




Immunadsorption bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM)

1 Einleitung



Kardiomyopathien lassen sich nach ihrem klinischen Phänotyp in dilatative, hypertrophische, restriktive, rechtsventrikuläre und nicht klassifizierbare Kardiomyopathien unterteilen.⁽¹⁾

Die **dilatative Kardiomyopathie (DCM)** ist eine der häufigsten Herzerkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch u. a. eine vorwiegend die linke Herzkammer betreffende Erweiterung mit Einschränkung der systolischen Funktion des Ventrikels. Ätiologie und Pathogenese der DCM sind heterogen. Die Prognose der Erkrankung ist schlecht und geht mit einer jährlichen Mortalität von 10 % einher.⁽¹⁾ Im Endstadium bleibt für die Patienten trotz maximaler und optimierter medikamentöser Therapie oftmals nur die Herztransplantation oder die Implantation einer mechanischen Pumpunterstützung.

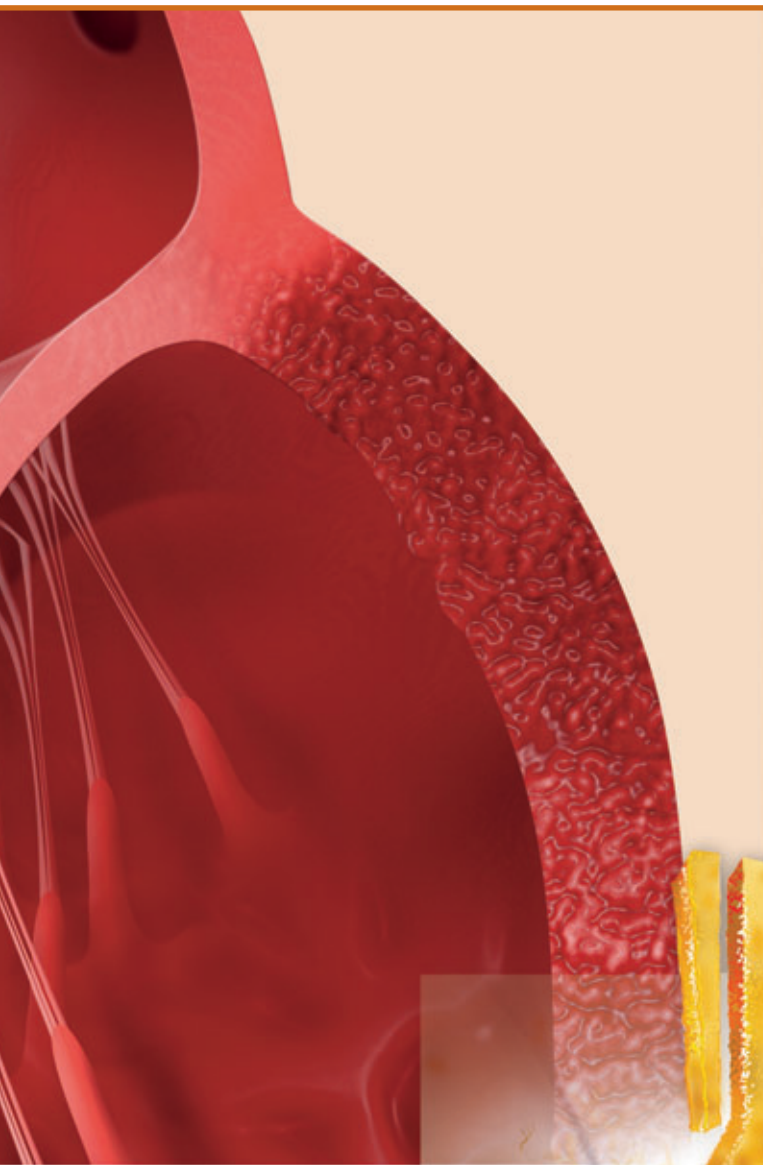
Als potenziell bedeutsame Faktoren für die Entwicklung einer DCM werden genetische Prädispositionen, virale Infektionen, mechanische Überlastung oder Intoxikationen diskutiert.⁽²⁾ In 20–30 % der Fälle wurde die DCM als idiopathisch beschrieben.⁽¹⁾ Bei dieser Form der DCM wird Autoimmunität als einer der zentralen Mechanismen in der Pathogenese diskutiert.⁽²⁾ Vermintliche Auslöser des Autoimmunprozesses könnten diverse kardiale Schädigungen sein, z. B. verursacht durch virale oder bakterielle Infektionen. Molekulare Mimikry zwischen viralen oder bakteriellen Proteinen und endogenen kardiotropen Molekülen könnte die herzspezifische Autoreaktivität und Produktion verschiedenster Autoantikörper triggern.⁽²⁾ Tatsächlich ließen sich bei DCM-Patienten gegen unterschiedliche kardiale Strukturen gerichtete Autoantikörper nachweisen.⁽³⁾ Insbesondere die gegen den β 1-adrenergen Rezeptor gerichteten Antikörper scheinen eine kausale Bedeutung in der Pathogenese der idiopathischen DCM zu haben.⁽⁴⁾ Unabhängig von den Spezifitäten der Autoantikörper wird innerhalb der IgG-Klasse eine wichtige pathomechanistische Rolle für Antikörper der IgG3-Subklasse diskutiert.⁽⁵⁾

Für eine pathologische Rolle von Autoantikörpern spricht zudem die schrittweise Verbesserung der Herzfunktion vieler Patienten nach Immunadsorption^(2, 5–10) und begleitender medikamentöser Therapie.

2 Immunadsorption zur Therapie der DCM

Bei der Immunadsorption handelt es sich um extrakorporale Therapieverfahren, die zur Entfernung von Antikörpern bzw. Autoantikörpern aus dem Patientenplasma eingesetzt werden. Autoantikörper sind vielfach im Krankheitsgeschehen immunologischer Erkrankungen bedeutsam. In der Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen oder antikörpervermittelter Transplantatabstoßungen wird daher die Immunadsorption als therapeutische Maßnahme eingesetzt.^(11, 12)

Die bei der Immunadsorption verwendeten Adsorbersysteme können sich u. a. in ihren Liganden und weiteren Eigenschaften unterscheiden. Als IgG-bindendes System enthält so z. B. der **Immunosorba**[®]-Adsorber Staphylokokken-Protein A als Ligand, während der **Globaffin**[®]-Adsorber auf vollsynthetischen Peptidliganden basiert. Im Gegensatz dazu werden z. B. in bestimmten anderen Adsorbentien Antihuman-Ig-Antikörper aus dem Schaf als Liganden verwendet.



3 Verbesserung klinischer Parameter bei DCM-Patienten nach Immunadsorption

In verschiedenen Studien konnten hämodynamische Verbesserungen von DCM-Patienten nach Immunadsorption beobachtet werden.^(2, 5, 8, 9)

Z. B. führten Immunosorba[®]-Immunadsorptionsbehandlungen von DCM-Patienten mit begleitender medikamentöser Therapie zu deutlichen kardialen Besserungen der Patienten.⁽⁵⁾

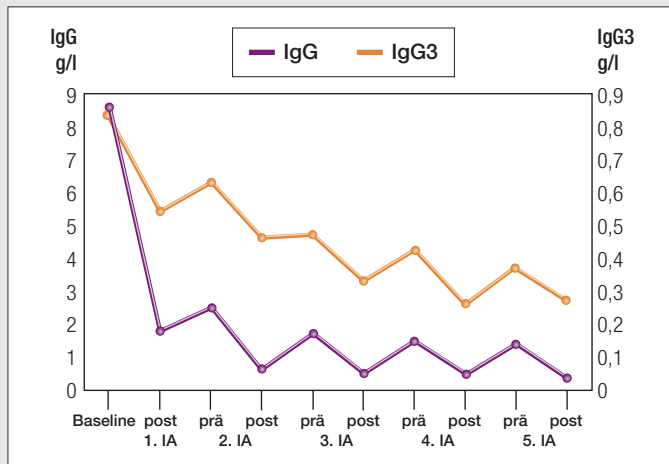
Klinische Verbesserungen von DCM-Patienten drei Monate nach Beginn der Immunosorba[®]-Behandlungen unter Einsatz eines „IgG3-verbesserten“ Behandlungsregimes[#]:

Patienten (n = 9):

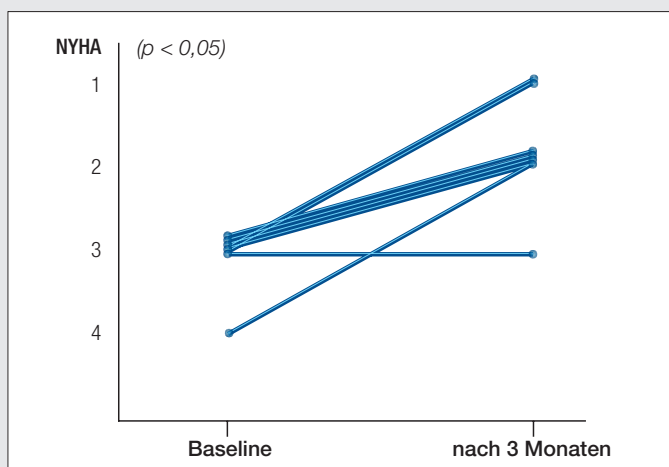
Alter: $56,1 \pm 4$ Jahre; Krankheitsdauer: 5 ± 1 Jahr; Schweregrad gemäß NYHA-Klassifizierung: III-IV (III: 7 Patienten/IV: 2 Patienten); LVEF: $24,3 \pm 2\%$; CI: $2,2 \pm 0,11 \text{ min}^{-1} \text{ m}^{-2}$

Bei allen Patienten wurde im Zuge einer Endomyokardbiopsie eine akute Myokarditis ausgeschlossen.

Patienten mit koronaren Herzerkrankungen und Patienten, die an aktiven Infektionskrankheiten, Krebs, chronischem Alkoholismus oder einer Herzinsuffizienz mit unbekannter Ursache litten, wurden von der IA-Behandlung ausgeschlossen.



Reduktion der IgG-/IgG3-Spiegel im Verlauf eines Immunosorba[®]-Behandlungsblocks (fünf Immunadsorptionssitzungen) am Beispiel eines Patienten



Klinische Ergebnisse:

- signifikanter **Anstieg** des CI von $2,2 \pm 0,1$ auf $3,0 \pm 0,21 \text{ min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ ($p < 0,01$)
- signifikanter **Anstieg** der LVEF von $24,3 \pm 2\%$ auf $34,7 \pm 4\%$ ($p < 0,01$)
- signifikante **Verbesserung** bei der NYHA-Klassifizierung

Die Patienten erhielten vier IA-Behandlungsblöcke, die jeweils an 4–5 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wurden, sowie polyklonale Immunglobuline nach Abschluss jedes IA-Blocks zur Wiederherstellung der Immunglobulinspiegel; zur Verbesserung der IgG3-Elimination wurde u. a. das Adsorberplasmabeladungsvolumen reduziert.

(Abb. modifiziert nach 5)

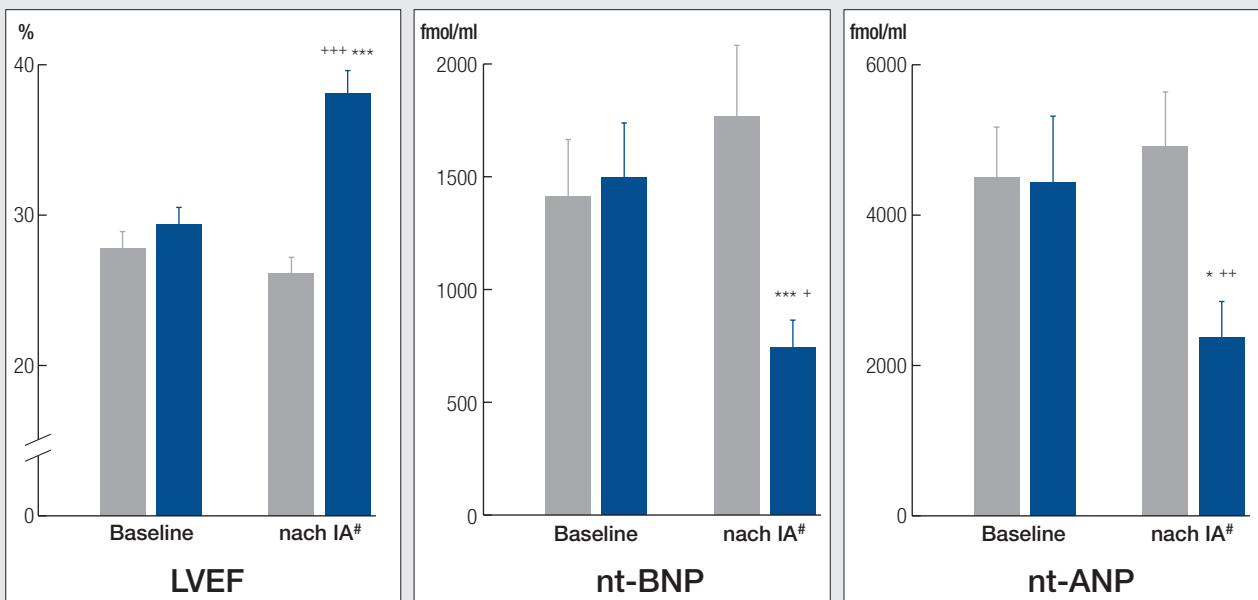
Abkürzungen: NYHA = New York Heart Association; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CI = Herzindex; IA = Immunadsorption

In einer „Case-Control-Studie“ mit Immunosorba® wurde der Einfluss der Immunadsorption auf neurohumorale Faktoren untersucht. Bei den untersuchten Faktoren handelte es sich um „nt-pro brain natriuretic peptide (nt-BNP)“ und „nt-atrial natriuretic peptide (nt-ANP)“. Die Hormone BNP und ANP sind erhöht bei linksventrikulärer Dysfunktion und werden als Marker für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz diskutiert.⁽⁹⁾

Es zeigt sich, dass die Verbesserung der linksventrikulären Funktion während der Immunadsorption mit einer Reduktion der nt-BNP- und nt-ANP-Plasmaspiegel von DCM-Patienten einhergeht. In der Kontrollgruppe, die sich in der Medikation nicht signifikant von der Immunadsorptionsgruppe unterschied, war im Gegensatz dazu ein vergleichbarer Effekt nicht vorhanden.⁽⁹⁾

Reduktion der nt-BNP- und nt-ANP-Plasmaspiegel von DCM-Patienten nach Immunadsorption mit Immunosorba®:

■ Kontrollgruppe (n = 15) ■ Immunadsorptionsgruppe (n = 15)



Veränderungen in der LVEF und den nt-BNP-/nt-ANP-Plasmaspiegeln von DCM-Patienten nach Immunadsorption

Die Patienten der Immunadsorptionsgruppe erhielten vier Behandlungsblöcke, die jeweils an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wurden, sowie polyklonale Immunglobuline nach Abschluss jedes Blocks zur Wiederherstellung der Immunglobulinspiegel.

+ P < 0,05; ++ P < 0,01; +++ P < 0,001, signifikanter Unterschied zum Wert der Kontrollgruppe,

* P < 0,05; *** P < 0,001, signifikanter Unterschied zum Baseline-Wert.

(Abb. modifiziert nach 9)

Abkürzungen: IA = Immunadsorption; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; nt-ANP = nt-atrial natriuretic peptide; nt-BNP = nt-pro brain natriuretic peptide

Neben den zuvor dargestellten Erfolgen konnte in einer Studie (acht Patienten mit idiopathischer DCM) zur β 1-Rezeptorantikörper-spezifischen Immunadsorption die Aktivität der β 1-Autoantikörper durch fünf Immunadsorptionen von 5,0 auf 1,2 LU (Laboratory-Units) abgesenkt werden. Die β 1-Autoantikörperwerte lagen ein Jahr nach der spezifischen Immunadsorptionsbehandlung

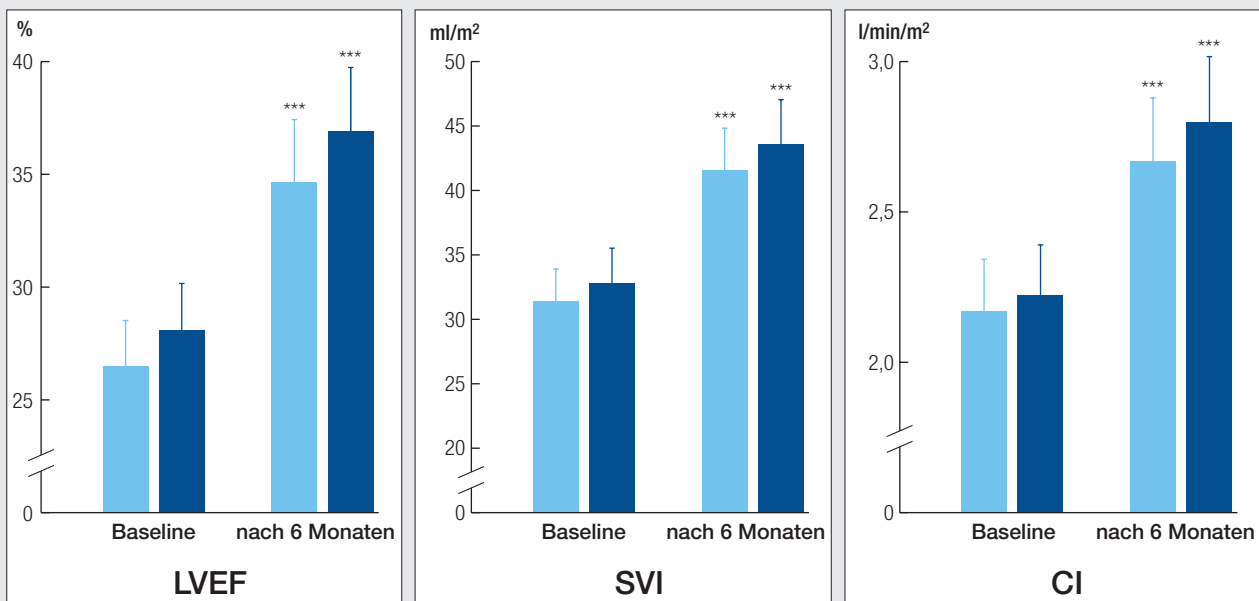
bei 0,6 LU. Im gleichen Zeitraum wurde zudem ein Anstieg der LVEF von 28,5 (\pm 6,1) % auf 36,6 (\pm 10,7) % beobachtet.⁽¹⁰⁾ In einer weiteren Arbeit wurde zusammen mit der Verbesserung der LVEF eine Absenkung von Markern des oxidativen Stresses beobachtet.⁽⁷⁾

DCM-Patienten wurden in einzelnen Studien teilweise unterschiedlich häufig immunadsorbiert. Die Effekte zweier Immunadsorptionsschemata wurden daher in einer randomisierten Studie verglichen. Es zeigte sich, dass die in einem Immunadsorptionsblock behandelten Patienten (n = 11) vergleichbare LVEF-Verbesserungen aufwiesen wie die in vier Immunadsorptionsblöcken behandelte Gruppe (n = 11).

In beiden Gruppen umfasste ein Behandlungsblock jeweils 5 Immunadsorptionen an aufeinanderfolgenden Tagen. Drei- und Sechsmonatsdaten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der LVEF und der gemessenen hämodynamischen Parameter.⁽⁸⁾

Vergleichbare klinische Verbesserungen bei unterschiedlichen Immunosorba®-Behandlungsschemen#:

■ ein IA-Behandlungsblock (n = 11) ■ vier IA-Behandlungsblöcke (n = 11)



Veränderungen der LVEF, des SVI und des CI von DCM-Patienten nach Immunadsorption in Abhängigkeit vom Behandlungsschemas

In beiden Gruppen umfasste ein IA-Behandlungsblock jeweils 5 Immunadsorptionen an aufeinanderfolgenden Tagen; die wiederholten IA-Behandlungsblöcke wurden in monatlichen Abständen durchgeführt; die Gabe von polyklonalen Immunglobulinen erfolgte nach Abschluss jedes Blocks zur Wiederherstellung der Immunglobulinspiegel.

*** P < 0,001, signifikanter Unterschied zum Baseline-Wert.

(Abb. modifiziert nach 8)

Abkürzungen: CI = Herzindex; IA = Immunadsorption; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVI = Schlagvolumenindex

4 Positive Langzeiteffekte der Immunadsorption bei DCM-Patienten

Andere Studien, in denen Langzeitdaten zur Immunadsorption bei DCM-Patienten erhoben wurden, konnten eine signifikante Senkung in der Hospitalisierung und Morbidität der behandelten Patienten zeigen.^(6, 13)

Reduktion der Hospitalisierungstage

Die retrospektive Analyse von immunadsorbierten DCM-Patienten im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten brachte deutliche Unterschiede in den Hospitalisierungstagen beider Gruppen zutage.⁽⁶⁾ Während die Hospitalisierungstage wegen Dekompensation der Herzinsuffizienz vor der Immunadsorption im Mittel bei 17,2 Tagen/Jahr lagen, konnten sie nach Immunadsorption im Mittel auf 4,3 Tage/Jahr signifikant ($p < 0,01$) reduziert werden. In der Kontrollgruppe lag der Wert bei 17,1 Tagen/Jahr. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach Immunadsorption betrug in dieser Studie drei Jahre.

Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten

In einer prospektiven, fallkontrollierten Studie wurden die 5-Jahres-Überlebensraten von immunadsorbierten DCM-Patienten ($n = 17$) mit einer Kontrollgruppe ($n = 17$) verglichen.⁽¹³⁾ Die Überlebensrate der DCM-Patienten in der Immunadsorptionsgruppe war deutlich besser und lag nach fünf Jahren bei 82 % verglichen mit 41 % in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier-Analyse waren hochsignifikant („log rank test“; $p = 0,0071$).

Literatur

- (1) Maisch B, Funker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S; **Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis**. *Internist* 2002; 43: 45-65
- (2) Mobini R, Maschke H, Waagstein F; **New insights into pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy**. *Autoimmun Rev* 2004; 3(4): 277-84
- (3) Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ; **Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance**. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 411-7
- (4) Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ; **Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy**. *J Clin Invest* 2004; 113(10): 1419-29
- (5) Staudt A, Dörr M, Staudt Y, Böhm M, Probst M, Empen K, Plötz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB; **Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption**. *Am Heart J* 2005; 150(4): 729-36
- (6) Knebel F, Böhm M, Staudt A, Borges AC, Tepper M, Jochmann N, Wernicke KD, Felix S, Baumann G; **Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy**. *Int J Cardiol* 2004; 97(3): 517-20
- (7) Schimke I, Müller J, Dandel M, Gremmels HD, Bayer W, Wallukat B, Wallukat G, Hetzer R; **Reduced oxidative stress in parallel to improved cardiac performance one year after selective removal of anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data of a preliminary study**. *J Clin Apher* 2005; 20(3): 137-42
- (8) Staudt A, Hummel A, Ruppert J, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Krieg T, Staudt Y, Felix SB; **Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study**. *Am Heart J* 2006; 152(4): 712.e1-6
- (9) Staudt A, Staudt Y, Hummel A, Empen K, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Kuhl U, Noutsias M, Russ D, Felix SB; **Effects of immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy**. *Ther Apher Dial* 2006; 10(1): 42-8
- (10) Wallukat G, Müller J, Hetzer R; **Specific removal of beta 1-adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy**. *N Engl J Med* 2002; 347(22): 1806
- (11) Samuelsson G; **Extracorporeal immunoadsorption with protein A: technical aspects and clinical results**. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1): 49-52
- (12) Rönspack W, Brinckmann R, Egner R, Gebauer F, Winkler D, Jekow P, Wallukat G, Müller J, Kunze R; **Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption**. *Ther Apher Dial* 2003; 7(1): 91-7
- (13) Hessel FP, Wegner C, Müller J, Glaveris C, Wasem J; **Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy**. *Eur J Health Econ* 2004; 5(1): 58-63



Fresenius Medical Care

Deutschland: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191
Firmensitz: Else-Kröner-Straße 1 · 61352 Bad Homburg v. d. H.

Österreich: Fresenius Medical Care Austria GmbH · Lundenburgergasse 5 · 1210 Wien · Telefon: +43 (0) 1-2923501 · Fax: +43 (0) 1-292350185 · E-mail: fmc.austria@fmc-ag.com

Schweiz: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Spichermatt 30 · 6370 Stans · Telefon: +41 (0) 41-6195050 · Fax: +41 (0) 41-6195080 · E-mail: info.ch@fmc-ag.com

www.fmc-ag.com