 positiven Makrophagen um Titanpartikel. Immunhistologie, x 100



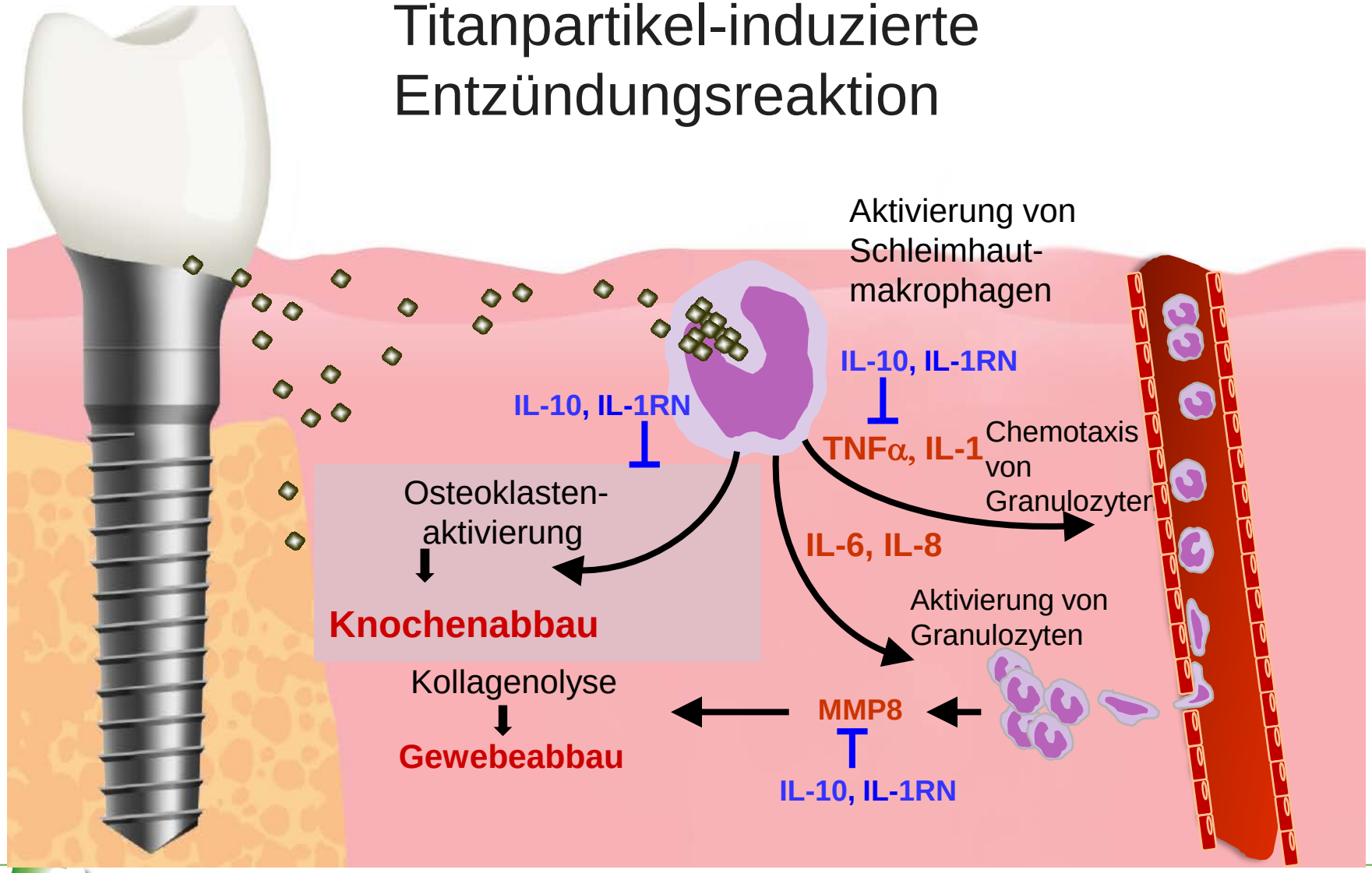
Periimplantärer Knochenverlust = Fremdkörperreaktion



Immunhistologie CD 68 - Makrophagenfärbung



Periimplantitis ist eine unspezifische Titanpartikel-induzierte Entzündungsreaktion



Knochen
Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Parodontitis
Periimplantitis
Osteoporose

Immunsystem
Anlockung weiterer Immunzellen
T-Zellaktivierung (IFN-γ ↑)
Sauerstoffradikale ↑

lokale Entzündung
oxidativer Stress

Nervensystem
Fieber, Anorexie, Fatigue,
Aktivierung der HHN-Achse
IDO-Aktivität ↑

Depression
Schlafstörungen

Schleimhaut
Kollagenaseaktivität ↑ (aMMP8)
Gewebeabbau ↑

Parodontitis
Wundheilungsdefekte

TNF-α
IL-1

Hormonsystem
Aktivierung der HHN-Achse
Stresseffekte

Infertilität
Libidoverlust
Insulinresistenz

Muskel
Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓

Myalgie

Fettgewebe
Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Kachexie
Fettstoffwechselstörung

Gefäßendothel
Chemotaxis von
Immunzellen

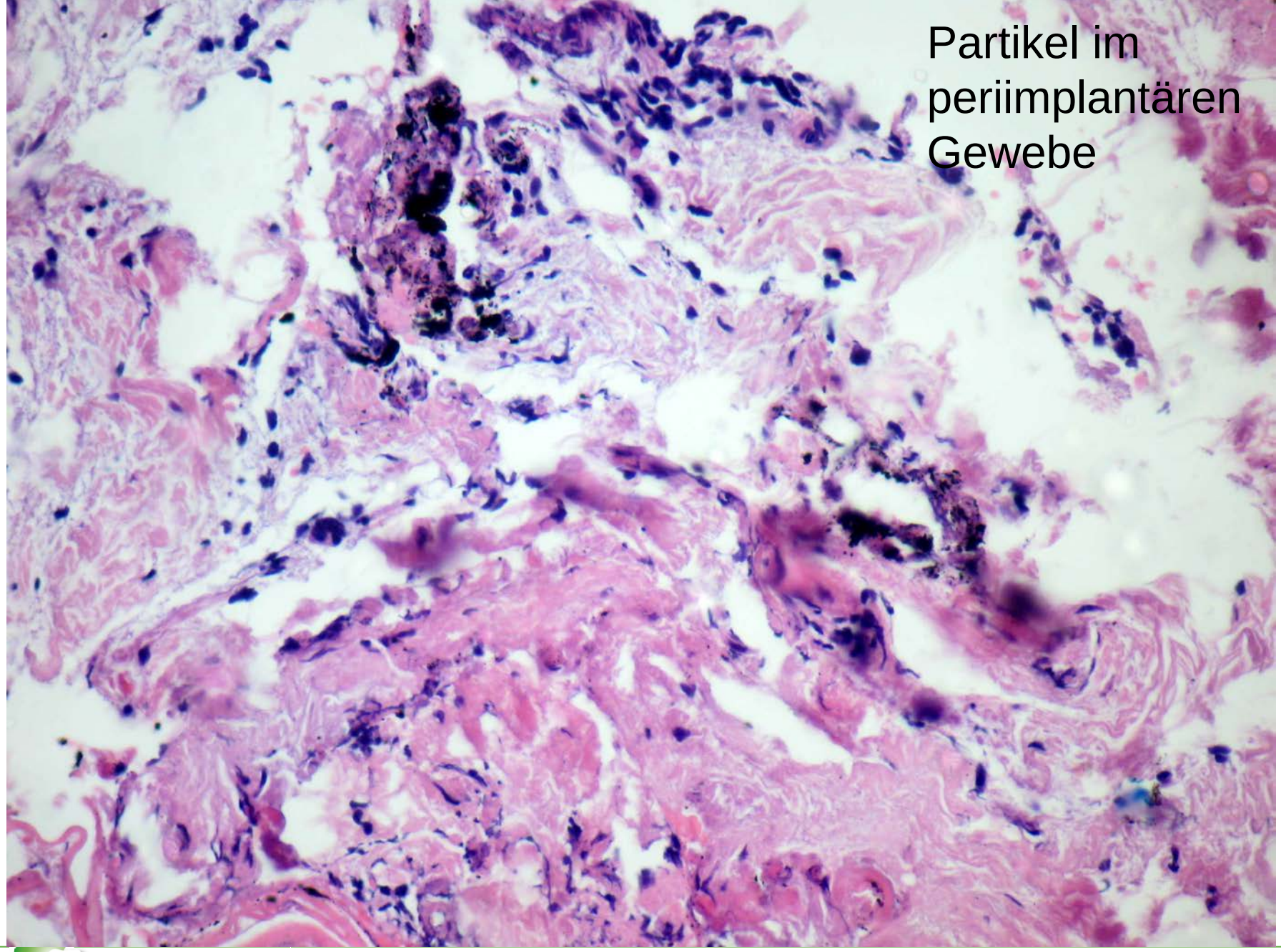
Arteriosklerose
Schlaganfallrisiko ↑

Entzündungsrisiko durch Partikelabrieb von der Implantatoberfläche

- Degidi M et al: Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissue around titanium and zirconium healing caps. J. Periodontol. 2006; 77(1): 73-80

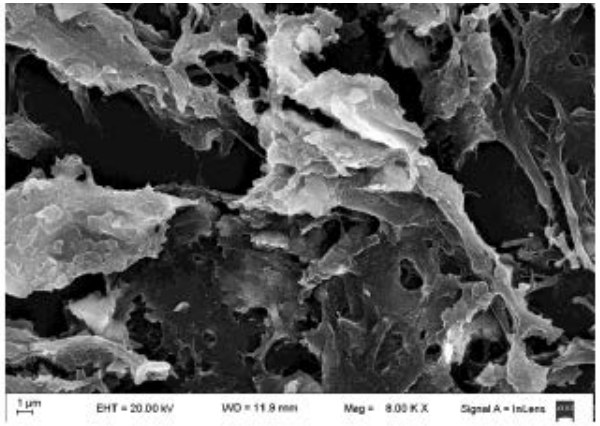
Alle untersuchten Entzündungsmarker waren im Gewebe um Titaneinheilkappen erhöht im Vergleich zu Zirkon.

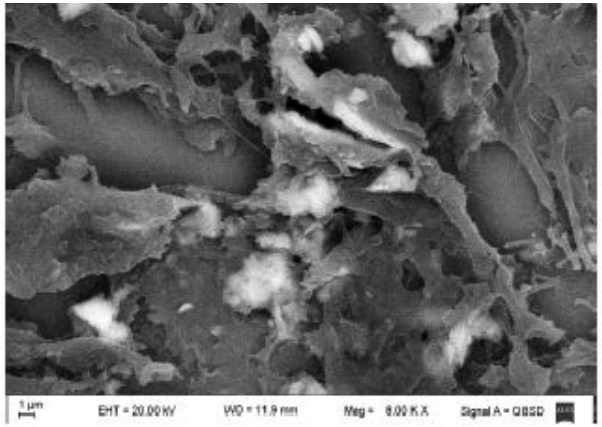
- Olmedo D et al.: Biological response of tissues with macrophagic activity to titanium dioxide. J Biomed Mater Res A, 2008; 84: 1087-1103
- Olmedo D et al.: Macorphages related to dental implant failure. Implant dent 2003;12: 75 – 80


Partikel im
periimplantären
Gewebe

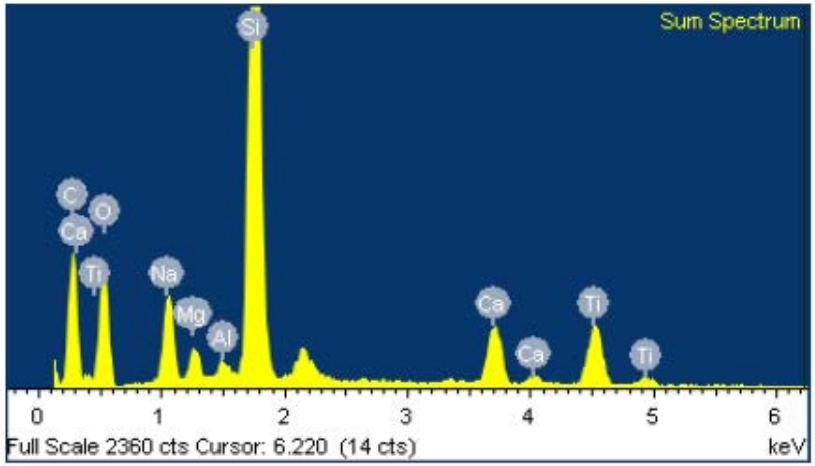
Scanning electron microscope (SEM)

Prof. D. Olmedo, Buenos Aires

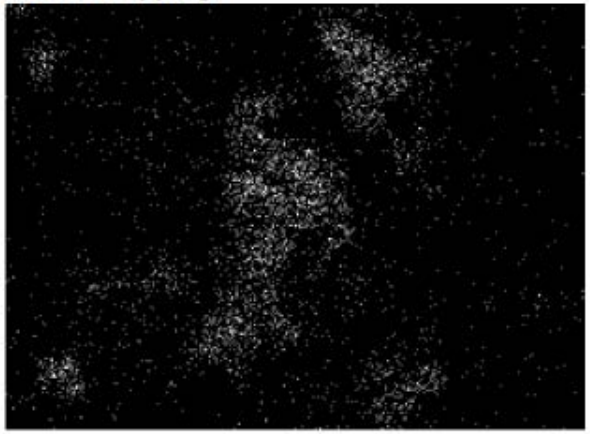


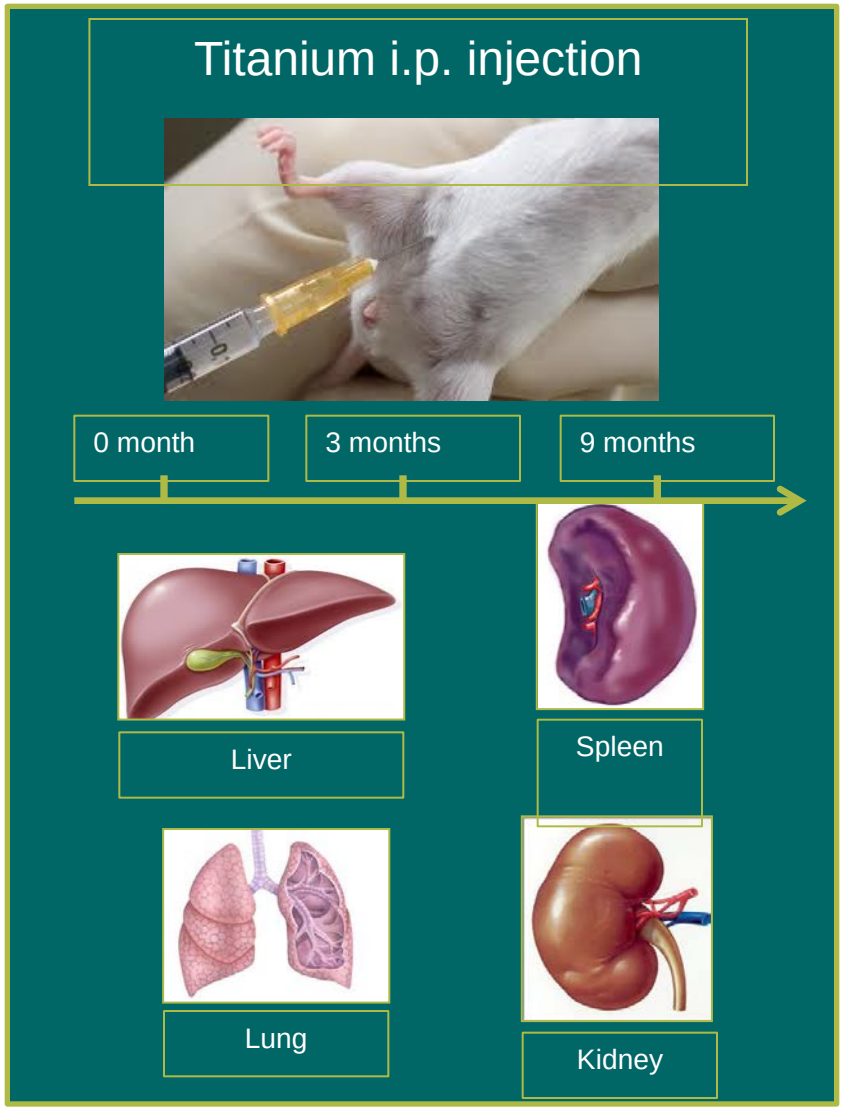


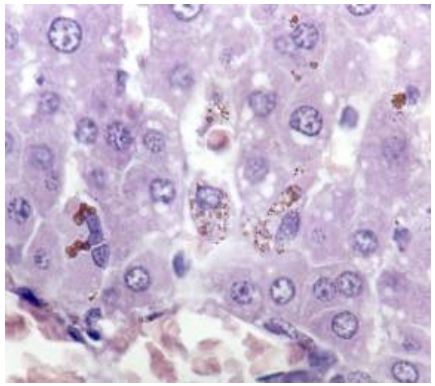
Energy dispersive x-ray spectroscopy (EDS)

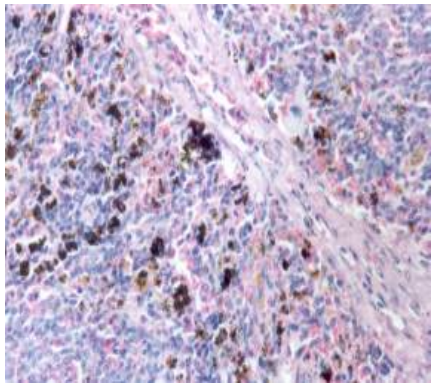


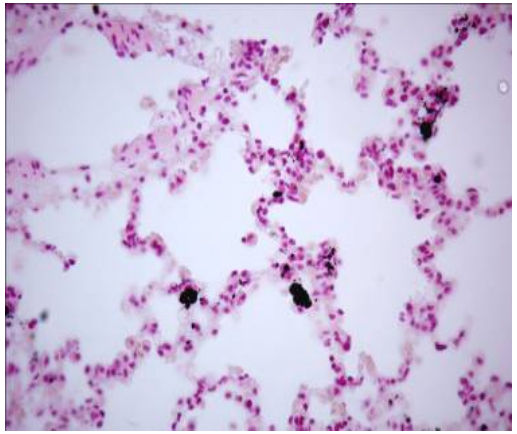
EDS Ti mapping

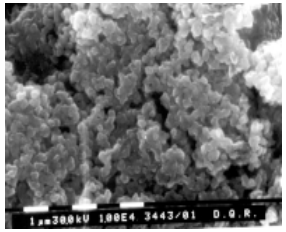




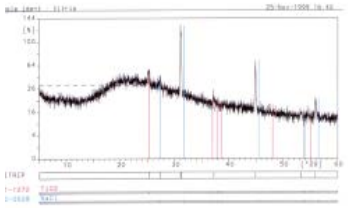








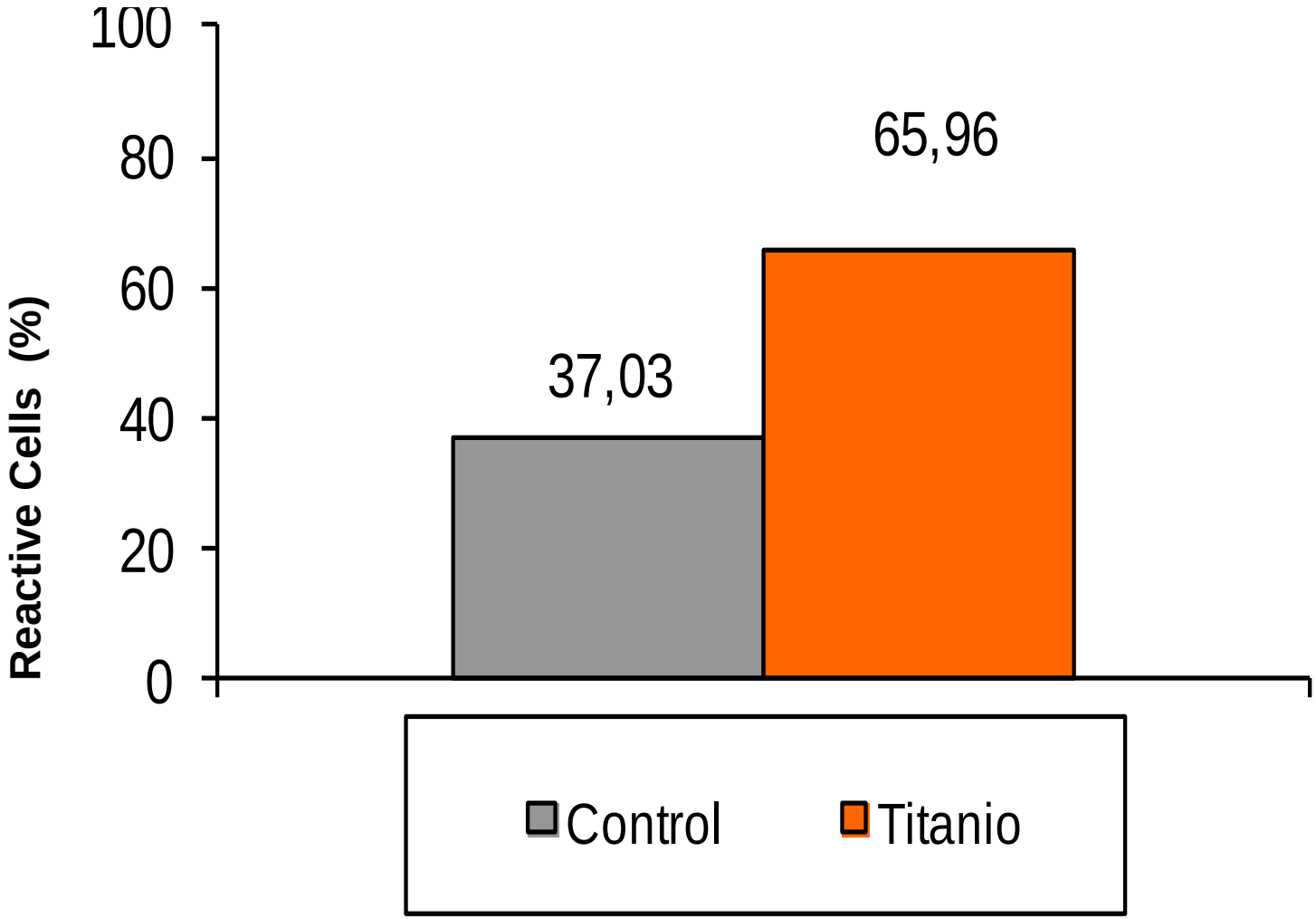
SEM



x-ray diffraction

Olmedo DG et al. An Experimental Study of the Dissemination of Titanium and Zirconium in the Body. *Mater Sci: Mater Med 2002*

Generation of Reactive Oxygen Species (ROS)
- Superoxide anion (O_2^-) generation -
in alveolar macrophages



Auswirkungen von Titanoxid-MP und -NP

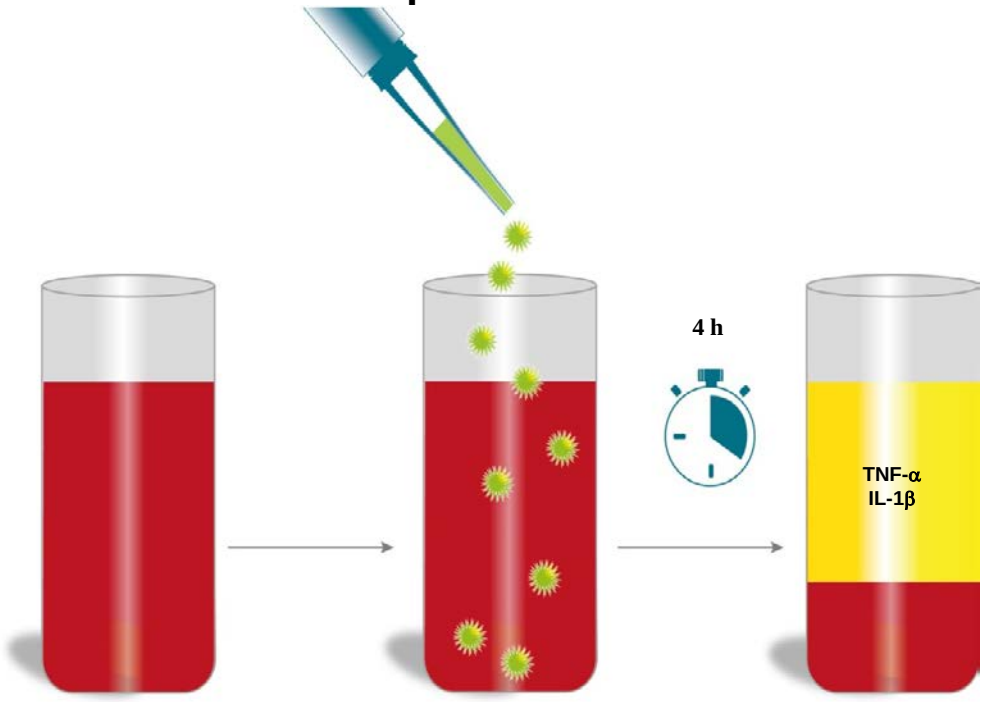
- Yu-Mi J et al. Studies on liver damage induced by nanosized-titanium dioxide in mouse. JEB, 2013
  Leberzellschädigung und Erhöhung der Transaminasen
- Bruno ME et al.: In vitro age dependent response to macrophages to micro and nano titanium dioxide particles. J Biomed Mater Res 2014
  Zytokinausschüttung gefährdet besonders ältere Tiere durch erhöhten oxidativen Stress
- Feng X et al.: Application of dental nanomaterials: potential toxicity to the central nervous system. Int J Nanomed 2015
  orale Ti-NP-Applikation bei fertilen Mäusen, Nachkommen zeigten Hirnentwicklungsstörungen

Vollblutstimulationstest mit Titanoxidpartikeln und Messung von bioaktivem TNF-α und IL-1β im Kulturüberstand

1:2 RPMI verdünntes Heparinblut des Patienten

Zugabe standardisierter Titanoxidpartikel 1-4 µm

Zentrifugation und Messung von TNF-α und IL1-β im Überstand



Dörner T, Haas J, Loddenkemper C, von Baehr V, Salama A. Nature Clin Pract Rheumatol. 2006

Ergebnis im Titanstimulationstest

Eingang 18.12.14 | Ausgang 23.12.14 | **ENDBEFUND**

Seite 1 von 2

Material:

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Titan-Stimulationstest			
TNF-a stimuliert	72.6	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	45.7	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 Vorliegen dieses Risikofaktors geht mit einem ca. 12fach erhöhten Risiko für ein dentales Titanimplantat-assoziiertes Entzündungsgeschehen/Implantatverlust einher.

Dinarello C.A.: A Clinical perspective of the IL-1ß as the gatekeeper of inflammation. Eur J Immun, 2011

Retrospektive Titanpilotstudie 2008 - 2010

1. **Zytokinpolymorphismen**

IL1A	–889	C/T	rs 1800587
IL1B	+3953	C/T	rs 1143634
IL1RN	+2018	T/C	rs 419598
TNFα	-308	G/A	rs 1800629

2. **Titanstimulationstest**

   IL-1β stimuliert
   TNF-α stimuliert

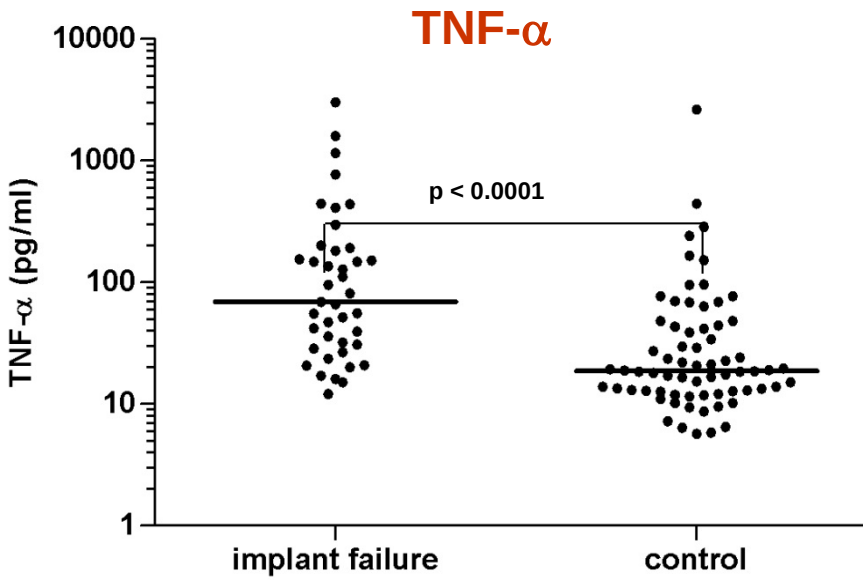
3. **LTT**

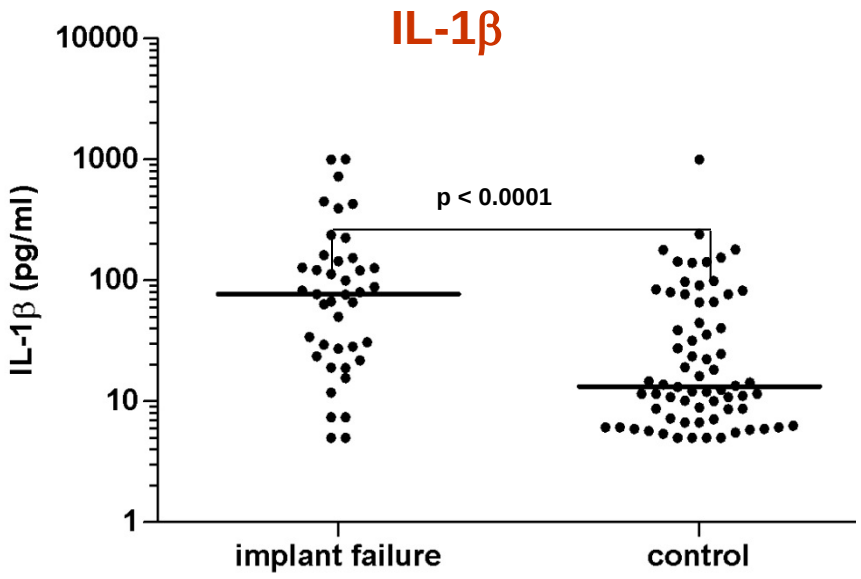
   Titan
   Vanadium
   Nickel
   Aluminium

Verlustgruppe n = 41
Erfolgsgruppe n = 68
(durchschnittl. Impl.ÜZ = 12 J.
längste IMPL. ÜZ 29,6 J.)

Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schütt S: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. IJOMS 2013

Sowohl die IL-1β als auch die TNF-α-Freisetzung nach Stimulation mit Titanpartikeln korreliert signifikant mit dem Risiko eines Implantatverlustes.





	Implantatverlust n=41	kein Implantatverlust n=68	p-value	
Titanstimulationstest (TNF-α / IL-1β im Überstand)				
negativ	14,6 %	64,7 %		
positiv*	**85,4 %**	**35,3 %**	**p < 0,0001***	**OR = 10,6**

* positiv heißt IL-1β ≥ 25 pg/ml und/oder TNF-α ≥ 30 pg/ml

Jacobi-Gresser et al., IJOMS 2012

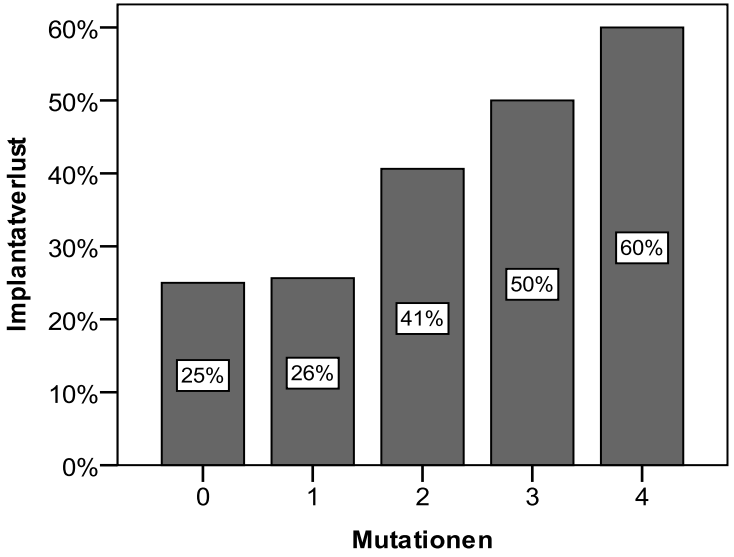
Funktionell relevante Polymorphismen (SNPs) in den IL-1- , TNFA- und IL-1RA Genen

Gen	Polymorphismus	Effekt	Prävalenz bei Europäern %
IL-1a	-889 C/T	gesteigerte Freisetzung ↑	**26**
IL-1b	+3953 C/T	gesteigerte Freisetzung ↑	**14**
TNF-a	-308 G/A	gesteigerte Freisetzung ↑	**10**
IL-1RA	+2018 T/C	verminderte Freisetzung ↓	**14**

SNP – single nucleotide polymorphism

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp

Die Anzahl an Risikoallelen hat einen signifikanten Einfluss auf den Implantatverlust



Mit der Anzahl der Risikogenotypen steigt das Implantatverlustrisiko

	Odds-ratio
0 Risiko-SNP	1
1 Risiko-SNP	1.6
2 Risiko-SNP	2.4
3 Risiko-SNP	3.8
4 Risiko-SNP	6.0

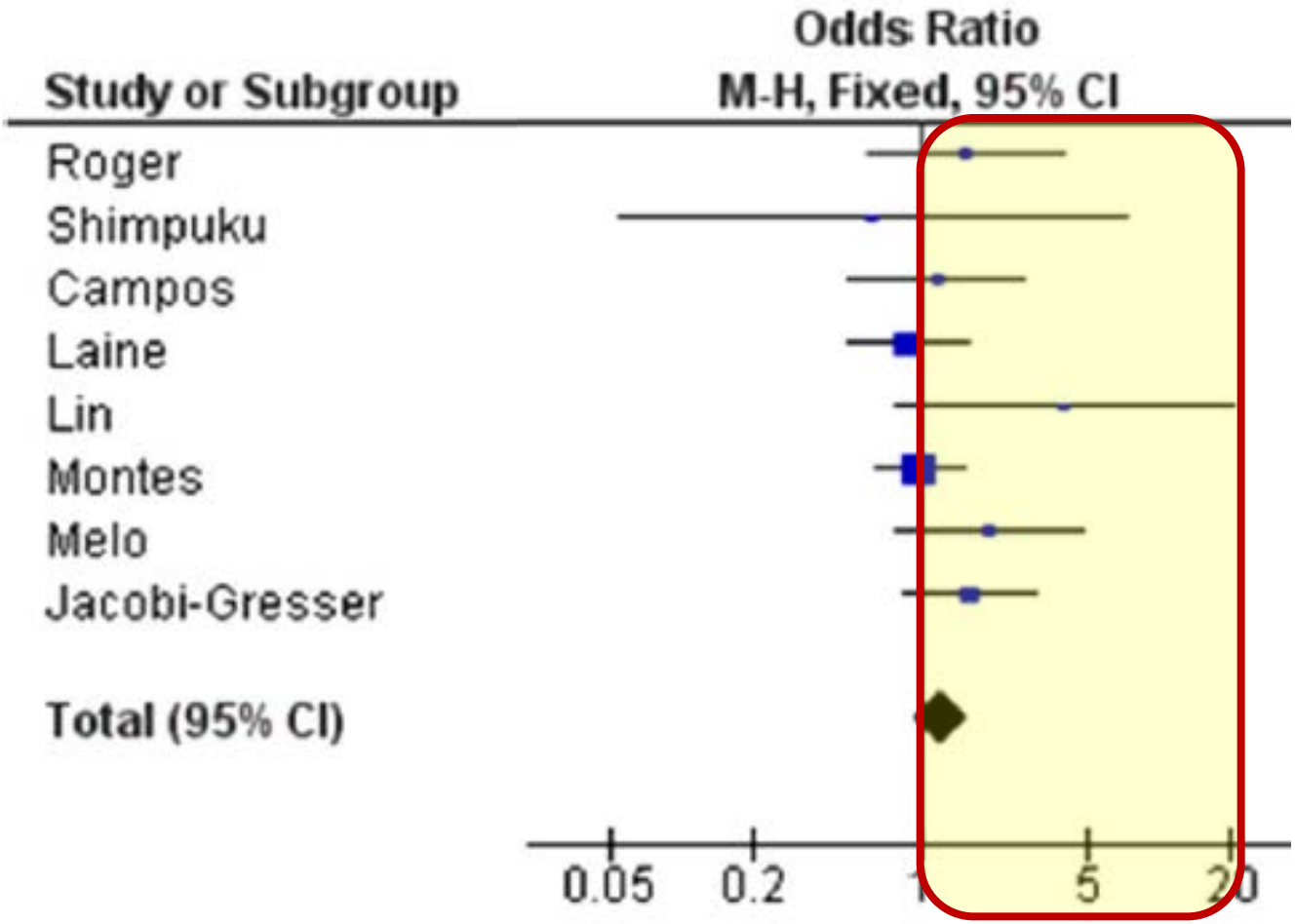
p* = 0.046

Die Anzahl an Risiko-SNPs und ein positiver Titanstimulationstest stellen jeweils <u>unabhängige und additive</u> Risikofaktoren für die Periimplantitis und den vorzeitigen Implantatverlust dar.

Jacobi-Gresser et al., IJOMS 2013

Metaanalyse 2014

Implantatverlust und IL-1B C/T-Polymorphismus



Liao J et al: Meta-analysis of the associaton between common interleukin-1 polymorphism and dental implant failure. Mol Biol Rep, 2014

Patienten mit einem genetisch erhöhten Entzündungsrisiko (GRAD 2-4) und/oder einer Hyperreaktion im Titanstimulationstest sind Risikopatienten für eine Titanimplantation.

Risikogenetik

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

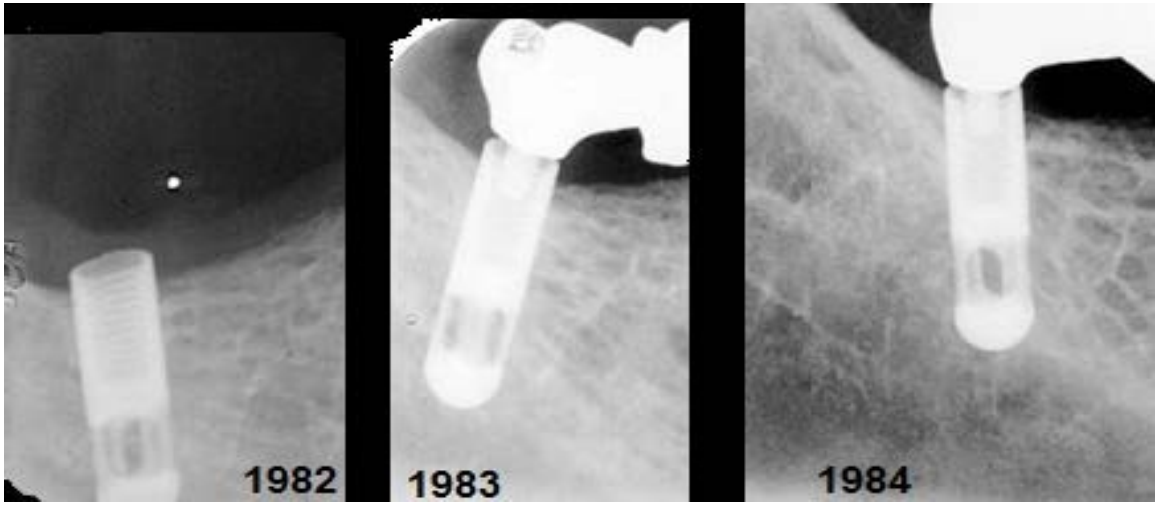
Titanstimulationstest

Titan-Stimulationstest

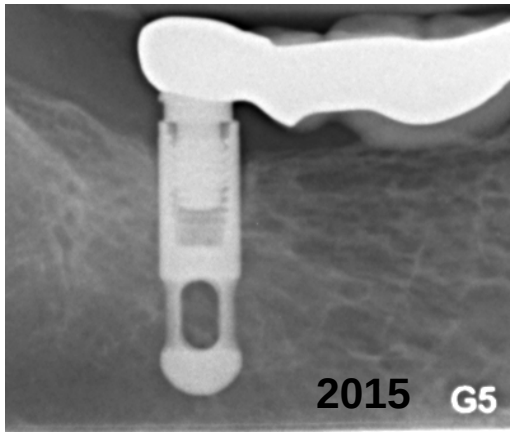
TNF-a stimuliert	386	pg/ml	< 40.0
IL1-b stimuliert	156	pg/ml	< 30.0

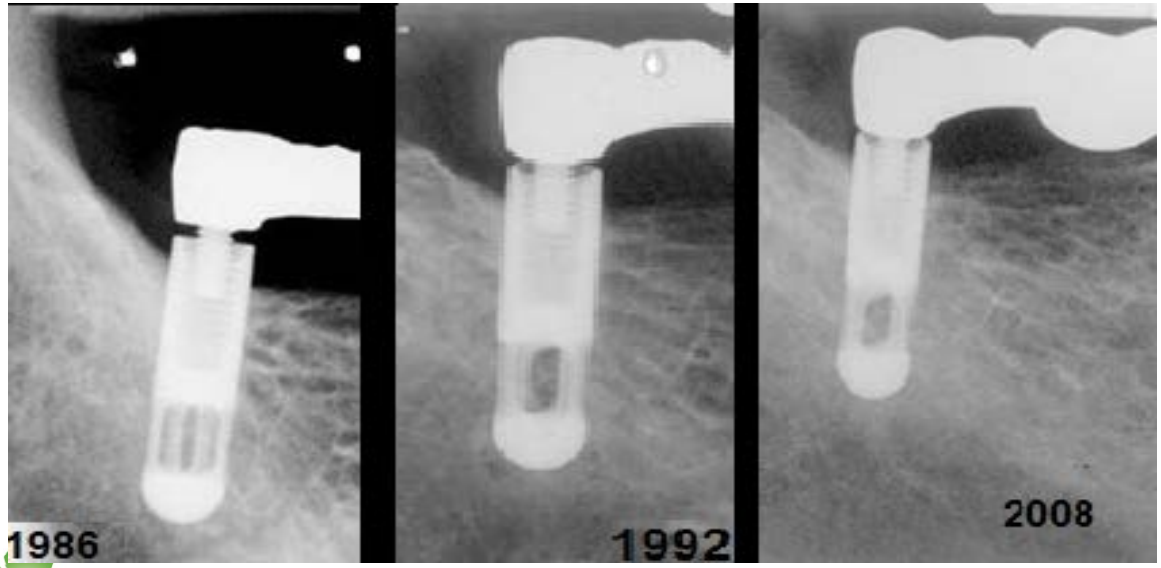
Erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF-a nach Stimulation von Makrophagen/Monozyten mit Titanoxidpartikeln. Somit liegt eine immunologische Hyperreaktivität auf Titanoxidpartikel vor.

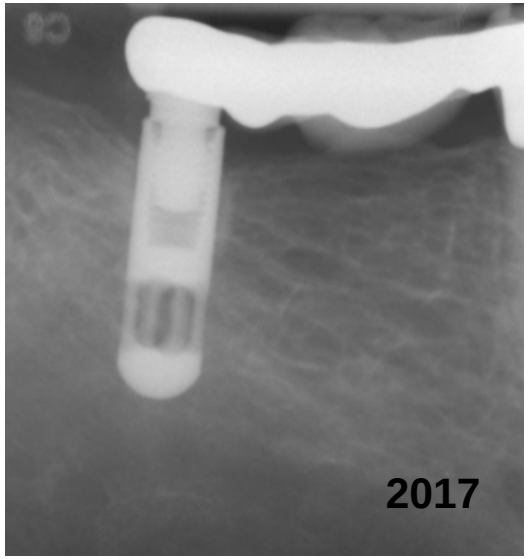
MW *44 Implantation 1981 (35 Jahre follow-up)



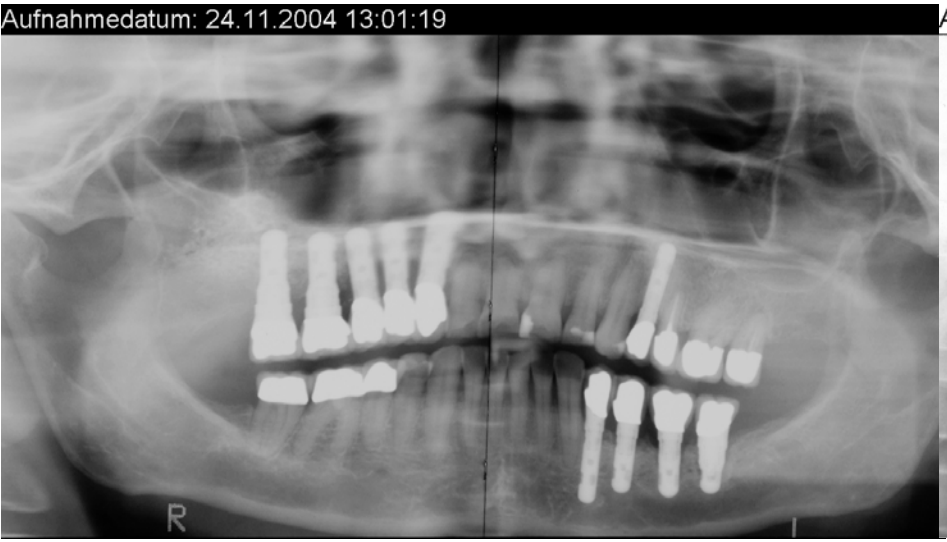
Zytgen Grad 0







SV * 50 w Implantatverluste bei Titanstimulation und Risiko-Genkonstellation



Jan. 2001 Implantationen 13-17
März 2001 Implantationen 34-37
Jan. 2006 Impl.-Verlust 14
Nov. 2007 Impl.-Verlust 13,15,17
Jan 2015 Impl.-Verlust 37
Mai 2016 Impl.-Verlust 16

03/2008
TiStim TNFa 147 pg/ml
LTT Titan unauffällig
Zytgen GRAD 2

PAR-Markerkeime verstärken Titanstiumulation

Pettersson M et al: Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1b release from lipopolysaccharide-primed macrophages. J Periodont Res 2016

Ti-Partikel stimulieren Inflammasome in Makrophagen und verursachen eine IL-1b –Ausschüttung. Der Effekt war bei LPS-exponierten (Aa,Pg,e.coli) Makrophagen verstärkt.

Ti-Ionen allein führen **nicht** zur Transkription der Inflammasome.

Die in periimplantären Geweben gefundenen Ti-Mengen waren ausreichend um die IL-1b-Ausschüttung in vitro zu stimulieren.

Biofilm triggert Ti-Implantatoberflächenkorrosion

Sridhar S. et al.: In Vitro Investigation of the Effect of Oral Bacteria in the Surface Oxidation of Dental Implants. Clin Impl Dent, 2015

„In this study, it was demonstrated that early-colonizing bacteria associated with peri-implantitis are able to create the ideal conditions to trigger corrosion of the surface of dental implants, which leads to dissolution of metal ions in the surrounding medium.“

Scarano A. et al: Bacterial Adhesion on Commercially Pure Titanium and Zirconium Oxide Disks: An In Vitro Human Study. J Periodontol 2004

Roehling St. et al.: In Vitro Biofilm Formation On Titanium And Zirconia Implant Surfaces. J Periodontol 2016

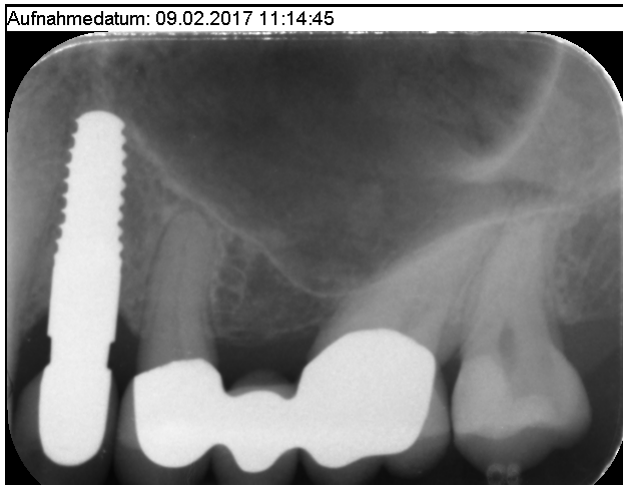
geringeres Kolonisationspotenzial auf Zirkon im Vergleich zum Titan

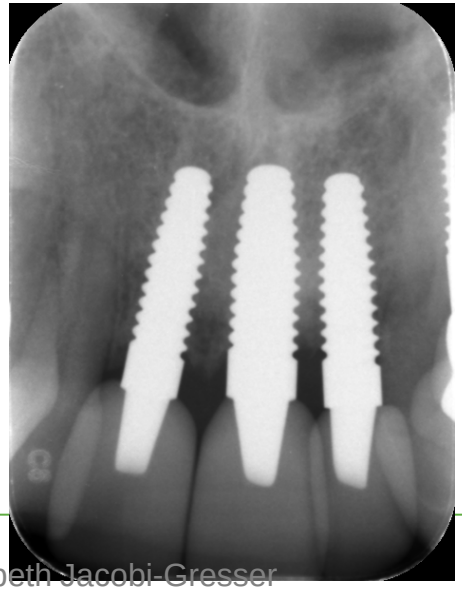
Periimplantitis/Titanimplantatverlust und assoziierte Risikofaktoren

- **Hyperreaktivität auf Titandioxidpartikel**
  Clin Orthop Relat Res 2001; 393:71
- **Polymorphismen in den IL-1-, IL-1RN- und TNF-A-Genen**
  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

White Sky (Bredent) & Zeramex T (Dental Point)

2007-2017 2012-2017





Fazit

Präimplantologisch genetische, mikrobiologische und immunologische Risikoevaluation

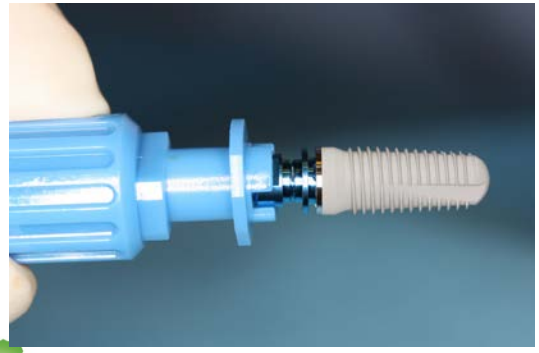
Erfassen und ggf. Elimination weiterer oraler/allgemeiner Entzündungstrigger

Wahl von geeignetem Implantatmaterial/-system

Beschränkung auf benötigte Implantatanzahl

Patientenadaptierte Nachsorge-/Kontrollintervalle

Metallreduzierte/metallfreie Implantatprothetik



Danke für Ihre Aufmerksamkeit