

CRP-Apherese bei Herzinfarkt – eine Therapieoption?

C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction: Results of the CAMI-1 study.

Ries W, Torzewski J, Heigl F, Pfluecke C, Kelle S, Darius H, Ince H, Mitzner S, Nordbeck P, et al.

Front Cardiovasc Med 202; 8:591714

Offene Fragen der Herzinfarkt-Therapie

Die wirksamste Behandlung des akuten Herzinfarkts ist die möglichst baldige Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes. Trotz gut organisierter Prähospital-Logistik, ausgefeilter Revaskularisations-Technik und standardisierter postinterventioneller Intensivbetreuung liegt die Sterblichkeit des Infarktpatienten immer noch bei ca. 10% und im Falle des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks sogar bei ca. 40%.

Bei nüchterner Betrachtung muss man wohl davon ausgehen, dass dieses Behandlungskonzept der frühestmöglichen Revaskularisation qualitativ nicht noch weiter zu optimieren und damit die hohe Letalität nicht noch weiter zu senken ist. Was trägt neben der Infarktnekrose noch zur hohen Sterblichkeit des Infarktpatienten bei? Ein Kandidat ist die Inflammation. Sie ist ein zweischneidiges Schwert: Einerseits hilft sie dem Körper, Wunden zu heilen und Infektionen zu bekämpfen; andererseits erhöht eine überschießende Inflammation auch das Risiko für Atherosklerose, Diabetes und altersabhängige Erkrankungen (*Sheriff A; Front Immunol 2021; 12:630430*).

Mittlerweile wissen wir, dass Inflammation bei zahlreichen Herzerkrankungen eine Rolle spielt, so auch beim akuten Herzinfarkt. Häufig werden der TNF- α , IL-1 und IL-6 als verursachende Zytokine genannt. Erwartungsgemäß folg-

ten auf diese pathophysiologischen Erkenntnisse rasch therapeutische Ansätze mit Zytokinantikörpern/-antagonisten und anderen antiinflammatorischen Substanzen wie Colchicin und Methotrexat. Am überzeugendsten sind derzeit wohl die Therapieansätze mit dem IL-1 β -Antikörper Canakinumab und dem antiinflammatorischen Colchizin bei Patienten im Anschluss an einen Herzinfarkt belegt. Nichtsdestotrotz ist der Stellenwert der Inflammation bei akutem und chronischem Koronarsyndrom aktuell Gegenstand von zum Teil kontroversen Diskussionen (*Newby LK; N Engl J Med 2019; 381:2562*).

C-Reaktives Protein – Marker und auch Mediator?

TNF- α , IL-1 und IL-6 sind sowohl inflammatorische Biomarker als auch potentiell schädliche Mediatoren. Dagegen gilt das C-reaktive Protein (CRP) vor allem als sehr sensitiver Inflammationsmarker mit rascher an- und abklingender Kinetik. Aus der täglichen Praxis auf der Intensivstation ist es als Verlaufsmarker nicht wegzudenken.

Bei koronarkranken Patienten wurde es eingesetzt, um das kardiovaskuläre Restrisiko unter einer Statintherapie abzuschätzen (*Ridker PM; Eur Heart J 2020; 41:2952; Ridker PM; N Engl J Med 2005; 352:20*) die antiinflammatorische Wirksamkeit eines Rehabilitationspro-

gramms zu belegen (*Milani RV; JACC 2004; 43:1056*), um bei Postinfarktpatienten die antiinflammatorische und prognostische Wirksamkeit eines IL-1 β -Antikörpers (Canakinumab) nachzuweisen (*Ridker PM; N Engl J Med 2017; 377:1119*) und aufzuzeigen, welcher Patient von einer Canakinumab-Therapie profitieren könnte (*Ridker PM; Lancet 2018; 391:319*).

CRP wird in der Leber IL-6-vermittelt synthetisiert; es detektiert und opsonisiert eingedrungene Bakterien durch Bindung an bestimmte Strukturen der Bakterienmembran. Aber CRP bindet nicht nur an Bakterienmembranen, sondern auch – aufgrund geschädigter Zellmembranen – an tote, sterbende, geschädigte oder hypoxische/ischämische Zellen, nicht aber an die Zellmembran gesunder Zellen (*Sheriff A; Front Immunol 2021; 12:630430*). Die Zellen, die CRP gebunden haben, werden anschließend über eine Komplementaktivierung abgebaut. CRP scheint aber nicht nur ein Inflammationsmarker, sondern auch ein potentiell schädigender Mediator zu sein: Beim Kaninchen führt die intravenöse Injektion von humanem CRP zur Erzielung eines CRP-Spiegels von 50 mg/L zu einem ausgeprägten, ca. 20 Minuten anhaltenden Blutdruckabfall ohne kompensatorischen Herzfrequenzanstieg, ein Phänomen, dem auch bei den Hypotonien bei Sepsis eine Rolle zukommen könnte (*Bock C; Front Immunol 2020; 11:1978*).

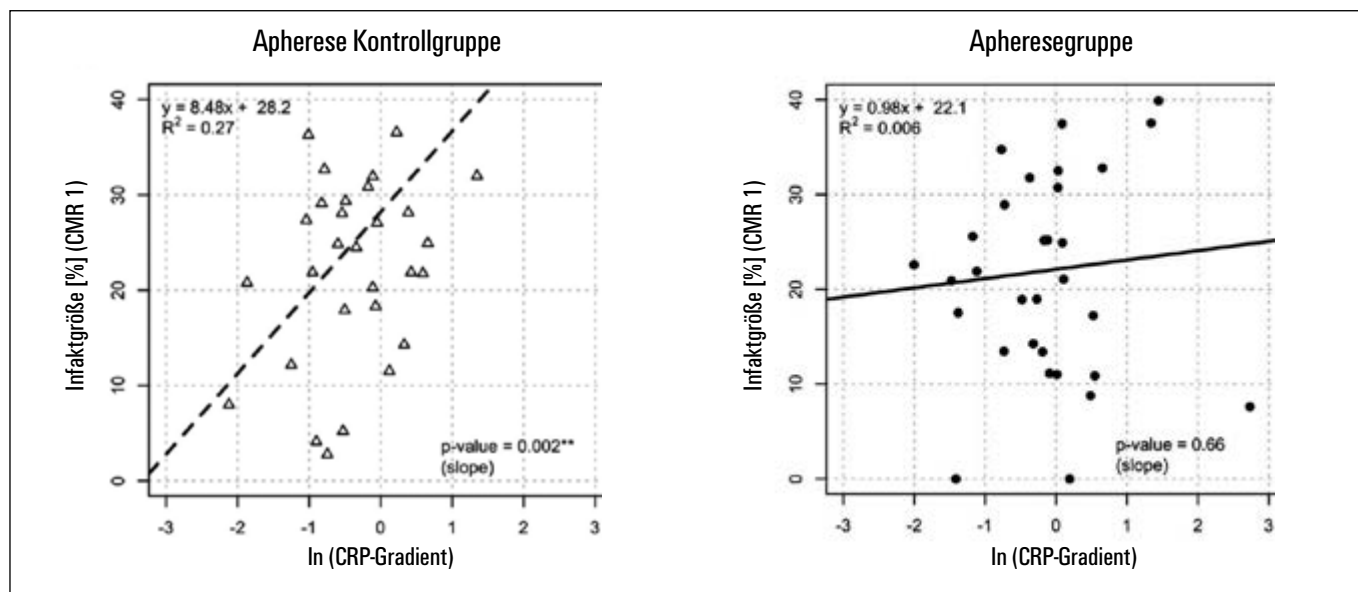


Abb.: Korrelation der mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) gemessenen Herzinfarktgröße (Tag 2-9) und dem CRP-Gradienten. $\ln(\text{CRP gradient})$ = natürlicher Logarithmus des CRP-Gradienten. Linke Abbildung: Patienten der Kontrollgruppe; rechte Abbildung: Patienten der CRP-Apheresegruppe. (modifiziert nach Ries W; *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:591714)

Bei Ratten mit einem Herzinfarkt führt die Gabe von humanem CRP zu einer Zunahme der Infarktgröße (Griselli M; *J Exp Med* 1999; 190:1733).

CRP-Apherese als Therapiekonzept?

Falls dem CRP demzufolge nicht nur eine Biomarkerfunktion zukommen sollte, sondern auch eine das Herz-Kreislauf-System schädigende Mediatorwirkung, dann stellt sich natürlich die Frage, ob man durch Blockade (Sheriff A; *Front Immunol* 2021; 12:630430) oder Elimination des CRPs in Form einer CRP-Apherese (Mattecka S; *Ther Apheresis Dialysis* 2019; 23:474; Ries W; *Ther Apher Dial* 2019; 23:570) einen therapeutischen Effekt erzielen kann.

Die CAMI-1-Studie

■ Studiendesign:

In der explorativen, multizentrischen (8 Zentren in Deutschland), kontrollierten, nicht-randomisierten CAMI-1-Pilotstudie („CRP apheresis in Acute Myocardial Infarction study“) wurde bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) mit einer Killip-Klasse ≤ 2 (Studieneinschluss: $n = 83$; in finaler Auswertung: $n = 66$) entweder nur die

Herzinfarkt-Standardtherapie (primäre perkutane Koronarintervention (PCI) samt Begleittherapie mit TIMI Grad III Koronarfluss nach PCI) ($n = 38$) durchgeführt oder zusätzlich noch eine CRP-Apheresebehandlung ($n = 45$) (Ries W; *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:591714). Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Infarktgröße, ermittelt mittels Kardio-Magnetresonanztomographie (CMR1: 2.-9. Tag; CMR2: Woche 12 ± 2). In der 12-monatigen Nachbeobachtung traten in der Kontrollgruppe drei unerwünschte kardiale Ereignisse auf (Tod, Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation), in der Verum-Gruppe keine.

■ Neutraler primärer Endpunkt:

Um es auf den Punkt zu bringen: Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Wie in der Supplementary Table 1 gezeigt, lag die Infarktgröße bei den Patienten der Kontrollgruppe bei $26,3 \pm 13,4\%$ (CMR1) bzw. $18,0 \pm 7,9\%$ (CMR2) und bei den Patienten der CRP-Apheresegruppe bei $22,0 \pm 11,4\%$ (CMR1) bzw. $18,6 \pm 8,8\%$ (CMR2) und war somit nicht signifikant unterschiedlich. Und dennoch, trotz dieses neutralen Primärergebnisses lohnt es sich, diese Stu-

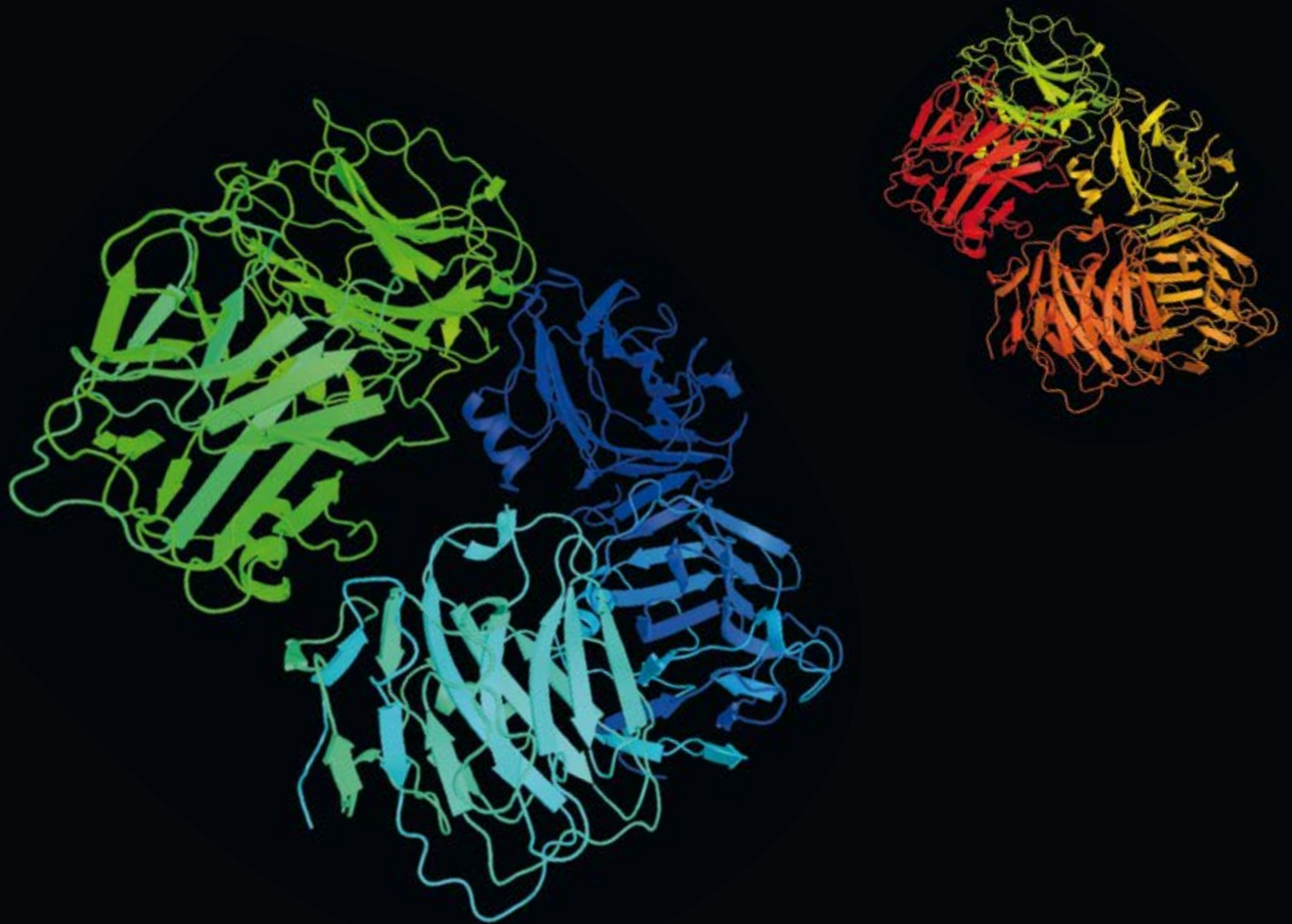
die genauer zu betrachten, denn sie liefert uns wichtige Informationen, sowohl was das CRP als Biomarker und als möglichen Mediator anbelangt und auch im Hinblick darauf, was wir potentiell von einer CRP-Apherese bei Herzinfarktpatienten erwarten könnten.

■ Infarktgröße korreliert mit CRP:

Ein überzeugender Befund ist die signifikante Korrelation der Infarktgröße mit der im Plasma messbaren CRP-Menge bei den Kontrollpatienten (Abb. links). Dies ist eine wichtige Aussage, die sich allerdings nicht als praktikabler, einfach zu erhebender Indikator eignet, da zur Erstellung dieser Korrelation der sog. CRP-Gradient (initialer Anstieg des Plasma-CRP innerhalb von 20 Stunden) bestimmt werden muss. Dies spricht dafür dass, umso mehr CRP von der Leber produziert und ausgeschüttet wird, je größer und damit prognostisch ungünstiger der Myokardinfarkt ist.

■ CRP-Apherese bei STEMI-Patienten – effektiv und sicher:

Mit dem PentraSorb®-System (Pentacor GmbH, Deutschland) kann bis zu 94% des im Blutplasma zirkulierenden



„C-Reactive Protein Triggers Cell Death in Ischemic Cells“

Front Immunol. 2021; 12: 630430. Published online 2021 Feb 10. doi: 10.3389/fimmu.2021.630430



PENTRACOR ●

Immunadsorption bei Inflammation:
selektive CRP-Apherese
mit PentraSorb[®] CRP

CRPs eliminiert werden (*Mattecka S; Ther Apher Dial 2019; 23:474*). Die erste CRP-Apherese erhielten die Patienten der CAMI-1-Studie 24±12 Stunden nach Symptombeginn – bei einer medianen CRP-Serumkonzentration von 23,0 mg/L (Bereich 9–279) – und die zweite 48±12 Stunden nach Symptombeginn. Eine dritte CRP-Apherese wurde durchgeführt, falls der CRP-Serumspiegel etwa 12 Stunden nach dem Ende der zweiten wieder auf Werte über 30 mg/L angestiegen war.

Der Apherese-Zugang erfolgte über die Cubitalvene. Mit 12 Zyklen á 500 mL wurde pro fünfstündiger Apherese ein Plasmavolumen von bis zu 6.000 mL von CRP befreit, mit einer Halbierung des CRP-Serumspiegels und einer Reduzierung der im Serum nachweisbaren CRP-Menge über 72h nach Symptombeginn („area under the curve“, AUC) von 62,5%. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf, sondern nur solche, welche für extrakorporale Aphereseverfahren typisch sind; bei fünf der 45 Apherese-Patienten war nur eine unvollständige Durchführung möglich.

■ **Abstract-Statement:** „*CRP apheresis has the potential to interfere with deleterious aspects of STEMI*“:

Diese sehr vorsichtige Aussage der Autoren zeigt schon, dass der primäre Endpunkt, die Reduktion der mittels Kardio-MRT bestimmten STEMI-Infarktgröße, durch die CRP-Apherese nicht erreicht worden ist.

Anstatt der primären Studienergebnisse – die werden nur in der Supplement-Tabelle 1 gezeigt (siehe oben) – finden wir in der Originalpublikation Abbildungen (siehe Abb.), welche dem Leser vor Augen führen sollen, dass bei den Patienten der Kontrollgruppe die Infarktgröße mit dem CRP-Gradienten korreliert (Abb. links, „Control“), nicht aber bei den Patienten der CRP-Apherese Gruppe (Abb. rechts, „Apheresis“).

Dies wird in der Publikation in nachvollziehbarer Weise als günstiger Effekt der CRP-Elimination auf die Infarktgröße interpretiert. Mit insgesamt 24 solcher

Einzelabbildungen präsentieren die Autoren die geschilderten Unterschiede – Korrelation in der Kontrollgruppe, keine Korrelation in der CRP-Apherese Gruppe – sowohl als günstige Effekte auf die Infarktgröße als auch auf die – echokardiographisch bestimmte – linksventrikuläre Auswurf fraktion sowie auf den longitudinalen und zirkumferentiellen Strain. Betrachtet man die Subgruppen der STEMI-Patienten mit einem relativ hohen CRP-Gradienten von > 0,6 (ln-Gradient -0,5; maximale CRP-Konzentration ~ 22 mg/L), so liegt bei der Kontrollgruppe (20/34) die mittlere Infarktgröße bei 31% und in der CRP-Apherese Gruppe (23/32) bei 22,5% (p = 0,03). Dies wird von den Autoren als Hinweis darauf gedeutet, dass bei Patienten mit ausgeprägter Entzündungsreaktion – mehr als die Hälfte – mit der CRP-Apherese eine Infarktgrößenreduktion erzielt werden konnte.

CRP-Apherese bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock?

In der CAMI-1-Studie lagen 24 Stunden nach Infarkt-Schmerzbeginn die CRP-Plasmaspiegel bei den Patienten der Kontrollgruppe im Mittel bei 16,1 mg/L (2,5–150) und in der CRP-Apherese Gruppe bei 15,0 mg/L (5,2–102). Wesentlich höhere CRP-Spiegel als beim unkomplizierten STEMI finden sich bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock (IKS), mit berichteten CRP-Spitzenwerten in der CardShock-Studie von 137 mg/L (Median; 59–247); allerdings korrelieren die CRP-Spiegel nicht mit der Letalität (*Kataja A; Int J Cardiol 2021; 322:191*).

In der CAMI-1-Studie war der Infarkt-bedingte kardiogene Schock aus Sicherheitsgründen ein Ausschlusskriterium; die linksventrikuläre Auswurf fraktion lag bei den CAMI-1-Studienpatienten im Mittel bei 50–55% (Supplement-Tabelle 1). Bekanntermaßen kommt es aber bei IKS-Patienten zu einer massiven Entzündungsreaktion, mit dokumentierter prognostischer Relevanz für IL-6, 7, 8 und 10 (*Prondzinsky R; Clin Res Cardiol 2012; 101:375*). Vielleicht würde sich

gerade bei diesem Patientenkollektiv eine CRP-Apherese oder generell eine Mediator-Apherese lohnen?

Was sagt uns die CAMI-I-Studie?

Nimmt man sich die Zeit für diesen nicht einfach zu lesenden Beitrag, so registriert man als erstes, dass der primäre Endpunkt – die Reduktion der Infarktgröße durch CRP-Apherese – nicht erreicht worden ist. Nur diese Information zur Kenntnis zu nehmen, würde dieser Studie aber nicht gerecht, denn sie liefert auch wichtige „positive“ Ergebnisse: Überzeugend, dass bei unkompliziertem STEMI die Produktion des CRP mit der Infarktgröße korreliert. Nachvollziehbar sind auch die indirekten, Hypothesen-generierenden Hinweise, dass eine CRP-Apherese bei STEMI sowohl die Infarktgröße reduzieren als auch die eingeschränkte Pumpfunktion verbessern könnte.

Der nächste Schritt wäre demzufolge – wozu auch die Autoren ermutigen – eine ausreichend große, randomisierte Studie zur CRP-Apherese-Therapie bei unkompliziertem STEMI mit dem Endpunkt „Infarktgrößen-Reduktion“, wobei vor allem Patienten mit höheren CRP-Spitzenwerten (> 20 mg/L) profitieren dürften. Eine derartige Studie ist derzeit an der Medizinischen Universität Innsbruck in Ausarbeitung.

Und noch lohnenswerter erschiene möglicherweise eine Studie bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock, wie die Autoren ebenfalls anmerken. Dass RCTs auch bei diesen schwerstkranken Patienten möglich sind, hat die IABP-SHOCK-II-Studie gezeigt (*Thiele H; N Engl J Med 2021; 367:1287*).

Interessenkonflikte: K. Werdan ist Chairman des „Heart Failure Think Tank“ der Fa. Novartis.

Prof. Dr. Karl Werdan
Medizinische Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Halle (Saale)
der Martin-Luther-Universität
Halle, Wittenberg
karl.werdan@medizin.uni-halle.de