



Retrospektive Studie zur Evaluation immunologischer Laborparameter bei Patienten mit Implantatverlust

Dr.med.dent. E. Jacobi-Gresser,
Zahnärztin – Oralchirurgie, Mainz

Dr. rer. nat. K. Huesker / Dr. rer. nat. S. Schütt
Abteilung für Immunologie des Institutes für Medizinische Diagnostik, Berlin

Die Studie wurde initiiert von der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin
(DGUZ e.V.)

Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schuett S: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure – a retrospective study. International Journal of oral and maxillofacial surgery, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoms.2012.07.018>



Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; xxx: xxx–xxx
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.07.018>, available online at <http://www.sciencedirect.com>

International Journal of
*Oral &
Maxillofacial
Surgery*

Research Paper

Research and Emerging Technologies – Dental Implants

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

**E. Jacobi-Gresser^a, K. Huesker^b,
S. Schütt^b**

^aPractice of Oral Surgery and Implantology, Mainz, Germany; ^bDepartment of Immunology, Laboratory Center Berlin, Berlin, Germany

E. Jacobi-Gresser, K. Huesker, S. Schütt: Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; xxx: xxx–xxx. © 2012 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abstract. 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 β /TNF- α release assays and lymphocyte transformation tests during treatment. TNF- α and IL-1 β release on titanium stimulation were significantly higher among patients with implant loss (TNF- α : 256.89 pg/ml vs. 81.4 pg/ml; $p < 0.0001$; IL-1 β : 159.96 pg/ml vs. 54.01 pg/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 β /TNF- α 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: tumour necrosis factor-alpha; interleukin-1 β ; peri-implantitis; polymorphism; titanium; genetic susceptibility; implant failure.

Accepted for publication 26 July 2012

Studiendesign

Patienten

Gruppe 1: n = 41

Patienten mit Implantatverlust

Frühverluste n = 14 (34 %)

Spätverluste n = 27 (66 %)

Gruppe 2: n = 68

Patienten bei denen ein oder mehrere Implantate seit mindestens 5.2 Jahre ohne Auffälligkeiten eingeeilt sind

Analysen

A

Zytokinpolymorphismen

IL1A -889
IL1B +3953
IL1RN+2018
TNF α -308

B

Titanstimulationstest

IL-1 β stimuliert
TNF- α stimuliert



Analysen

A

Zytokinpolymorphismen Profil

GRAD 4

IL1A	-889:	Genotyp TT
IL1B	+3953:	Genotyp TT
IL1RA	+2018:	Genotyp TC
TNFa	-308:	Genotyp GA

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer erhöhten Produktion der entzündungsfördernden Zytokine TNFa und IL1 bei gleichzeitiger Erniedrigung des entzündungshemmenden IL1-Rezeptorantagonisten.



Analysen

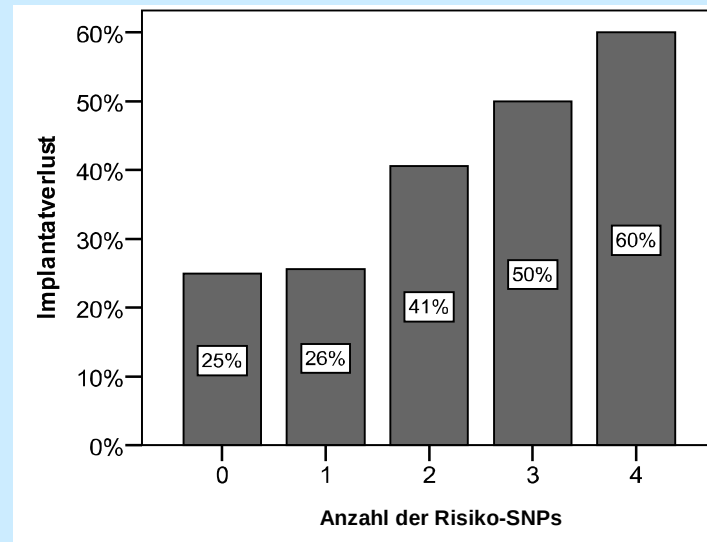
B

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.

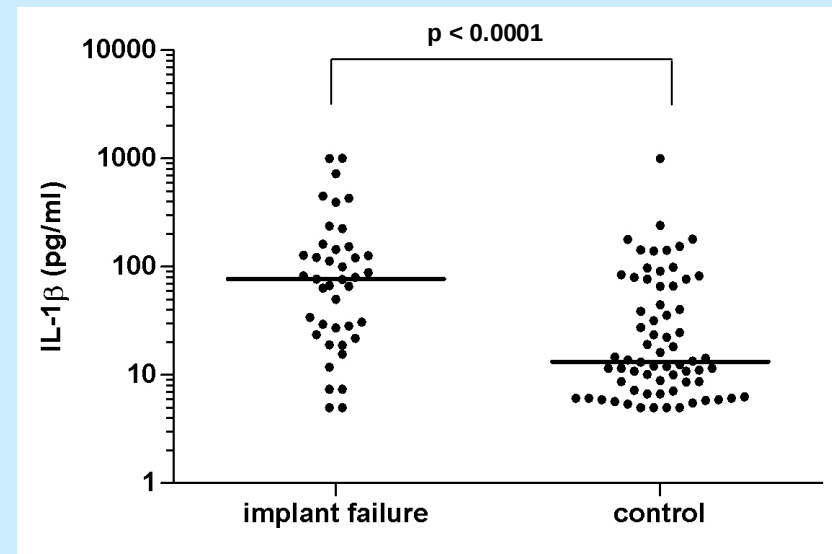
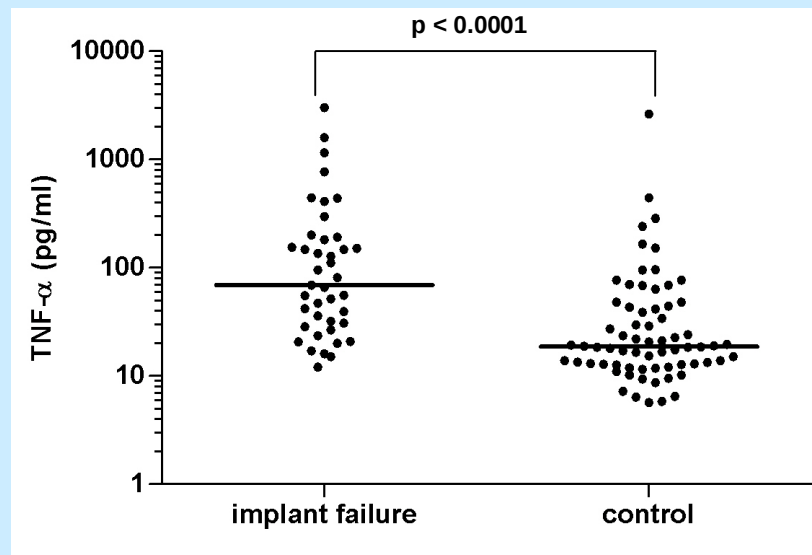
Die Anzahl an Risikoallelen hat einen signifikanten Einfluß auf den Implantatverlust ($p^* = 0.046$)



	Regressionkoeffizient	Odds-ratio
0 Risiko-SNP	0	1
1 Risiko-SNP	0.45	1.57
2 Risiko-SNP	0.9	2.46
3 Risiko-SNP	1.35	3.87
4 Risiko-SNP	1.8	6.01

Nach logistischer Regression bezüglich Geschlecht, Raucherstatus, Alter und Ergebnis des Titanstimulationstestes. $p^* < 0.05$

Sowohl die IL-1 β 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-1 β im Überstand)

negativ	14,6 %	64,7 %
positiv*	85,4 %	35,3 %

$p < 0,0001^*$

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

Statistische Regressionsanalyse

Um den Effekt von mehreren Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit eines Implantatverlustes zu untersuchen, wurde die logistische Regression verwendet. Dabei wird berechnet, ob eine Einflussgröße unabhängig von den anderen Einflussgrößen signifikant eine Auswirkung hat:

	p-value	Odds-ratio
Anzahl der Risiko-SNPs	0.046	1.57 – 6.01
positiver Titanstimulationstest (IL-1 β /TNF- α)	0.0001	12.01
Alter	0.72	0.99
Geschlecht	0.045	2.7
Rauchen	0.68	0.76

Die Anzahl an Risiko-SNPs und ein positiver Titanstimulationstest stellen jeweils **unabhängige und additive** Risikofaktoren für die Peri-implantitis und den vorzeitigen Implantatverlust dar.

FAZIT

Titanoxidpartikel können eine entzündliche Immunantwort induzieren deren Folge eine Periimplatitis sein kann.

In der vorliegenden Studie

- 1. geht die Anzahl der Risikopolymorphismen in den Zytokingenen mit einem bis zu **6fach erhöhten Risiko****
- 2. geht ein positives Ergebnis im Titanstimulationstest mit einem **12fach erhöhten Risiko****

für den vorzeitigen Implantatverlust einher.

Zusätzliche prospektive Studien unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Kombination von Risikofaktoren müssen folgen.