

Assoziation einer Immunisierung gegen PF4/ Heparin-Komplexe mit Parodontitis

Kocher T¹, Greinacher A²

¹Poliklinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Endodontologie Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald ²Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Hintergrund

Bis zu 5% aller mit Heparin behandelten Patienten entwickeln eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) mit einem hohen Risiko für thrombembolische Ereignisse. Im Serum der Patienten lassen sich Antikörper gegen PF4/ Heparin-Komplexe nachweisen. Die Antikörperbildung folgt nicht dem bislang bekannten Prinzip einer Immunisierung, d.h. es werden nicht zunächst Antikörper der Klasse IgM und danach der Klasse IgG gebildet. Es kommt zu einer polyklonalen Antikörperproduktion der Klassen IgG, IgA und IgM, wobei die Kombination der Immunglobulinklassen in allen Variationen auftritt. Dabei können auch Patienten, die noch nie mit Heparin behandelt wurden, bereits am Tag 5 HIT Antikörper der Klasse IgG bilden. Dies spricht dafür, dass das Antigen auch durch andere Substanzen als Heparin induziert werden kann. Wir haben gezeigt, dass Bakterien PF4 ladungsabhängig binden. Damit ist eine Expression des Antigens auf der Bakterienoberfläche eine mögliche Ursache einer Immunisierung.

Bei der Parodontitis kommt es zu engem Kontakt von Bakterien mit der Mikrozirkulation in der parodontalen Tasche. Gleichzeitig begünstigt die lokale Inflammation die Aktivierung von Thrombozyten und damit die Freisetzung von PF4. In einer Pilotstudie haben wir 20 parodontal erkrankte Patienten (3 Neuaufnahmen, 14 Recallpatienten) auf anti-PF4/Heparin Antikörper untersucht und haben in dieser Population bei allen parodontal unbehandelten Patienten und bei 20% der parodontal behandelten anti-PF4/Heparin Antikörper gefunden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass, die primäre Immunisierung bei der HIT durch die Bakterien-PF4 Komplexe bei Parodontitis erfolgen kann.

Zielstellung

Wir wollen untersuchen, ob eine Parodontitis Auslöser für die primäre Immunisierung gegen PF4/Heparin-Antikörper sein kann. Folgende Hypothese wird überprüft: Probanden, die Antikörper gegen PF4/Heparin aufweisen, sind stärker parodontal erkrankt als Probanden, die diese Antikörper nicht zeigen.

Methoden

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurden 937 Blutspender der Blutspende rekrutiert. Alle Probanden hatten zu diesem Zeitpunkt ein Mindestalter von 40 Jahren, ein gutes Allgemeinbefinden, bekamen im letzten viertel Jahr kein Heparin und hatten im halben Jahr zuvor keine Parodontalbehandlung. Das Serum der Blutspender soll mittels ELISA auf Heparin-induzierte Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgM untersucht werden. Die Kontrollgruppe wird aus den Probanden der 937 Blutspender rekrutiert, die keine HIT-Antikörper aufweisen. Sie werden entsprechend Alter (+/- 2 Jahre), Geschlecht, Schulbildung

(8., 10. und 12. Klasse oder mehr) und Rauchstatus (Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher) der Testgruppe gematcht. Ein- und Ausschlusskriterien sind somit identisch. Der Stichprobenumfang soll N=50-80 für die Fälle und die Kontrollen betragen. Bisher wurden je 40 Test- und Kontrollprobanden aus der Blutspende parodontal untersucht. Parodontale Parameter, die erhoben werden, sind: Plaque, Zahnstein, Bluten auf Sondieren, Sondierungstiefe, Attachmentverlust und Furkationsbefund im half-mouth-Design.

Ausblick

Sollte diese Assoziation Bestand haben, so müsste überprüft werden, ob durch eine Parodontalbehandlung der Titer an HIT Antikörpern sinkt und der Pathomechanismus näher aufgeklärt werden. Desweiteren besteht über SHIP die Möglichkeit bei bestätigter Assoziation in einem größeren Stichprobenumfang nach diesem Zusammenhang zu schauen und auch longitudinale Betrachtungsweisen aufzugreifen, wie kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse als mögliche Folge vorhandener Heparin-induzierter Antikörper.