

Immunadsorption als Therapieverfahren der dilatativen Kardiomyopathie

Abb. 1:

Damit die Immunadsorption ununterbrochen durchgeführt werden kann, wird das aus dem Patientenblut gewonnene Plasma, das die Antikörper enthält, alternierend in eine von zwei Immunadsorptions-säulen geleitet. Die linke Säule (Säule A) wird mit Patientenplasma beladen und adsorbiert (bindet) die Antikörper. Gleichzeitig wird die rechte Säule (Säule B) regeneriert: Eine Spüllösung entfernt die Antikörper aus der Säule. Anschließend kann die Säule wieder für einen neuen Beladungszyklus verwendet werden und die linke Säule wird wieder gereinigt.

Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Bernhard P. ist 34 Jahre alt und hat vor vier Monaten einen schweren grippalen Infekt durchgemacht, von dem er sich nicht mehr richtig erholt hatte. Wenn er sich körperlich anstrengt, kommt er leicht außer Atem. Die Luftnot verschlechtert sich von Woche zu Woche. Der Hausarzt überweist ihn zum Kardiologen, der eine verringerte Pumpleistung des Herzens feststellt und ihn daraufhin zur weiteren Abklärung stationär in eine kardiologische Klinik einweist. Dort wird eine Herzmuskelerkrankung, die dilatative Kardiomyopathie (DCM) diagnostiziert.

Trotz Erfolge der medikamentösen Therapie der DCM ist ihre Prognose auch heute noch ernst. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz kann den betroffenen Patienten oftmals als einzige Therapieoption lediglich die Herztransplantation angeboten werden. Insofern sind alternative Therapiestrategien zur Behandlung der DCM von besonderem Interesse. Eine davon ist die Immunadsorption. Seit Jahren werden in der Kardiologie der Universitätsmedizin Greifswald Patienten im Rahmen einer größeren multizentrischen Studie mit dieser Methode behandelt.

Die DCM ist eine Herzmuskelerkrankung, die sich in einer wachsenden Größenzunahme beider Herzkammern und in einer kontinuierlichen Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion manifestiert. Nach der koronaren Herzkrankheit ist die DCM die häufigste Ursache der terminalen Herzinsuffizienz. Neuere Daten lassen eine hohe Prävalenz der DCM vermuten: Bei ca. 10 - 20% der Patienten, die wegen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion der linken Herzkammer in Therapiestudien eingeschlossen wurden, kann eine DCM als Ursache der Herzmuskelschwäche festgestellt werden.

Störungen des zellulären und humoralen Immunsystems bei dilatativer Kardiomyopathie

Die Ätiologie der DCM bleibt in vielen Fällen nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit, einer hypertensiven Herzkrankheit, eines Herzklappenfehlers und eines chronischen übermäßigen Alkoholkonsums ungeklärt. Nach neueren Literaturan-

gaben werden ungefähr 30% der Fälle einer DCM durch genetische Faktoren, z. B. Mutationen und Polymorphismen in Genen für Struktur- und Membranproteine des Herzmuskels verursacht. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten wird jedoch angenommen, dass sich die Herzmuskelschwäche auf dem Boden eines Virusinfektes entwickelt. Kardiogene Viren (Viren, die den Herzmuskel befallen) nisten sich im Herzmuskel ein und induzieren dort eine akute Myokarditis (Herzmuskelentzündung). Meist gelingt es dem Immunsystem, die schädlichen Viren zu beseitigen und die Myokarditis heilt aus. In einigen Fällen werden die Viren jedoch nicht vollständig entfernt und die Myokarditis schwellt weiter fort, oder aber die Myokarditis dauert an trotz erfolgreicher Viruselimination. Im weiteren Verlauf chronifiziert dann die Myokarditis mit der Folge einer progredienten Schädigung des Myokardgewebes, die sich im Endstadium als DCM manifestiert. Hier wird angenommen, dass der initiale Virusinfekt eine Fehlregulation des Immunsystems verursacht. Neueren Befunden zufolge spielen Störungen des zellulären Immunsystems bei der Pathogenese der DCM eine entscheidende Rolle. Immunhistologische Untersuchungen (feingewebliche Untersuchungen) von Myokardbiopsien (Herzmuskelproben) haben gezeigt, dass in vielen Fällen einer DCM eine Inflammation (Entzündung) des Myokardgewebes (Herzmuskelgewebe) vorliegt. Im Myokardgewebe von Patienten mit DCM kann häufig immunhistologisch eine lympho- und monozytäre Inflammation (Entzündung mit Lymphozyten und Monozyten [Untergruppe weißer Blutzellen]) nachgewiesen werden. Diesen Befunden zufolge ist nicht nur bei



Prof. Dr. med. Stephan Felix



einer chronischen Myokarditis, sondern auch bei einer DCM der Immunprozess noch aktiv. Es ist daher anzunehmen, dass sich die DCM auf dem Boden einer chronischen Myokarditis entwickelt hat und folglich die Myokarditis und die DCM unterschiedliche Stadien der gleichen Grunderkrankung darstellen: Die DCM ist das Endstadium der chronischen Myokarditis. Konsequenterweise wurde bei der Klassifikation der Kardiomyopathien der Begriff „inflammatorische Kardiomyopathie“ eingeführt, der das Krankheitsbild in seiner Kausalität besser beschreibt.

Auch das humorale Immunsystem spielt bei der Entstehung einer DCM eine Rolle. Das humorale Immunsystem ist für die Produktion von Antikörpern (Eiweißstoffe) zuständig. Diese Antikörper werden von Plasmazellen (spezialisierte weiße Blutzellen) gebildet. Die Antikörper binden sich an fremde Antigene (z. B. Oberflächenstrukturen von Viren und Bakterien) und unterstützen dadurch die Infektionsabwehr.

Bei Patienten mit Myokarditis und DCM werden in vielen Fällen auch Störungen des humoralen Im-

munsystems mit Bildung kardialer Autoantikörper diagnostiziert. Die Antikörper binden nicht an fremde Antigene, sondern an körpereigene Antigene (in diesem Falle Eiweißstrukturen des Herzens). Es handelt sich hierbei um Antikörper gegen unterschiedliche kardiale Zielstrukturen. Die funktionelle Bedeutung dieser kardialen Autoantikörper bei der DCM ist noch nicht eindeutig geklärt. Nach Myokardnekrosen können auch sog. Abräumantikörper gebildet werden, die gegen Proteinstrukturen abgestorbener Kardiomyozyten gerichtet sind. Folglich könnten kardiale Antikörper auch als ein Epiphänomen angesehen werden. Andererseits könnte kardialen Antikörpern auch eine kausale Rolle bei der Pathogenese dieser Myokarderkrankung zukommen. Bei Patienten mit chronischer Myokarditis und DCM besteht eine Assoziation zwischen der Prävalenz von Autoantikörpern gegen kardiale Strukturen und einer Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion. Auch tierexperimentelle Befunde haben gezeigt, dass kardiale Antikörper eine Herzschädigung verursachen: Eine Immunisierung von Nagetieren gegen Eiweißstoffe der Zellmembran von Herzmuskelzellen induziert morphologische Veränderungen im Myokardgewebe, die einer DCM gleichen.

In der Zusammenschau der vorliegenden klinischen und experimentellen Befunde ist zu vermuten, dass in vielen Fällen einer DCM die Myokardschädigung Folge einer Autoimmunantwort ist, die



Prof. Felix während der Visite.
Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

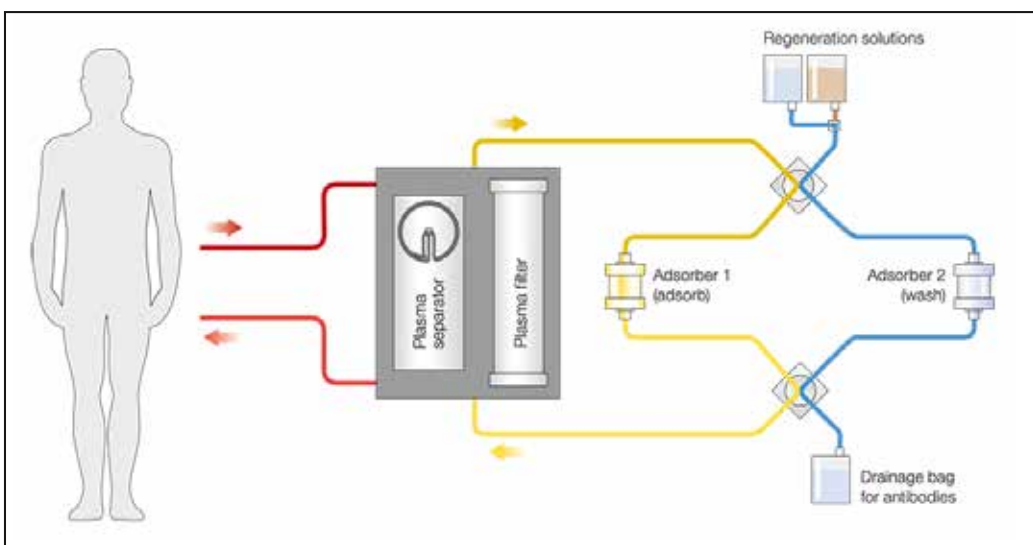
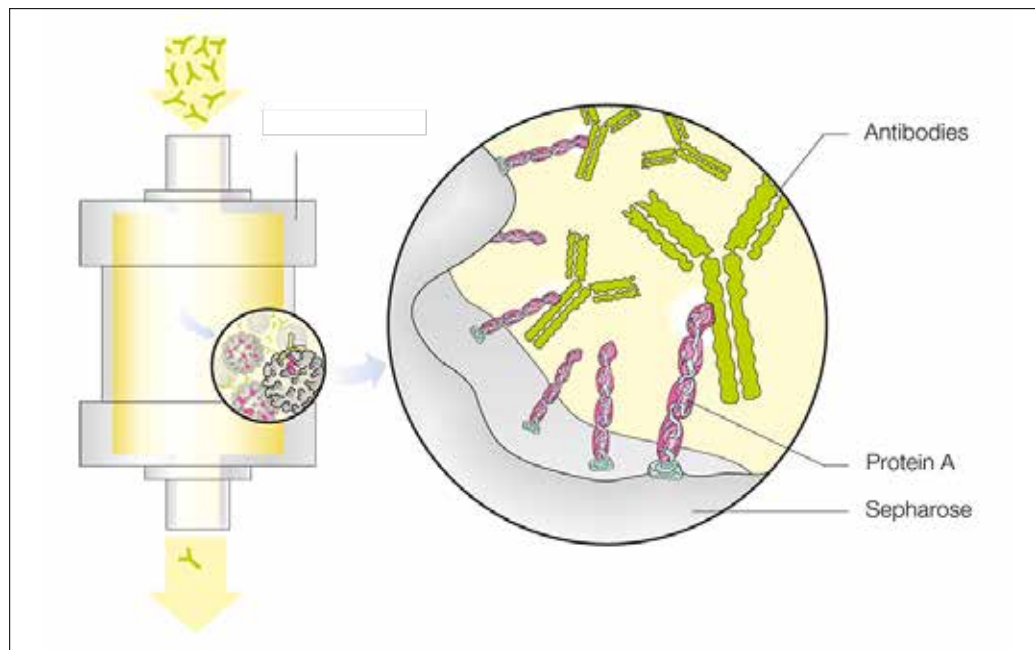


Abb. 2: Schematische Darstellung der Immunadsorption. Plasma wird mit einer Maschine vom Patientenblut getrennt und dann zur Entfernung von Antikörpern in eine Immunadsorptionssäule geleitet. Die Säule enthält spezielle Moleküle (z. B. Protein A), die die Antikörper selektiv binden und aus dem Plasma entfernen. Das so behandelte Plasma wird wieder in eine Vene des Patienten zurückinfundiert.

Abb. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer Immunadsorptions-säule, die mit Protein A gefüllt ist, das selektiv Antikörper aus dem Plasma bindet und dadurch entfernt.



sich in einer myokardialen Inflammation und in einer Produktion kardialer Autoantikörper manifestiert.

Die Immunadsorption als ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie

Zirkulierende Antikörper können mit einer Immunadsorptionstherapie, einer Art Blutwäsche, aus dem Serum von Patienten mit Autoimmunerkrankungen entfernt werden. Hierfür nutzt man spezielle Adsorptionssäulen (Abbildung 1). Zunächst wird Patientenblut von einer Vene entnommen und eine spezielle Maschine trennt das Plasma von den Blutzellen. Das Plasma wird dann alternierend in eine von zwei Immunadsorptionssäulen geleitet. Die eine Säule wird zur Adsorption (Bindung) der Antikörper mit Patientenplasma beladen (Abbildung 2). Nach Entfernung der Antikörper wird das gereinigte Plasma wieder zusammen mit den getrennten Blutzellen in eine Vene des Patienten zurückinfundiert. Gleichzeitig wird die andere Säule regeneriert: eine Spüllösung entfernt die Antikörper. Anschließend kann die Säule wieder für einen neuen Beladungszyklus verwendet werden.

Die Immunadsorption wird bei unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. dem Goodpasture-Syndrom, eine Nierenerkrankung oder dem Lupus erythematodes, eine Autoimmunerkrankung, die viele Organe befällt, eingesetzt. Wenn kardiale Autoantikörper bei der DCM eine funktionelle Bedeutung haben, müsste eine Immunadsorption folglich die Pumpfunktion von Patienten mit DCM günstig beeinflussen. Tatsächlich konnte in einer Pilotstudie erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit DCM und schwerer Herzinsuffizienz trotz optimal eingestellter Herzinsuffizienzmedikation

eine zusätzliche Immunadsorptionsbehandlung, durchgeführt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, zu einer signifikanten Besserung der kardialen Pumpfunktion führen kann. Diese Befunde konnten durch weitere kleinere offen kontrollierte Studien bestätigt werden. Weiteren Befunden zufolge kann eine Immunadsorption auch zu einer Besserung der Herzmuskelentzündung von Patienten mit Myokarditis bzw. inflammatorischer Kardiomyopathie führen.

Auch aufgrund dieser ersten klinischen Interventionsstudien ist anzunehmen, dass bei DCM-Patienten Störungen des humoralen Immunsystems mit Produktion kardialer Autoantikörper eine funktionell relevante Rolle spielen.

Fazit für die Praxis

Angesichts der bisher publizierten günstigen Effekte einer Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit DCM muss die Wirksamkeit dieses Therapieverfahrens wissenschaftlich durch eine prospektive multizentrische Studie weiter validiert werden, um die Ergebnisse der bisher durchgeführten kleineren Studien zu bestätigen. Aktuell wird deutschlandweit eine solche multizentrische Studie durchgeführt. Das leitende Studienzentrum ist die kardiologische Klinik der Universitätsmedizin Greifswald. Mit dieser kontrollierten Studie soll untersucht werden, ob bei einer DCM eine Immunadsorptionstherapie zu einer messbaren und relevanten Besserung der Pumpfunktion führt. In die Studie werden Patienten mit Herzinsuffizienz und DCM sowie schwerer Pumpfunktionsstörung der linken Herzkammer eingeschlossen. Erst nach erfolgreicher Durchführung einer solchen Studie kann eine allgemeine Empfehlung zur Behandlung von DCM-Patienten mit diesem Therapieverfahren diskutiert werden.

Informationen

■ Korrespondenzautor:

Prof. Dr. Stephan Felix
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
Sauberbruchstraße
17475 Greifswald
Tel: 03834- 86 – 0 Zentrale
Fax: 03834 86 80502

■ Sekretariat Kardiologie

Frau Mandy Kaatz
InnereB@uni-greifswald.de

■ Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

61346 Bad Homburg v. d. H.
Else-Kröner-Straße 1
Telefon : +49 (0) 6172-609-0
Fax : +49 (0) 6172-609-2191
www.fmc-deutschland.com