



## Titan-Unverträglichkeit

Titan zeichnet sich durch ein hervorragendes Korrosionsverhalten aus und hat dadurch eine im Vergleich zu anderen Metallen gute immunologische Verträglichkeit. Allerdings wissen sowohl Orthopäden als auch Zahnmediziner, dass bei einigen Patienten die Implantate unerwünschte Entzündungserscheinungen induzieren, die nicht selten zur fehlenden knöchernen Integration führen.

Bis heute sind die verantwortlichen Mechanismen der „Titan-Sensibilisierung“ nur teilweise bekannt. Wir wissen, dass echte zelluläre Typ IV-Sensibilisierungen, wie wir sie im LTT finden, nur die „Spitze des Eisberges“ darstellen. Selbst die seltenen positiven Reaktionen im LTT unterscheiden sich immunologisch eindeutig von denen klassischer Kontaktallergene wie Nickel, Palladium und Gold. Die Ursache ist, dass ionisches Titan im mittleren pH-Bereich unmittelbar nach Freisetzung oxidiert wird. Oxidierte Titanpartikel sind im Gegensatz zu Metallionen nicht in der Lage, über die Modifikation von Proteinen zum Allergen zu werden.

Unsere Erfahrung, dass die LTT-Testung auf natives Implantatmaterial (Titan-Werkstoffprobe) deutlich reproduzierbarere Ergebnisse liefert, ist wahrscheinlich auf den Gehalt anderer Metalle wie Nickel, Aluminium oder Vanadium zurückzuführen. Im LTT müssen diese Metalle deshalb immer mitgetestet werden (siehe Inhalte des Profils LTT-Titan 2 Seiten weiter).

Die häufigere Ursache der „individuellen Unverträglichkeit von Titan“ ist die überschießende proinflammatorische Reaktivität der Immunzellen, die bei den betroffenen Patienten nach Kontakt mit Titanpartikeln auftritt. Diese beruht nicht auf der Anwesenheit Titan-spezifischer Lymphozyten (daher LTT- und Hauttest- negative Ergebnisse) sondern auf einer erhöhten Entzündungsbereitschaft unspezifischer Immunzellen (Gewebemakrophagen, Monozyten) nach Kontakt mit partikulärem Debris (Titanpartikel). Es ist bekannt, dass derartige Partikel (Durchmesser 1-10 µm) immer in die Umgebung von Implantaten abgegeben werden und nach Aufnahme durch Gewebemakrophagen bei entsprechender hyperinflammatorischer Disposition eine Entzündung verursachen können.

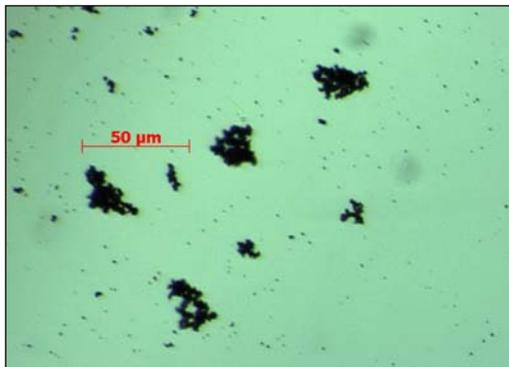


Abb.1: Im Zellkulturmedium bilden sich nach wenigen Minuten komplexe Titanoxidpartikel.

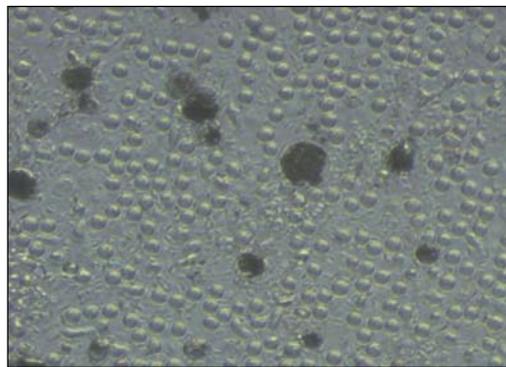


Abb.2: Nach Zugabe der Patientenzellen haben die Makrophagen schon nach 2h alle Titanpartikel aufgenommen (phagozytiert).

### Der Titanstimulationstest erfasst die Zytokinreaktion der Gewebemakrophagen nach Kontakt mit Titanoxid.

Der Titan-Stimulationstest wurde für diese Fragestellung entwickelt und validiert (Dörner T, von Baehr V et al. Implant-related inflammatory arthritis. Nature Clin Pract Rheumatol. 2006;2:53-56). 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 der beiden proentzündlichen Schlüsselzytokine  $TNF\alpha$  und/oder  $IL1\beta$ . Bei Patienten mit positiven Befunden ist eine verzögerte oder gestörte Einheilung von Titanimplantaten dadurch zu erklären, dass auch die Makrophagen im Implantationsgebiet auf frei werdende Titanpartikel hyperaktiv reagieren und primär eine lokale, später auch eine systemische Entzündung induzieren.

**Die Titan-Unverträglichkeit ist zumeist keine Allergie.**

**Die klassische Titanunverträglichkeit ist keine Allergie sondern Folge einer gesteigerten Entzündung.**

**Titanpartikel werden von Makrophagen phagozytiert und lösen eine Entzündung aus.**

**Die Diagnostik der Titanunverträglichkeit erfolgt mit dem Titanstimulationstest.**

Ärztlicher Befundbericht			
Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum
[Redacted]		2534877	[Redacted]
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin Nicolaistraße 22, 12247 Berlin Tel. (030) 77001-220, Fax. (030) 77001-236			
Eingang	16.04.08	Ausgang	17.04.08
Titan-Stimulationstest			
			Normalwert
TNF-alpha nach Titanstimulation	354	pg/ml	< 20
IL1-beta nach Titanstimulation	219	pg/ml	< 15
Befund: Nachweis einer deutlichen Induktion der Entzündungszytokine TNF-alpha und auch IL-1-beta nach Stimulation der Patientenblutzellen mit Titanoxidpartikeln. Dieser Befund spricht für eine individuell erhöhte Entzündungsantwort des Patienten auf Titan.			

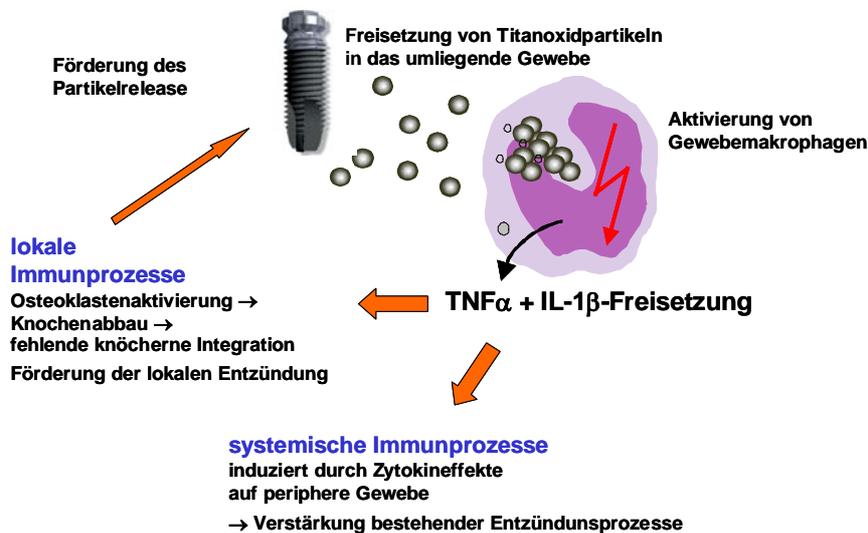
## Musterbefund

Diese Testung erfolgte präventiv, d.h. im Vorfeld einer geplanten Implantation. Eine Prädisposition für eine gesteigerte Entzündung im Falle des Kontaktes mit Titanoxidpartikeln wurde eindeutig nachgewiesen.

### Was bedeutet ein positives Ergebnis?

Ein positives Ergebnis im Titanstimulationstest kennzeichnet das Vorliegen einer Prädisposition für eine aseptische Implantitis, welche mit einem primären oder sekundären Implantatverlust verbunden sein kann. Es ist nicht gleichzusetzen mit einer Allergie, bei der die Allergenexposition immer zu meiden ist. Einige Autoren gehen davon aus, dass bei einem positiven Titanstimulationstest die Gefahr eines Implantatverlustes ungefähr der Gefahr entspricht, einen Implantatverlust durch starkes Rauchen zu erleiden. Ein positiver Titanstimulationstest stellt also für sich allein keine absolute Kontraindikation für ein Titanimplantat dar. Es sollten aber in diesem Falle Alternativen kritisch geprüft und prophylaktische Massnahmen intensiviert werden (Prophylaxe, Einbringung schonend und nicht in präentzündete Knochenareale, antientzündliche Massnahmen, Raucherentwöhnung, Vermeidung jeglicher Immunstimulation bis 3 Wochen nach Implantation).

Ein positives Ergebnis kann eine Titanunverträglichkeit bedeuten.



Titanpartikel induziert lokale und systemische Immunprozesse.

### Ist die Titanempfindlichkeit genetisch bedingt?

Vieles deutet darauf hin. Untersuchungen haben gezeigt, dass dieser Test eine enge Korrelation zur genetisch bedingten Entzündungsneigung zeigt (IL1/TNF $\alpha$ -Gentest, siehe Seite 42). So haben Patienten mit Entzündungsgrad 3 und 4 in ca. 80 % der Fälle einen positiven Titanstimulationstest und sind per se als Risikopatienten anzusehen. Ein Entzündungsgrad 0 oder 1 geht dagegen nur in ca. 5% der Fälle mit einem positiven Titanstimulationstest einher. Der enge Zusammenhang bestätigt, dass diese beiden Schlüsselzytokine kausal an der Titan-induzierten Entzündungsreaktion beteiligt sind. Die Tatsache, dass keine 100 %ige Übereinstimmung besteht, macht aber deutlich, dass zusätzlich weitere bisher unbekannte Faktoren kausal von Bedeutung sind. Zur Bestimmung der individuellen genetischen Entzündungsneigung siehe Seite 43.

Der Titanstimulationstest korreliert zum Grad der Entzündungsneigung.



## Was ist bei Patienten mit positivem Titanstimulationstest zu beachten?

1. Bei Patienten mit bestehender Risikokonstellation sollten Alternativen zum Titan erwogen werden (Zirkondioxid-Implantate, herausnehmbarer Zahnersatz).
2. Sollte sich trotz einer bestehenden Risikokonstellation doch für Titan entschieden werden, können folgende Faustregeln berücksichtigt werden:
  - zweimalige Prophylaxe vor Implantation
  - Prophylaxeintervalle nach Implantation eng setzen
  - keine Verwendung von Parodontalsonden aus Titan
  - Implantation nichts ins präentzündete Knochenareal
  - „schonende“ Einbringung, Verwendung niedriger Drehzahlen bei der Präparation
  - intensive Therapie bestehender lokaler Entzündungen („Herde“) vor und nach Implantation
  - entzündungshemmende Medikation während der Implantationsphase
  - Raucherentwöhnung
  - optimale Einstellung anderer prädisponierender Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
3. Bei diesen Patienten ist neben der Reizelimination immer eher eine antientzündliche, niemals aber eine immunstimulierende Therapie angezeigt.

**Alternativen berücksichtigen !**

**Diese Massnahmen sind auch angezeigt, wenn bereits implantiert wurde!**

### Benötigtes Probenmaterial:

10 ml Heparinblut. Die Heparinmonovetten aus dem LTT-Abnahmeset können verwendet werden. Gerne senden wir Ihnen auch einzelne Abnehmeröhrchen zu. Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24h muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden.



**10 ml Heparinblut**

### Abrechnung:

Die Untersuchung gehört nicht zum Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Die Kosten betragen für Selbstzahler 40,80 €. Für Privat versicherte Patienten betragen die Kosten 46,92 €. Privatkassen übernehmen bei gegebener Indikation die Kosten ohne Probleme.



**Die Abrechnung mit dem Patienten erfolgt durch das Labor.**

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

Typ IV-Sensibilisierungen auf Titan sind wie schon erwähnt ausgesprochen selten, was an der hohen Oxidationstendenz des Titans liegt. Somit steht der LTT in seiner Bedeutung eindeutig hinter dem Titanstimulationstest zurück. Allerdings sind in Einzelfällen Titansensibilisierungen beschrieben, weshalb vor allem bei präventiven Untersuchungen die parallele LTT-Testung erwogen werden sollte. 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 getestet werden.

**Ein ergänzender LTT erhöht die Sicherheit.**

Ärztlicher Befundbericht			
Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Berlin Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin Tel. (030) 77001-220, Fax. (030) 77001-236
	2596982		
Eingang	29.03.08	Ausgang	05.04.08
<b>Lymphozytentransformationstest Titan</b>			
Titan		SI	1,1
Nickel			7,4
Vanadium			1,1
Aluminium			1,0
Leerwert (Negativkontrolle)	957	Normalwert < 3000 cpm	
Anligenkontrolle	23691 cpm	24,8	
Mitogenkontrolle (PWM)	75144 cpm	78,5	
<p><b>Befund:</b> Im LTT kein Hinweis auf eine zelluläre Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV- Immunreaktion gegenüber Titan (Titanoxid). Allerdings liegt eine Sensibilisierung gegenüber Nickel vor. Es ist nicht auszuschließen, dass bei Nickel-sensibilisierten Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber Titanimplantaten auf einem Restgehalt an Nickel beruhen kann.</p>			

## Musterbefund LTT-Titan

Bei einem positiven Ergebnis auf Nickel sollten ausschließlich Implantate mit hohem Reinheitsgrad 4 verwendet werden.

### Benötigtes Probenmaterial

20 ml Heparin- und 5 ml Vollblut (LTT-Abnahmeset verwenden!). Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24h muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden.



**20 ml Heparin- und 5 ml Vollblut**

### Abrechnung:

LTT-Titan (Titan, Nickel, Vanadium, Aluminium)

Die Untersuchung gehört nicht zum Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Die Kosten betragen für Selbstzahler 89,75 €.

Für Privat versicherte Patienten betragen die Kosten 103,21 €.



**Die Abrechnung mit dem Patienten erfolgt durch das Labor.**

### Literatur

1. Sterner T, Schütze N, Saxler G, Jakob F, Rader CP. 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. 2004;49:340-4.
2. Minematsu H, Shin MJ, Celil Aydemir AB, Seo SW, Kim DW, Blaine TA, Macián F, Yang J, Young-In Lee F. Orthopedic implant particle-induced tumor necrosis factor-alpha production in macrophage-monocyte lineage cells is mediated by nuclear factor of activated T cells. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117:143-50.
3. Taki N, Tatro JM, Lowe R, Goldberg VM, Greenfield EM. Comparison of the roles of IL-1, IL-6, and TNFalpha in cell culture and murine models of aseptic loosening. Bone. 2007;40:1276-83.
4. Başaran G, Ozer T, Kaya FA, Kaplan A, Hamamci O. Interleukine-1beta and tumor necrosis factor-alpha levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment. Angle Orthod. 2006;76:830-6.
5. Vallés G, González-Melendi P, González-Carrasco JL, Saldaña L, Sánchez-Sabaté E, Munuera L, Vilaboa N. Differential inflammatory macrophage response to rutile and titanium particles. Biomaterials. 2006;27:5199-211.
6. Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. J Orthod. 2003;30:171-4.
7. Wataha JC, Lockwood PE, Marek M, Ghazi M. Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. J Biomed Mater Res. 1999;5:45:251-7.
8. de Silva BD, Doherty VR. Nickel allergy from orthodontic appliances. Contact Dermatitis. 2000 ;42:102-3.

