

CRP-Apherese beim Myokardinfarkt: Eine neue Domäne der Nephrologie?

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 2021; 8:591714

BACKGROUND: C-reactive protein (CRP) is a well-known marker of inflammation. It is less known that CRP mediates tissue damage in acute myocardial infarction (AMI) thus potentially worsening prognosis. A newly developed specific CRP adsorber allows efficient lowering of CRP levels and may improve survival.

OBJECTIVES: Aim of this multi-center, controlled, non-randomized first-in-man CRP apheresis in Acute Myocardial Infarction study (CAMI-1) was to investigate the relationship between CRP levels (CRP gradient), myocardial infarct size and function as well as safety and efficacy of CRP apheresis in the setting of acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in humans.

METHODS: Eighty-three patients (45 apheresis, 38 controls) were recruited. CRP apheresis was performed 24 ± 12 , 48 ± 12 , and optionally 72 ± 12 h after onset of symptoms. First aphereses were performed at a median CRP concentration of 23.0 mg/L (range 9-279). In each apheresis session, $5,900 \pm 400$ mL plasma was processed via peripheral venous access. Primary study endpoint was a reduction in myocardial infarct size after STEMI as determined by cardiovascular magnetic resonance (CMR).

RESULTS: In controls, the CRP concentration significantly correlated with

infarct size ($p = 0.002$) and decreased myocardial function ($p \leq 0.001$). The CRP concentration in apheresis patients did not correlate with infarct size ($p = 0.66$) or left ventricular (LV) function ($p = 0.79$) and global strains and therefore significantly differed from controls ($p = 0.03$ and $p = 0.002$). Three major adverse cardiac events occurred in the control group after 12 months, none occurred in the apheresis group. Mean CRP depletion achieved over all apheresis procedures was $53.0 \pm 15.1\%$. Apheresis sessions were well-tolerated. Reduced infarct size in the apheresis group compared to the control group (primary endpoint) was not achieved according to the original statistical analysis plan. Taking into account the individual CRP levels, however, revealed significant results. Modifications of the analysis plan were introduced in order to recruit a sufficient number of patients.

CONCLUSIONS: This pilot study in humans reveals a correlation between CRP concentration and myocardial infarct size. CRP concentrations in STEMI can effectively be reduced by CRP apheresis without relevant side effects. CRP apheresis has the potential to interfere with deleterious aspects of STEMI. By lowering CRP levels, it resulted in the loss of correlation of CRP concentrations with myocardial infarct sizes as well as LV function. These results encourage a larger, randomized clinical trial.

Eine Inflammation spielt bei vielen Erkrankungen in der Pathophysiologie eine zentrale Rolle. Das C-reaktive Protein (CRP) ist in diesem Kontext der wohl ge-läufigste Biomarker. Weniger bekannt ist indessen, dass CRP Entzündungen nicht nur anzeigt, sondern darüber hinaus auch als direkter Mediator agiert und somit ein interessantes Ziel für therapeutische Interventionen darstellt.

Die Mortalität und die Rate schwerer assoziierter Komplikationen, wie eines kardiogenen Schocks oder einer chronischen Herzinsuffizienz, sind bei einem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) nach wie vor hoch. Trotz rezenter Fortschritte in der Therapie ist die Pro-

gnose der STEMI-Patienten seit Jahren stabil schlecht, sodass neue Mittel und Technologien zur Verhinderung von ischämie- und/oder reperforationsbedingten Myokardschäden dringend notwendig sind (*De Maria GL; Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021; zuab012*).

Eine Inflammation bestimmt auch die Prognose des STEMIs wesentlich und therapeutische Interventionen, welche spezifische Inflammationsprozesse unterdrücken, können wirkungsvoll sein, wie am Beispiel von Colchizin (*COLCOT Studie; Tardif J-C; N Engl J Med 2019; 381:2497*) und der Blockade von IL-1 β (*CANTOS Studie; Ridker PM; N Engl J Med 2017; 377:1119*) eindrucksvoll

demonstriert. Diese Interventionen reduzierten in beiden Studien sowohl Mortalität als auch CRP-Konzentrationen. Zwei aktuelle Publikationen aus den Zeitschriften „*Frontiers in Immunology*“ und „*Frontiers in Cardiovascular Medicine*“ widmen sich diesem Thema. Beide wurden durch die Pentracor GmbH (Berlin) unterstützt, welche den neuartigen CRP-Adsorber PentraSorb® CRP entwickelt und produziert.

CRP löst Zelltod in ischämischen Zellen aus

Das CRP mediiert zell- und gewebescha-digende Effekte durch verschiedenarti-

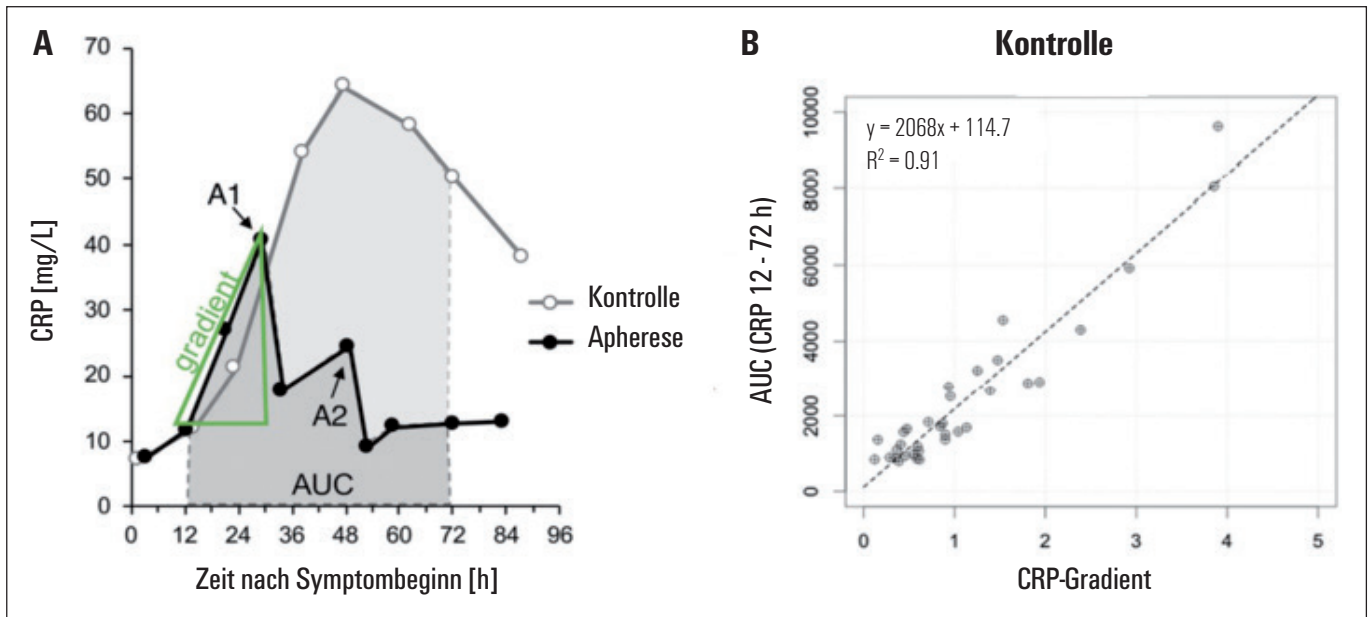


Abb.: A) Exemplarisch schematische Darstellung des „CRP-Gradienten“ und der „Area Under the Curve (AUC)“ in Kontroll- (hellgrau) und Apheresegruppe (dunkelgrau).

B) Linearer Zusammenhang in der Kontrollgruppe zwischen ermittelter AUC in den ersten 12-72 Stunden und dem CRP-Gradienten der ersten 32 Stunden. Modifiziert nach (Ries W; *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:591714)

CRP, C-reaktives Protein; AUC, Area Under the Curve; A1, 1. Apherese Sitzung; A2, 2. Apherese Sitzung

ge molekularbiologische Mechanismen. In einem prägnanten Übersichtsartikel schildern Ahmed Sheriff et al. den aktuellen Kenntnisstand (Sheriff A; *Front Immunol* 2021; 12:630430).

Der bis dato am besten untersuchte Mechanismus ist die direkte Opsonisierung von Pathogenen und Triggerung des klassischen Komplementwegs über C4 mit anschließender Phagozytose. In der Evolution setzte sich diese essentielle Strategie der angeborenen Immunität zur Abwehr von Infektionen, aber auch zur Wundheilung durch.

Auch „innere Wunden“ wie beim Myokardinfarkt benötigen lokale Entzündungen, um untergegangenes Gewebe zu eliminieren und eine Wundheilung zu ermöglichen. Eine inadäquat übersteigerte oder persistierende Inflammation hingegen führt zu weiterer Gewebeschädigung, Fibrose und schlussendlich eingeschränkter Organfunktion.

Um zu verstehen, wie es zu einer solch überschießenden und schädlichen Inflammation kommt, lohnt ein genauerer Blick auf die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen: Die Opsonisierung von Pathogenen und apoptotischen/nekrotischen oder energie-depletierten Zellen durch CRP erfolgt über

eine membrangebundene Phosphorylcholin-Gruppe. Diese ist bei gesunden Zellen maskiert und wird bei kritischer Schädigung (bspw. im Zuge von Azidose, Ischämie etc.) durch eine sezernierte Phospholipase A2 Typ IIa (sPLA2 IIa)-vermittelte partielle Hydrolyse zu Lyso-Phosphatidylcholin für die Opsonisierung zugänglich.

Es wird angenommen, dass die ischämiebedingte Umstellung auf einen anaeroben Stoffwechsel die CRP-Synthese und -Sekretion in der Leber mit nachfolgender lokaler Anreicherung im geschädigten Gewebe stimuliert. Eine hohe CRP-Konzentration im kritischen Gewebe führt zur Opsonisierung einer Vielzahl von Zellen, unter Umständen auch jenen mit Erholungspotential nach Wiederherstellung der Blutversorgung (myokardiale Hybernation und Stunning).

CRP-Reduktion als therapeutischer Ansatzpunkt

Bisherige therapeutische Interventionen konnten aus unterschiedlichen Gründen keine durchschlagenden Erfolge vorweisen. Versuche an Tiermodellen sind nur eingeschränkt möglich, da CRP bspw. in Mäusen nicht als Akut-Phase-Prote-

in fungiert (Torzewski M; *Mediators Inflamm* 2014; 2014:683598). Maßnahmen wie Colchizin (COLCOT) oder Canakinumab (CANTOS) demonstrieren zwar eine Reduktion neuerlicher kardiovaskulärer Ereignisse, stellen aber keine suffiziente Option für die Akutsituation dar. Weitere spezifisch gegen CRP gerichtete medikamentöse Interventionen mittels Antisense Oligonukleotiden oder kleinemolekularer Inhibitoren scheinen wirkungsvoll, jedoch im akuten Setting nur eingeschränkt zweckmäßig, da ein drastischer CRP-Anstieg nicht rechtzeitig verhindert wird (Jones NR; *Mol Ther Nucleic Acids* 2012; 1:e52) bzw. die Initiierung bereits vor dem Ereignis notwendig wäre (Pepys MB; *Nature* 2006; 440:1217). Eine selektive Apherese könnte daher eine attraktive Option darstellen, um in kürzester Zeit relevante Mengen CRP effizient zu eliminieren.

CRP-Apherese als Therapieoption bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt – die CAMI-1 Studie

In einer tierexperimentellen Studie an Schweinen konnte die Arbeitsgruppe um Ahmed Sheriff bereits positive Effekte einer CRP-Apherese auf die Größe des

Myokardinfarktareals sowie die linksventrikuläre (LV)-Funktion feststellen (*Sherriff A; J Clin Apher 2015; 30:15*).

Die rezent publizierte CAMI-1 Studie untersuchte nun in einem multizentrischen, kontrollierten, nicht-randomisierten Design zum ersten Mal die Effekte der CRP-Apherese beim akuten Myokardinfarkt am Menschen (*Ries W; Front Cardiovasc Med 2021; 8:591714*). Ziele der Studie waren einerseits die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentration und Größe des Infarktareals und der systolischen LV-Funktion, sowie die Untersuchung der Wirkung und Sicherheit der CRP-Apherese beim STEMI.

Von November 2015 bis November 2018 wurden an 8 deutschen Zentren Patienten mit STEMI rekrutiert und schlussendlich 83 Patienten nicht-randomisiert einer Apheresegruppe (n=45) oder einer Kontrollgruppe (n=38) zugeordnet. Die Apheresesitzungen erfolgten 24 (+/- 12), 48 (+/- 12) und optional 72 (+/- 12) Stunden nach Symptombeginn. Eine dritte Apherese erfolgte lediglich im Falle eines neuerlichen CRP-Anstiegs auf > 30 mg/L etwa 12 Stunden nach Ende der zweiten Apherese. Die Größe des myokardialen Infarktareals wurde mittels Kardio-MRT zu zwei Zeitpunkten (MRT1 zwischen Tag 2 und 9, MRT2 nach 12 +/-2 Wochen) festgestellt.

Der primäre Endpunkt der Studie lautete „Reduktion der Infarktgröße nach STEMI dargestellt durch Kardio-MRT“.

Ergebnisse

Von initial 83 Patienten (n=45 Apheresegruppe, n=38 Kontrollgruppe; „*intention to treat*“) wurden 66 Patienten (n=32 Apheresegruppe, n=34 Kontrollgruppe) für die finale statistische Analyse („*per protocol*“) eingeschlossen. Die übrigen 17 Patienten disqualifizierten sich im Studienverlauf aufgrund einer unvollständigen CRP-Apherese (n=5; Gründe für Ausschluss in Tabelle 1 aufgeführt), technisch-praktischer Probleme in Verbindung mit der MRT Bildgebung (n=6) oder unzutreffender Infarktcharakteristika (n=6).

Tabelle: Klinische Details zur Apherese-Behandlung	
Vollständige Sitzungen gesamt	86 (über periphere Venenverweilkanülen)
3 Apherese Sitzungen	7
Beginn der 1. Apherese	27,1 +/- 6,5 h (nach Symptombeginn)
CRP vor 1. Apherese	23,0 mg/L (range 9-279)
CRP-Reduktion nach 1. Apherese	-50,3 +/- 16,4%
CRP-Reduktion nach 2. Apherese	-56,9 +/- 13,1%
CRP-Reduktion nach 3. Apherese	-47,8 +/- 11,9%
Mittlere CRP-Reduktion (alle Sitzungen)	-53,0 +/- 15,1%
Zeitintervall zwischen 1. und 2. Apherese	21,1 +/- 2,9 h
Durchschnittliche Apheresedauer	4,9 +/- 0,8 h
Durchschnittliches Plasmavolumen	5900 +/- 400 mL (12 Zyklen à 500 mL)
Plasmavolumen Äquivalent (pP)	1,8 +/- 0,2
Mittlere Reduktion: Gesamtprotein	-8,4 +/- 6,2%
Mittlere Reduktion: g-Globulin	-9,4 +/- 6,0%
Mittlere Reduktion: Fibrinogen	-6,4 +/- 12,2%
Unvollständige Apherese/ Studienausschluss	5 - insuffizienter Blutfluss (n=1), verspäteter Start (n=1), Abbruch während 1. Apherese (Grund n. n. bez.) (n=3)

CRP, C-reaktives Protein; n. n. bez., nicht näher bezeichnet; pP, pro Person

Trotz fehlender Randomisierung zeigten sich im Wesentlichen vergleichbare Gruppen-Charakteristika. Einzige signifikante Unterschiede waren ein erhöhter BMI (p=0,05) und eine häufigere Rate von Diabetes mellitus (p=0,03) in der Apheresegruppe. Nicht-signifikant, jedoch möglicherweise relevant war ein höheres Baseline-CRP bei Aufnahme in der Apheresegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,0 [1,2-32] mg/L versus 3,1 [0,4-23] mg/L; p=0,2).

Insgesamt wurden bei 40 Patienten 86 Apheresesitzungen über periphere Venenverweilkanülen durchgeführt. 7 Patienten erhielten aufgrund einer persistierend erhöhten CRP-Konzentration (> 30 mg/L) drei Apheresesitzungen. 8 Patienten wurden aufgrund oben genannter Gründe nicht in der „*per protocol*“ Analyse berücksichtigt. Einige Details zur Effektivität der Apherese sind in der Tabelle zusammengefasst.

Die kumulative CRP-Exposition wurde als *Area Under the Curve* (AUC) über 12-72 Stunden ermittelt. Zusätzlich erfolg-

te die Bestimmung eines CRP-Gradienten aus dem Anstieg der CRP-Konzentration innerhalb der ersten 32 Stunden (31,38 +/- 5,9 Stunden) nach Symptombeginn, beziehungsweise im Zeitintervall vor der ersten Apheresesitzung ($CRP\text{-Gradient} = \frac{\Delta CRP \left[\frac{mg}{L} \right]}{t_2 - t_1 [h]}$).

Die AUC-Differenz der beiden Gruppen ist in Abbildung A dargestellt.

Wie in Abbildung B visualisiert, korrelierte in der Kontrollgruppe der CRP-Gradient sehr zuverlässig mit der CRP-AUC (R²=0.91), sodass dieser Parameter als Prädiktor für die mutmaßliche CRP-Exposition (wenn die Apherese CRP nicht eliminiert hätte) fungierte und für die nachfolgenden Berechnungen für beide Gruppen herangezogen wurde.

Infarktgröße (Kardio-MRT) und CRP-Gradient

Während in der Kontrollgruppe der CRP-Gradient signifikant positiv mit der Infarktgröße (p=0,002) und ei-

ner reduzierten LV-Myokardfunktion ($p \leq 0,001$) linear korrelierte, war diese Beziehung in der Apheresegruppe aufgehoben (Infarktgröße, $p=0,66$; LV-Funktion, $p=0,79$).

Der primäre Endpunkt (Größenreduktion des Infarktareals) wurde in der ursprünglichen statistischen Analyse nicht erreicht. In Annahme, dass Patienten mit höherem CRP auch mehr von einer Apherese profitieren, wurden jene Patienten mit einem CRP-Gradienten $> 0,6 \frac{\text{mg}}{\text{h}}$ einer post-hoc Analyse zugeführt. Diese ergab einen signifikanten Unterschied der Infarktgröße (31% in der Kontrollgruppe versus 22,5% in der Apheresegruppe; $p=0,03$).

Verträglichkeit

Die Apheresesitzungen wurden insgesamt ohne schwere assoziierte Nebenwirkungen gut toleriert. Milde Symptome wie Schmerzen in Brust ($n=3$), Kopf ($n=1$) oder der Punktionsstelle ($n=1$), sowie Blutdruckschwankungen ($n=2$) betrafen wenige Patienten (insgesamt 10 Patienten mit CTC Grad 1 & 2 Ereignissen). Während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit wurden 3 kardiale Events in der Kontrollgruppe (1 Todesfall, 1 koronare Revaskularisation, 1 Schrittmacher-Implantation) dokumentiert, während in der Apheresegruppe keine kardialen Ereignisse verzeichnet wurden.

Limitationen

1. Die Patienten wurden den Gruppen nicht-randomisiert und ohne „Pair Matching“ zugeordnet. Ein direkter Vergleich der Größe des Infarktareals wäre somit statistisch nur limitiert möglich. Erst nach post-hoc „Elimination“ von Patienten mit niedrigem Baseline-CRP konnte eine signifikante Reduktion der Infarktgröße in der Apheresegruppe festgestellt werden.
2. Insgesamt war die Studie mit 32 versus 34 Patienten in der Apherese- und Kontrollgruppe zu klein, um die Nullhypothese („Kein Unterschied der Infarktgröße 2-9 Tage nach Myokardinfarkt zwischen beiden Gruppen“) kor-

rekt abzulehnen (Fehler 2. Art 65%). Um eine Power von 0,8 zu erreichen, wäre eine Gruppengröße von jeweils 115 Patienten nötig gewesen.

3. Nur 5% der initial 1558 gescreenten STEMI-Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden (ausgeschlossen wurden z. B. Patienten mit Kreislaufinstabilität, Körpertemperatur $> 38,0^\circ\text{C}$, maligner oder chronisch entzündlicher Grunderkrankung oder Niereninsuffizienz). Diese hochselektierte Kohorte ist möglicherweise nicht repräsentativ für alle STEMI-Patienten. Ob eine CRP-Apherese bei kritisch kranken und hämodynamisch instabilen Patienten möglich und hilfreich ist, bleibt ungewiss.

Interpretation

Die Ergebnisse von CAMI-1 zeigen in der Kontrollgruppe eine starke Korrelation zwischen dem Anstieg des CRPs als Surrogat für die CRP-Exposition und Zeichen der Myokardschädigung (Größe des Infarktareals und Einschränkung der systolischen LV-Funktion im Cardio-MRT) bei STEMI-Patienten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine CRP-Apherese bei einer streng selektierten Gruppe von STEMI-Patienten sicher durchführbar ist und der „natürliche“ CRP-Anstieg im akuten Infarktgeschehen wesentlich reduziert werden kann.

Aufgrund der erwähnten Limitationen ist jedoch keine sichere Aussage darüber möglich, ob die CRP-Apherese tatsächlich imstande ist, die Myokardschädigung zu reduzieren. Eine post-hoc Analyse lässt aber vermuten, dass vor allem Patienten mit hoher initialer CRP-Konzentration bzw. raschem CRP-Anstieg von einer CRP-Apherese profitieren könnten.

Wir benötigen nun eine nachfolgende, randomisiert-kontrollierte und ausreichend große Studie, um eindeutige Rückschlüsse bezüglich kardiovaskulärer Outcomes ziehen zu können. Die Patientenrekrutierung für eine solche Untersuchung ist aktuell an der Medizinischen Universität Innsbruck in Kooperation zwischen der Univ. Klinik für

Kardiologie und jener für Nephrologie sowie der Pentracor GmbH im Gange.

Fazit

Eine solide Evidenzlage belegt die starke Korrelation zwischen Inflammation und Ausmaß der Myokardschädigung beim akuten Myokardinfarkt. Darüber hinaus mehrten sich Hinweise, dass eine (überschießende) Entzündung auch ursächlich zur Myokardschädigung beiträgt. Dennoch blieb bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt der Beweis bislang aus, dass durch gegen CRP-gerichtete therapeutische Maßnahmen das Ausmaß der Myokardschädigung reduziert werden kann.

Ergebnisse des rezent publizierten CAMI-1 Trials zeigen, dass durch eine selektive CRP-Apherese eine sichere und effiziente CRP-Elimination bei STEMI-Patienten möglich ist. Die Studie liefert auch erste Hinweise für eine Reduktion der Größe des Infarktareals. Definitive Aussagen hinsichtlich (kardiovaskulärer) Outcomes sind bislang aber nicht möglich und müssen von künftigen randomisiert-kontrollierten Studien beantwortet werden.

Die CRP-Apherese beim Myokardinfarkt könnte sich zu einem interessanten und zukunftsweisenden Therapiefeld entwickeln, auf welchem die Nephrologie eine entscheidende Rolle einnehmen kann. Während bisherige Domänen der Plasmapherese, wie z. B. die Lipidapherese in Anbetracht der Entwicklung potenter neuartiger Medikamente (Antisense Oligonukleotide), künftig möglicherweise an Bedeutung verlieren könnten, sehen wir gespannt auf neue Entwicklungen in der Schnittstelle mit der Kardiologie.

Interessenkonflikte: Beide Autoren sind als Sub-Investigatoren an der laufenden CRP-Apherese Studie an der Medizinischen Universität Innsbruck in Kooperation mit der Pentracor GmbH beteiligt.

Dr. Philipp Gauckler
Prof. Dr. Gert Mayer
Universitätsklinik für
Innere Medizin IV
Nephrologie und Hypertensiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Innsbruck, Österreich
philipp.gauckler@i-med.ac.at