

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,
Sport- und Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

**Immunadsorptionstherapie und anschließende
intravenöse Immunglobulingabe bei Patienten mit
„recent-onset“ dilatativer Kardiomyopathie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Jakob Christoph Werner
geboren in Stuttgart Bad-Cannstatt, Deutschland

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Walcher
2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kratzer
Tag der Promotion: 22.11.2019

Teile dieser Dissertation sind als Publikation in *Biomolecules* 2018, 8(4), 133 erschienen:

Weinmann, K.; **Werner, J.**; Koenig, W.; Rottbauer, W.; Walcher, D.; Keßler, M. Add-on Immunoabsorption Shortly-after Optimal Medical Treatment Further Significantly and Persistently Improves Cardiac Function and Symptoms in Recent-Onset Heart Failure—A Single Center Experience. *Biomolecules* 2018, 8, 133.

Available online: <https://doi.org/10.3390/biom8040133>

Der Artikel ist unter der Creative Commons Attribution 4.0 erschienen.

Creative Commons Attribution 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Die Lizenz zur Publikation der in dieser Arbeit enthaltenen Abbildungen in modifizierter Form wurde von *Biomolecules* (MDPI AG) erteilt und liegt dem Autor vor.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	1
1.2 Kardiomyopathien.....	4
1.3 Dilatative Kardiomyopathie.....	6
1.3.1 Definition der dilatativen Kardiomyopathie.....	6
1.3.2 Epidemiologie.....	6
1.3.3 Pathogenese.....	7
1.3.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik.....	8
1.3.5 Therapeutische Optionen.....	10
1.4 Immunadsorptionstherapie und intravenöse Immunglobulin Gabe.....	12
1.5 Ziel dieser Arbeit.....	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Methodisches Vorgehen.....	15
2.2 Patientenkollektiv.....	16
2.3 Diagnostisches Vorgehen bei Erstdiagnose.....	16
2.4 Verlaufparameter.....	18
2.5 Evaluation der Lebensqualität.....	22
2.6 Extrakorporale Immunglobulin Adsorption und IVIG-Gabe.....	23
2.7 Definition des Therapieerfolgs.....	26
2.8 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Ausgangscharakteristika des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose.....	28
3.2 Ausgangswerte der Verlaufparameter.....	29
3.3 Einfluss der optimalen medikamentösen Therapie auf die Verlaufparameter.....	30
3.4 Immunadsorption und IVIG-Gabe.....	32
3.4.1 Verlauf der IgG-Spiegel während Immunadsorption und IVIG Gabe.....	32
3.4.2 Komplikationen während der Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe.....	33
3.4.3 Entwicklung der Verlaufparameter während des Follow-Up-Zeitraums.....	34
3.5 Beeinflussung der Lebensqualität.....	42
3.6 Bewertung des Therapieerfolgs.....	43
4. Diskussion.....	44
4.1 Ablauf und Wiederholung der Immunadsorptionstherapie.....	45
4.2 Immunadsorption – Eine weitere Option bei ausgeschöpfter optimaler medikamentöser Therapie.....	46
4.3 Prädiktoren einer erfolgreichen Immunadsorptionstherapie.....	48

4.4 Limitation der Arbeit	50
4.5 Schlussfolgerung	51
4.6 Ausblick.....	52
5. Zusammenfassung	53
6.Literaturverzeichnis	55
Danksagung	73
Lebenslauf	74

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACT	Activated Clotting Time
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
ANP.....	Atriales natriuretisches Peptid
AT1	Angiotensin 1
BNP.....	Brain natriuretic Peptide
CNP.....	C-type natriuretic peptide
CRP.....	C Reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM.....	Dilatative Kardiomyopathie
EAM.....	Experimentelle Autoimmunmyokarditis
EDV	Enddiastolisches Füllungsvolumen
ESC.....	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Füllungsvolumen
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
IA	Immunadsorptionstherapie
ICD.....	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
iDCM.....	Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie
IQA.....	Interquartilsabstand
ISFC.....	International Society and Federation of Cardiology
IVIG.....	Intravenöse Immunglobuline
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
LDL.....	Low-density-lipoprotein
LGE	Late gadolinium enhancement
LVAD	Left ventricular assist device
LVDd	Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVDs.....	Endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MLHFQ.....Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
M-Mode..... Motion-Mode
NTproBNP..... N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid
NYHA New York Heart Association
OMT..... Optimale leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie
PVB19 Parvovirus B19
RAAS..... Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
WHO.....World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist mit circa 23 Millionen weltweit betroffenen Menschen eine der häufigsten Krankheitsentitäten in der Kardiologie (Roger, 2013). Bei steigender Prävalenz (Roger, 2013) ist die Prognose mit einer Überlebensrate von nur 50% fünf Jahre bzw. 10% zehn Jahre nach Erstdiagnose (Cowie et al., 2000; Mosterd et al., 2001) schlecht.

Die Herzinsuffizienz wird als eine strukturell und funktionell pathologische Veränderung des Herzens definiert, die eine Abnahme der ventrikulären Ejektionsfraktion zur Folge hat. Aufgrund der verminderten Leistung des Herzens ist dieses in Belastungssituationen oder sogar in Ruhe nicht mehr in der Lage, den Körper mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen und es kommt zum Auftreten klinischer Symptome (Schwinger, 2017). Diese werden im Weiteren genauer beschrieben.

In der Literatur existieren unterschiedliche Formen der Herzinsuffizienz. Nach zeitlichem Verlauf werden die akute und die chronische Herzinsuffizienz unterschieden (Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK) et al., 2017).

Ursächlich für eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz können beispielsweise Rhythmusstörungen (Bradykardien und Tachykardien), eine Lungenarterienembolie, eine Ventrikelruptur oder eine akute Minderperfusion des Herzens (Myokardinfarkt, kritische Hauptstammstenose) sein (Laufs et al., 2017).

Die chronische Herzinsuffizienz zeichnet sich durch einen Verlauf über Monate bis Jahre aus und entwickelt sich häufig aufgrund einer ständigen Druck- oder Volumenbelastung oder einer relativen Minderperfusion des Herzens (Lip et al., 2000). Typische Kompensationsmechanismen des Körpers sind eine Herzfrequenzerhöhung, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sowie die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH). Sinn dieser Mechanismen ist es, durch eine erhöhte Vorspannung des Ventrikels die kardiale Leistung entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus zu steigern. Diese Mechanismen erzielen initial eine erfolgreiche Kompensation. Im weiteren Verlauf kommt es unter zunehmender Überlastung der Ventrikel jedoch zu einer Progredienz der Herzinsuffizienz (Herold, 2015).

Eine weitere geläufige Einteilung der Herzinsuffizienz ist die Einteilung in Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz, entsprechend der betroffenen Herzkammer (Herold, 2015).

Seit der Veröffentlichung der neusten Herzinsuffizienz-Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) ist die Einteilung nach systolischer und diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion verlassen worden. Die neuere Einteilung unterscheidet drei verschiedene Herzinsuffizienzgruppen. Diese Gruppen orientieren sich hauptsächlich an der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie an den N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid (NTproBNP) -Spiegeln und echokardiographischen Befunden. (Ponikowski et al., 2016; Schwinger, 2017) In **Tabelle 1** ist diese Einteilung dargestellt.

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz in Anlehnung an Schwinger (Schwinger, 2017). +/- Symptome bezieht sich auf das Vorhandensein oder das Fehlen von Herzinsuffizienzsymptomen wie beispielsweise Dyspnoe, Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwellung der Jugularvenen und periphere Knöchelödeme. LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pg= Pikogramm, ml= Milliliter, NTpro-BNP= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
+/- Symptome	+/- Symptome	+ / - Symptome
LVEF < 40%	LVEF 49-40%	LVEF > 50%
	Erhöhter NTpro-BNP -Spiegel > 125 pg/ml	
	Plus eines der beiden folgenden Kriterien:	
	relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Vergrößerung)	
	diastolische Dysfunktion	

Klinisch zeichnet sich eine Herzinsuffizienz durch die Leitsymptome Dyspnoe, Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwellung der Jugularvenen und periphere Knöchelödeme aus (Herold, 2015; Schwinger, 2017).

Die Diagnose der Herzinsuffizienz wird anhand der klinischen Symptomatik, bildgebender Verfahren sowie laborchemischer Parameter gestellt (Ponikowski et al., 2016). Die klinische Quantifizierung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgt durch die Bestimmung der New York Heart Association (NYHA) Stadien. Die Messung der LVEF erfolgt mittels

transthorakaler Echokardiographie (Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK) et al., 2017).

Als laborchemischer Parameter wird das Serum NTpro-BNP verwendet. Für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz gilt seine hohe Wertigkeit als bewiesen (Angermann et al., 2006; Mueller et al., 2006). Es gibt unterschiedlichste Gründe für einen Anstieg des NTpro-BNP-Spiegels, daher ist dieser Parameter als alleiniger Beweis einer Herzinsuffizienz umstritten (Hoppe et al., 2005). Dennoch gibt es Studien, die klare Zusammenhänge zwischen der Prognose, dem NYHA-Stadium und den NTpro-BNP-Spiegeln sehen (Krishnaswamy et al., 2001; Rothenburger et al., 2004).

Konservative therapeutische Optionen sind eine Gewichtsreduktion, ein angepasstes Trainingsprogramm, eine Trinkmengenbeschränkung sowie die Reduktion von kardialen Risikofaktoren. In der medikamentösen Therapie kommen Angiotensin Converting Enzym (ACE) -Hemmer bzw. Angiotensin 1 (AT1) -Rezeptorblocker, Betablocker, Aldosteron-Antagonisten und ggf. Diuretika zum Einsatz (Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK) et al., 2017).

Bei akuter kardialer Dekompensation werden, in den letzten Jahren, zunehmend mechanische Unterstützungssysteme eingesetzt. Immer seltener hingegen kommt es zu einer Herztransplantation. So konnten zum Beispiel im Jahr 2015 nur knapp 36% der benötigten Herzen transplantiert werden (Prinzing et al., 2016).

1.2 Kardiomyopathien

Die Gruppe der Kardiomyopathien ist eine sehr große und heterogene Gruppe von Erkrankungen. Die Definition der Kardiomyopathien wandelte sich in der Vergangenheit häufig. Im Jahr 1995 definierte die *World Health Organization (WHO)* / *International Society and Federation of Cardiology (ISFC)* Kardiomyopathien als Erkrankungen des Myokards mit einhergehender Funktionsstörung des Herzens. Es wurden fünf Untergruppen vorgestellt, deren Unterscheidung nach morphologischen und klinischen Kriterien erfolgt (Richardson et al., 1996) (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Einteilung der Kardiomyopathien nach der WHO/ISFC von 1995 (Richardson et al., 1996).

Diese Tabelle wurde in Anlehnung an Herold Innere Medizin 2015 erstellt (Herold, 2015).

Kardiomyopathie	Charakteristikum
Restriktive Kardiomyopathie	Diastolische Dehnbarkeitsstörung
Dilatative Kardiomyopathie	Systolische Pumpstörung des dilatieren Ventrikels
Hypertrophische Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion	Diastolische Dehnbarkeitsstörung des verdickten Herzmuskels
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	Überwiegend rechtsventrikulärer kombinierter Pumpfehler mit ventrikulären Tachykardien
Nicht klassifizierbare Kardiomyopathien	Sammlung verschiedener Störungen

Mit dem Fortschreiten der Wissenschaft wurde die Ätiologie der unterschiedlichen Kardiomyopathieentitäten immer besser verstanden und im Jahr 2006 wurde eine neue Einteilung der Kardiomyopathien durch die American Heart Association (AHA) nach derzeitigem Wissensstand publiziert. Hiernach werden Kardiomyopathien in primäre und sekundäre Kardiomyopathien unterteilt. Bei den primären Kardiomyopathien besteht eine primäre Herzerkrankung. Diese werden entsprechend ihrer Genese weiter nach angeborenen primären Kardiomyopathien, erworbenen primären Kardiomyopathien und gemischten (angeborenen und erworbenen) primären Kardiomyopathien unterschieden. Bei sekundären Kardiomyopathien ist die Herzerkrankung Teil bzw. Folge einer systemischen Grunderkrankung (Karatolios et al., 2006; Maron et al., 2006).

In **Tabelle 3** sind ausgewählte Vertreter der jeweiligen Gruppen aufgeführt.

Tabelle 3: Ausgewählte Beispiele primärer und sekundärer Kardiomyopathien an Hand der Einteilung durch die AHA im Jahr 2006. Diese Tabelle wurde in Anlehnung an Maron et. al erstellt (Maron et al., 2006).

Primäre Kardiomyopathien	Beispiele primär den Herzmuskel betreffender Erkrankungen
<i>Angeborene primäre Kardiomyopathien</i>	Hypertrophe Kardiomyopathie
	Rechtsventrikuläre arrhythmogene Kardiomyopathie
	Ionenkanaldefekte
	Mitochondriale Myopathien
<i>Gemischte (angeborene und erworbene) primäre Kardiomyopathien</i>	Dilatative Kardiomyopathie
	Restriktive Kardiomyopathie
<i>Erworbene primäre Kardiomyopathien</i>	Inflammatorische Kardiomyopathie
	Tako-Tsubo Kardiomyopathie
	Schwangerschafts-Kardiomyopathie
	Tachykardiomyopathie
Sekundäre Kardiomyopathien	Beispiele von Grunderkrankungen mit möglicher kardialer Beteiligung
	Morbus Hunter
	Sarkoidose
	Hämochromatose
	Löffler Endokarditis
	Duchenne-Becker Dystrophie
	Systemischer Lupus erythematoses

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und die inflammatorische Kardiomyopathie werden in obiger Einteilung als unterschiedliche Entitäten aufgeführt. Eine strenge Trennung dieser Entitäten ist dennoch nicht möglich, denn beide haben in manchen Fällen Überschneidungen in der Pathogenese und dem Krankheitsverlauf. Teilweise werden sie sogar als aufeinander folgende Stadien betrachtet (Felix et al., 2008; Karatolios et al., 2006; Maron et al., 2006).

Um dieser Tatsache gerecht zu werden, beschrieb die European Society of Cardiology 2008 den Begriff der inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie (iDCM). Hierunter wird ein dilatiertes Herz mit chronischer entzündlicher Reaktion verstanden. Eine Viruspersistenz im Myokard kann vorkommen, ist aber nicht nötig für die Diagnosestellung (Elliott et al., 2008).

1.3 Dilatative Kardiomyopathie

1.3.1 Definition der dilatativen Kardiomyopathie

Der Begriff der dilatativen Kardiomyopathie beschreibt ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Sie zählt, wie oben beschrieben, zu den gemischten (angeborenen und erworbenen) primären Kardiomyopathien (Karatolios et al., 2006; Maron et al., 2006). Unterschiedlichste Ursachen entwickeln sich zu einem gemeinsamen Krankheitsbild mit dem Charakteristikum der Größenzunahme bzw. Dilatation eines oder beider Ventrikel. Diese zunehmende Dilatation, vor allem des linken Ventrikels, führt zu einer Reduktion der systolischen Funktion und einer eingeschränkten LVEF. Ohne therapeutisches Eingreifen kommt es zu einer progredienten Herzinsuffizienz bis hin zum kompletten Pumpversagen (Maron et al., 2006; Strauer et al., 2001).

1.3.2 Epidemiologie

Die DCM ist eine der häufigsten Indikationen für eine Herztransplantation bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (Lund et al., 2017). In älteren Studien wurde die Prävalenz der DCM auf 36,5 / 100.000 Einwohnern (Codd et al., 1989) und die Inzidenz bei 6-7,5- / 100.000 Einwohnern / Jahr berechnet (Maisch et al., 2002; Rakar et al., 1997). In der CHARM-Added-Studie mit 2548 Patienten war bei bis zu 26% der Herzinsuffizienzpatienten eine dilatative Kardiomyopathie zugrundeliegend (McMurray et al., 2003). Somit kann eine höhere Prävalenz als nach Codd et al. bestimmt, vermutet werden. Neuere Zahlen bestimmten eine Prävalenz von circa 1:400 (Paul et al., 2009). Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigten sich Männer doppelt bis dreifach so häufig betroffen wie Frauen (Herold, 2015; Paul et al., 2009). Die Mortalitätsrate einer DCM liegt nach fünf Jahren bei 50% und nach zehn Jahren bei 70% (Dec and Fuster, 1994; Osterziel and Dietz, 2000).

1.3.3 Pathogenese

Die Genese einer DCM ist sehr heterogen. Wichtigste Auslöser sind familiäre bzw. genetische Faktoren, toxische Substanzen, Infektionen (meist viral) des Myokards und nachfolgende inflammatorische/immunologische Prozesse (Ameling et al., 2016).

Eine genetische Ursache wird in bis zu 25% der DCM-Fälle vermutet. Bei familiär gehäufte DCM wurden verschiedene auslösende Gendysfunktionen identifiziert (Grünig et al., 1998; Michels et al., 1992). Sowohl autosomal dominante, autosomal rezessive, mitochondriale wie auch X-chromosomale Erbgänge wurden nachgewiesen (Hershberger and Siegfried, 2011; Towbin and Bowles, 2002). Betroffene Proteine sind häufig Bestandteil des myokardialen Kontraktionsapparates wie Laminin A / C, Dystrophin und Aktin (Frey and Katus, 2008).

Zu den wichtigsten toxischen Auslösern einer DCM zählen chronischer Alkoholkonsum (Paul et al., 2009) und Zytostatika, wie beispielsweise Vertreter der Anthrazykline (Doxorubicin) (Minotti et al., 2004; Pai and Nahata, 2000).

Den dritten wichtigen auslösenden Faktor der DCM stellt die meist virale Infektion des Myokards dar. Die Zusammenhänge einer virusbedingten Myokarditis und die Entwicklung einer DCM sind komplex und im Detail nicht vollständig verstanden. Mit der Einführung des Begriffes der „inflammatorischen DCM“ (iDCM) wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich eine iDCM aus einer bestehenden chronischen Myokarditis entwickeln kann und somit als ein mögliches Folgestadium einer Myokarditis beschrieben wird (Elliott et al., 2008; Felix et al., 2008; Karatolios et al., 2006). Diese These wird durch den häufigen immunhistochemischen Nachweis inflammatorischer Prozesse im Myokard von DCM-Patienten unterstützt (Kühl et al., 1995; Kuhl, 2002; Noutsias et al., 1999). Zudem können in Myokardbiopsien von DCM-Patienten häufig Virusbestandteile nachgewiesen werden (Kühl et al., 2005).

Die Entwicklung von einer viral bedingten Myokarditis hin zum Vollbild einer dilatativen Kardiomyopathie kann an Hand eines am Tiermodell entwickelten dreistufigen Erklärungsmodells dargestellt werden. Im Tierexperiment konnten drei Phasen in der Entwicklung einer experimentellen Autoimmunmyokarditis (EAM) gezeigt werden (Kawai, 1999; Mason, 2003). Der Begriff der EAM bezieht sich auf die Krankheitsentwicklung unter

Laborbedingungen und stellt ein mögliches Modell für die Entstehung einer iDCM auf Grundlage einer Myokarditis dar (Dennert et al., 2008; Leuschner et al., 2009).

Die erste Phase beschreibt die direkte zytotoxische Schädigung durch den Erreger. Klinisch bleibt diese Phase in der Regel asymptomatisch und dauert nur wenige Tage (Kindermann et al., 2012). Typische Erreger in Nordamerika und Europa sind Viren, vor allem Enteroviren, Adenoviren, Parvovirus B19 (PVB19) und das Humane Herpesvirus 6 (HHV6) (Cooper, 2009; Karatolios et al., 2006; Kühl et al., 2005). Bei fehlender Erregerelimination entsteht eine chronische Infektion.

Die zweite Phase ist geprägt durch eine dysregulierte Immunantwort, welche zu einer autoimmunen Reaktion des Immunsystems mit Produktion von autoreaktiven Antikörpern (hauptsächlich IgG) gegen kardiale Strukturen wie kardiale Beta-Rezeptoren (Wallukat et al., 1995), kardiales Myosin (Caforio et al., 1992), Troponin I (Okazaki et al., 2003) oder sarkolemmale Proteine, wie zum Beispiel die Natrium-Kalium-ATPase (Baba et al., 2002), führt (Caforio et al., 2013; Feldman and McNamara, 2000; Karatolios et al., 2006; Kawai, 1999; Kindermann et al., 2012). Bei DCM-Patienten mit Nachweis von Autoantikörpern gegen kardiales Myosin zeigt sich beispielsweise ein schlechterer Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu Patienten ohne Autoantikörper (Lauer et al., 2000).

In der dritten Phase entsteht das typische Bild einer DCM mit reduzierter LVEF und dilatierten Ventrikeln. In den meisten Fällen verläuft die Myokarditis nicht chronisch, folglich erreicht nur ein Bruchteil von circa 20% der Erkrankten das Bild einer iDCM (Kindermann et al., 2012; Mason, 2003).

1.3.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Patienten mit einer DCM präsentieren sich klinisch mit dem oben beschriebenen Symptomkomplex einer Herzinsuffizienz. Wichtige Komplikationen sind der plötzliche Herztod (Modi and Krahn, 2011), kardiale Thrombenbildung (Sommer et al., 2014) und perfusionsbedingte Organinsuffizienzen (Herold, 2015). Die Diagnostik der DCM lässt sich in invasive und nicht invasive diagnostische Methoden unterteilen.

1.3.4.1 Nicht invasive Diagnostik

Grundlage jeder ärztlichen Befunderhebung ist die Anamnese. Aufgrund der Ätiologie der DCM sollte der Patient speziell nach familiärer Vorbelastung (Grünig et al., 1998; Pribe-Wolferts et al., 2015; Towbin and Bowles, 2002), Alkoholabusus (Paul et al., 2009), Dauermedikation, der aktuellen Symptomatik (entsprechend den NYHA-Stadien) und möglichen Vorerkrankungen gefragt werden (Herold, 2015). In der körperlichen Untersuchung ist explizit auf Zeichen einer Herzinsuffizienz wie Stauung der Halsvenen, periphere Ödeme, und Dyspnoe zu achten (Schwinger, 2017). Als laborchemischer wichtiger, aber nicht unumstrittener Parameter dient die Bestimmung des Serum NTpro-BNPs (Hoppe et al., 2005; Krishnaswamy et al., 2001; Mueller et al., 2006; Rothenburger et al., 2004).

Ein weiterer wichtiger Pfeiler in der Diagnosestellung der DCM sind die bildgebenden Verfahren. Im Röntgen-Thorax-Bild zeigt sich der typische Befund einer Kardiomegalie (Herold, 2015; Maisch et al., 2002) sowie ggf. Anzeichen einer pulmonalen Stauung mit parahilären Verschattungen und Kerley-B-Linien (Bankier et al., 1996).

In der transthorakalen Echokardiographie zeigen sich eine Dilatation der Herzkammern mit Vergrößerung der ventrikulären Diameter, eine generalisierte Hypokinesie und teilweise dilatationsbedingte Klappeninsuffizienzen (hauptsächlich der Mitralklappe). Zudem erfolgt echokardiographisch die Bestimmung der LVEF, um die Schwere der kardialen Einschränkung zu quantifizieren und um Rückschlüsse auf die Prognose zu ziehen. (Maisch et al., 2002).

Neuestes eingesetztes bildgebendes Verfahren ist die Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), mit der ebenfalls eine Bestimmung der LVEF erfolgen kann (Ehlermann and Katus, 2012; Paul et al., 2009). Zudem ergeben sich weitere wichtige Informationen, wie beispielsweise der Nachweis einer myokardialen Inflammation im Sinne eines late gadolinium enhancement (LGE) (Vöhringer et al., 2007). Die Aussagekräftigkeit des late gadolinium enhancement bei der DCM wird allerdings kontrovers diskutiert, da nur circa die Hälfte der Patienten dieses Phänomen aufweist (Looi et al., 2010; McCrohon et al., 2003). Wird ein LGE beobachtet, zeigt sich dieses meist in der

Wandmitte des Myokards (Looi et al., 2010). Auch gibt es Anzeichen für eine Korrelation zwischen LGE und der Prognose der Patienten mit DCM (Leong et al., 2012).

1.3.4.2. Invasive Diagnostik

Der invasive Bestandteil der Diagnostik besteht aus einer Herzkatheteruntersuchung. Diese dient zum Einem dem Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung (KHK), folglich einer ischämischen Kardiomyopathie, durch Beurteilung der Koronararterien (Ehlermann and Katus, 2012). Des Weiteren kann mittels Laevokardiographie die Pumpleistung des linken Ventrikels visualisiert werden. Somit ist die Laevokardiographie eine weitere Option zur Beurteilung der LVEF (Maisch et al., 2002).

Zudem kann im Zuge einer Herzkatheteruntersuchung zur histologischen Beurteilung des Myokards eine Myokardbiopsie durchgeführt werden. Des Weiteren kann über die gewonnenen Gewebeproben ein Virusnachweis erfolgen (Caforio et al., 2013; Cooper et al., 2007; Kuhn et al., 2005; Strauer et al., 2001).

1.3.5 Therapeutische Optionen

Die therapeutischen Optionen der dilatativen Kardiomyopathie sind begrenzt.

Grundlage ein jeder Therapie ist die Vermeidung kardiotoxischer Stoffe. Hier sind vor allem kardiotoxische Medikamente, Drogen und Alkohol zu nennen (Herold, 2015).

Die medikamentöse Therapie kann auf mögliche Ursachen der DCM keinen Einfluss nehmen, daher steht die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Wurde die Diagnose einer Herzinsuffizienz gestellt, sollte sofort mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. Dies gilt auch für Patienten, die noch keine Symptomatik aufweisen (Hunt et al., 2005).

Mortalität und Morbidität verbessernde Substanzklassen in der Herzinsuffizienztherapie sind Betablocker (Flather et al., 2005; Hjalmarson et al., 2000), ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten (CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Garg and Yusuf, 1995), sowie Aldosteronantagonisten (Pitt et al., 1999; Zannad et al., 2011).

Zu Beginn der Herzinsuffizienztherapie werden Betablocker und ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit AT1-Blocker verabreicht. Bei Patienten mit weiterhin hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion und klinischer Symptomatik werden anschließend Aldosteron-Antagonisten gegeben. Führt auch diese Dreierkombination trotz maximal tolerierter Dosis zu keiner Verbesserung, kann ein Neprilysininhibitor kombiniert mit Valsartan (AT1-Blocker) anstatt des ACE-Hemmers bzw. AT1-Blockers eingesetzt werden (Kempf et al., 2017; Ponikowski et al., 2016).

Die Substanzklasse der Neprilysininhibitoren kombiniert mit Valsartan konnte in mehreren Studien Vorteile gegenüber einer alleinigen Therapie mit ACE-Hemmern zeigen (McMurray et al., 2014; Packer et al., 2015) und wurde erstmalig 2016 von der ESC in ihre Leitlinien aufgenommen (Ponikowski et al., 2016). Durch die Blockade von Neprilysin werden die natriuretischen Peptide (ANP / BNP / CNP) vermindert abgebaut. Dies hat eine Blutdrucksenkung, Vasodilatation und Natriurese zur Folge und somit positive Einflüsse auf die Herzinsuffizienz (Kempf et al., 2017).

Bei Patienten mit einem Sinusrhythmus und konstant erhöhter Herzfrequenz > 70/min unter Betablockertherapie kann als weitere Option der I_f -Kanalblocker Ivabradin eingesetzt werden, der unter diesen Bedingungen positive Einflüsse auf die Herzinsuffizienz hat (Swedberg et al., 2010).

Zur symptomatischen Therapie werden Diuretika eingesetzt (Ponikowski et al., 2016).

Besteht bei Patienten mit DCM eine hochgradig eingeschränkte LVEF (<35%) sowie ein Linksschenkelblock und eine QRS-Zeit > 150ms, ist die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) gegeben. Die Synchronisation wirkt sich positiv auf die Mortalität und Morbidität aus (Bristow et al., 2004; Cleland et al., 2013; Kang et al., 2015).

Bei einer LVEF <35% über mehr als neun Monate steigt die Gefahr eines plötzlichen Herztodes durch Kammerflimmern. Deswegen ist hier in Kombination mit der CRT die Indikation für die prophylaktische Implantation eines implantierbaren cardioverten Defibrillators (ICD) oder für das Tragen einer Defibrillatorweste gegeben (Bardy et al., 2005; Demming et al., 2015; Jung et al., 2006 Defibrillatorweste; Theuns et al., 2010).

In schwerwiegenden therapieresistenten Situationen bleiben die Optionen eines left ventricular assist device (LVAD) zur Unterstützung der kardialen Funktion oder einer Herztransplantation (Herold, 2015).

Wird als Ursache einer DCM eine inflammatorische Genese vermutet, kann der Versuch einer kausalen Therapie erfolgen. Ist ein negativer Virusnachweis erfolgt, ist die Therapie mit Immunsuppressiva eine mögliche Option, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann (Frustaci et al., 2003).

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die Immunadsorptionstherapie (IA) und anschließende intravenöse Immunglobulin- (IVIG) Gabe. Diese wird im Folgenden näher besprochen.

1.4 Immunadsorptionstherapie und intravenöse Immunglobulin Gabe

Die Immunadsorptionstherapie ist eine Therapieform, die zu den Apheresen gezählt wird. Unter einer Apherese versteht man die extrakorporale Entfernung von Proteinen, Zellen oder anderen pathogenen Substanzen aus dem Blut des Patienten. Es kann zwischen selektiven und unselektiven Aphereseverfahren unterschieden werden. Die unselektive Apherese wird als Plasmapherese bezeichnet. Hierbei wird das Blut des Patienten in das Plasma und die korpuskulären Anteile aufgetrennt. Anschließend wird das Plasma verworfen und die im Plasma enthaltenen Bestandteile können somit entfernt werden. Daraufhin erfolgt die Retransfusion der korpuskulären Bestandteile gemeinsam mit einem Plasmaersatz (z.B. Frischplasma). Entscheidender Unterschied der selektiven Apheresen ist die gezielte Entfernung einzelner Bestandteile aus dem Plasma der Patienten. Zu den selektiven Apheresen gehören zum Beispiel die low-density-lipoprotein (LDL)- Apherese, die Zytapherese (Entfernung von bestimmten Zelltypen), die Rheopherese (Reduktion der Blutviskosität) und auch die Immunadsorption (Strasser, 2014).

Grundgedanke der Immunadsorptionstherapie ist es, schädliche Autoantikörper aus dem Serum der Patienten zu filtrieren und so die krankheitsverursachenden Auslöser zu bekämpfen. Auf das Verfahren wird in Abschnitt 2.5 genauer eingegangen. Das Therapieverfahren wird bereits erfolgreich beim Guillain-Barré-Syndrom (Galldiks et al., 2009), Myasthenia Gravis (Wagner et al., 2008) und Multipler Sklerose (D and K, 2016)

angewandt.

Auch in der Therapie der DCM konnte bereits in mehreren Studien eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch IA gezeigt werden (Dandel et al., 2012; Felix et al., 2000; Müller et al., 2000; Ohlow et al., 2017). In kleinen, nicht-randomisierten Studien wurden unterschiedliche Durchführungsprotokolle der Immunadsorptionstherapie untersucht. So führte zum Beispiel eine Studie von Felix et al. die Immunadsorption initial an drei aufeinanderfolgenden Tagen durch und anschließend über drei Monate an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Felix et al., 2000). In der Arbeitsgruppe um Staudt et al. hingegen, wurde ein einmaliger Zyklus der Immunadsorption an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt (Staudt et al., 2006).

Nach der IA folgt die intravenöse Gabe von Immunglobulinen. Die intravenösen Immunglobuline werden aus Plasmaspenden von Hunderten bis Tausenden menschlicher Spender generiert (Jolles, 2002). Durch die Vielfalt der Spender wird somit ein breites Spektrum der variablen Antikörperregion (Fab-Region) erfasst. Ebenfalls entspricht die Subklassenverteilung der Immunglobuline der der Normalbevölkerung (Kazatchkine and Kaveri, 2001). Die Gabe der IVIG erfolgt auf Grund zweier unterschiedlicher Aspekte. Nach der Immunadsorption ist die Infektabwehr der Probanden geschwächt, durch die Gabe der IVIG kann dieser temporären Immunschwäche entgegengewirkt werden und Infektionen können vermieden werden (Jolles, 2002).

Des Weiteren verursacht die IVIG-Gabe eine positive immunmodulatorische Wirkung. Diese Wirkung ist vielfältig und im Detail nicht abschließend verstanden. Mögliche Aspekte dieser Wirkung sind die Inaktivierung des Komplementsystems, die Blockade von Fc-Rezeptoren, Neutralisierung von Autoantikörpern und die Veränderung der Zytokinkonstellation hin zu vermehrter antiinflammatorischer Wirkung (Andersson et al., 1994; Aukrust et al., 1999; Gullestad et al., 2001; Maisch et al., 2017). Erfolge dieser Therapie haben sich bereits in mehreren eher kleineren Studien gezeigt. Gullestad et al. wiesen in einer doppelblinden Studie eine Veränderung des Zytokinprofils hin zu antiinflammatorischen Zytokinen nach. Diese Veränderung war mit einer Verbesserung der LVEF verbunden (Gullestad et al., 2001). Auch aktuellere Studien konnten mögliche Verbesserungen der kardialen Funktion nach IVIG-Gabe (teilweise in Kombination mit Immunadsorptionstherapie) zeigen (Dennert et al., 2010; Ohlow et al., 2017).

1.5 Ziel dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss einer Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe bei Patienten mit „recent-onset“ DCM zu untersuchen. Besonderer Fokus wurde darauf gelegt, Veränderungen der Klinik, der myokardialen Funktion, laborchemischer Herzinsuffizienzparameter wie auch der Lebensqualität dieser Patienten zu erfassen.

In retrospektiver Analyse eines Patientenkollektives sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Welchen Einfluss hat eine Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe bei Patienten mit „recent-onset“ DCM auf die NYHA-Stadien, die LVEF, die linksventrikulären Diameter und die NTpro-BNP-Spiegel?
2. Kann eine Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe bei Patienten mit „recent-onset“ DCM die Lebensqualität dieser Patienten signifikant verändern?
3. Gibt es Prädiktoren, die einen positiven Therapieverlauf wahrscheinlicher machen?

2. Material und Methoden

2.1 Methodisches Vorgehen

Die Datenakquise der vorliegenden Arbeit fand von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 statt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2016 bei Diagnose einer „recent-onset“ dilatativen Kardiomyopathie eine Immunadsorptionstherapie mit nachfolgender Verabreichung von humanen Immunglobulinen. Die Follow-Up-Untersuchungen wurden bis einschließlich Dezember 2016 durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Als Quelle diente das klinikinterne Dokumentationsprogramm (SAP). Die benötigten Daten wurden aus ambulanten und stationären Arztbriefen, Untersuchungsbefunden, Laborbestimmungen und Behandlungsdokumentationen entnommen, anonymisiert, aufgelistet und ausgewertet. Die Evaluation der Lebensqualität vor und nach Therapie erfolgte mittels standardisierter Fragebögen, die durch die Patienten beantwortet wurden.

Im Folgenden werden das Patientenkollektiv, das diagnostische Vorgehen bei Erstdiagnose, die Studienverlaufparameter, die Bestimmung der Lebensqualität, das Immunadsorptionsverfahren, die Definition des Therapieerfolgs sowie die statistische Auswertung genauer erläutert.

Alle Patienten wurden über die Erhebung und Auswertung ihrer Daten informiert und haben ihr Einverständnis zur Auswertung der Daten gegeben. Ebenfalls richtete sich die Arbeit nach den Leitlinien der aktuellen Deklaration von Helsinki und auch die Ethikkommission der Universität Ulm erklärte sich mit dem Vorgehen einverstanden. Das Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm ist unter dem Aktenzeichen 157/17 vermerkt.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 35 Patienten mit neu aufgetretener DCM. Alle Patienten erhielten eine optimale leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (OMT) mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Blocker, Betablocker, Mineralokortikoidantagonisten und ggf. Diuretika (Ponikowski et al., 2016). Um eine möglichst effektive medikamentöse Therapie zu gewährleisten, wurden die jeweiligen Substanzklassen bis zur individuell tolerierten Maximaldosis (im Rahmen der vom Hersteller angegebenen Maximaldosis) auftitriert. Zeigte sich unter OMT ein stabiler Krankheitsverlauf mit weiterhin hochgradig reduzierter linkventrikulärer Pumpfunktion und ohne zu erwartende weitere Verbesserung der LVEF unter medikamentöser Therapie, wurden die Patienten der Immunadsorptionstherapie zugeführt.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Immunadsorptionstherapie mit nachfolgender IVIG-Gabe am Universitätsklinikum Ulm.

2.3 Diagnostisches Vorgehen bei Erstdiagnose

Die Erstdiagnose DCM wurde durch mehrere Untersuchungsschritte gesichert.

Als erster diagnostischer Schritt erfolgte eine Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten, um eine mögliche Herzinsuffizienzsymptomatik mit den Leitsymptomen Dyspnoe, Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwellung der Jugularvenen und peripheren Knöchelödemen (Herold, 2015; Schwinger, 2017), zu erkennen. Die Schwere der Herzinsuffizienzsymptomatik wurde anhand der New-York-Heart-Association-Klassifikation bestimmt (**Tabelle 4**) (Hoppe et al., 2005).

Tabelle 4: Einteilung der Herzinsuffizienzsymptomatik nach NYHA-Stadien entsprechend der European Society of Cardiology, 2012. NYHA= New York Heart Association. Diese Tabelle wurde in Anlehnung an Herold Innere Medizin 2015 erstellt (Herold, 2015).

NYHA- Stadien	Klinische Symptomatik
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität: Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität: Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität: Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben: Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Ein wichtiger Bestandteil der Anamnese war zudem eine negative Familienanamnese bezüglich Kardiomyopathien.

Des Weiteren erfolgte eine invasive und nicht-invasive Diagnostik, um die Genese der neu aufgetretenen Kardiomyopathie zu erfassen. Alle Patienten erhielten eine transthorakale Echokardiographie, teilweise ein Kardio-MRT sowie eine Herzkatheteruntersuchung, wenn möglich mit Myokardbiopsie (Shaw et al., 2017). Ausgeschlossen wurden Patienten mit peripartaler Kardiomyopathie, ischämischer Kardiomyopathie, primär ursächlichen Klappenitien oder aktiver Myokarditis. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in **Abbildung 1** dargestellt.

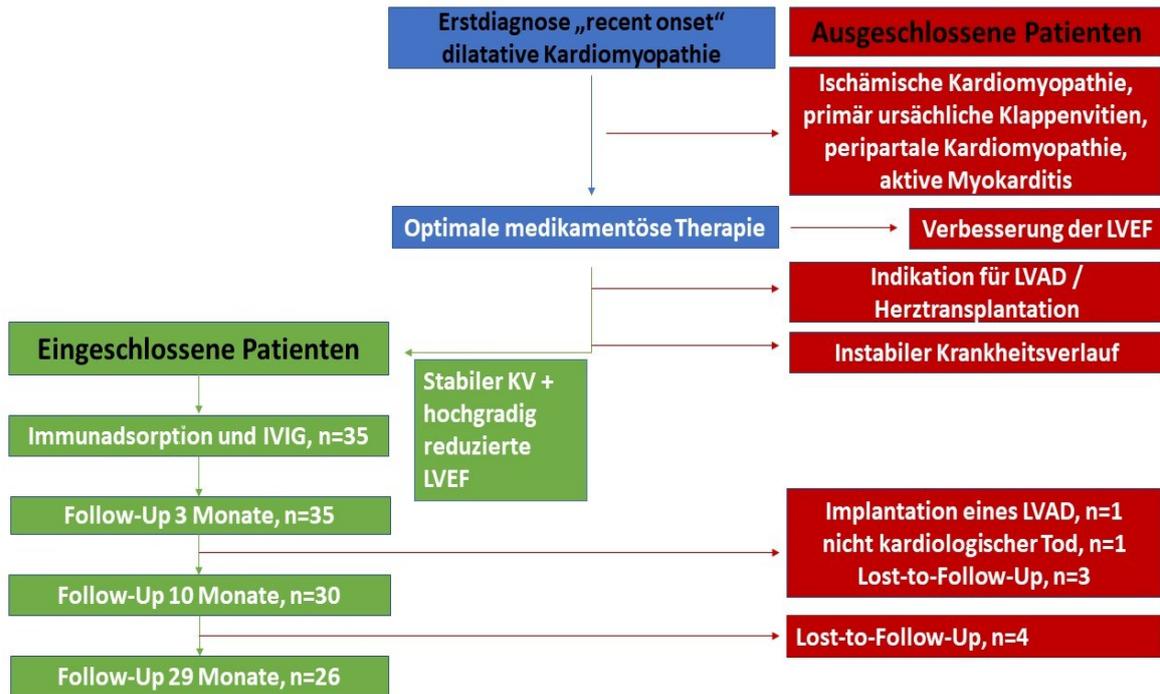


Abbildung 1: Darstellung der in diese Arbeit ein- und ausgeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM. Sowie Verlauf der Patientenanzahlen während des Follow-Up-Zeitraums. n= Patientenzahl, KV= Krankheitsverlauf, LVAD= left ventricular assist device, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die dargestellten Informationen wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al. (Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2.4 Verlaufsparemeter

Bei Erstdiagnose, vor Immunadsorption und bei allen Follow-Up-Untersuchungen wurden folgende Parameter systematisch erhoben, um den Krankheitsverlauf möglichst genau abzubilden: NYHA-Klassifikation, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, enddiastolischer linksventrikulärer Diameter (LVDD) sowie endsystolischer linksventrikulärer Diameter (LVDs). Die Bestimmung des NTproBNP konnte nicht bei allen Follow-Up-Untersuchungen in ausreichender Zahl erhoben werden und weicht deshalb von den Follow-Up-Terminen ab. Die Follow-Up-Untersuchungen fanden für die Patienten drei, zehn und 29 Monate nach Immunadsorptionstherapie statt.

Die Feststellung der NYHA-Klassifikation erfolgte, wie oben beschrieben, anamnestisch an den jeweils festgelegten Zeitpunkten.

2.3.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LVEF ist der wichtigste Parameter zur Erfassung der Auswurfleistung und gibt einen prozentualen Anteil des enddiastolischen Füllungsvolumens des linken Ventrikels an. Bei der echokardiographischen Erfassung dieses prozentualen Anteils wird das Schlagvolumen, welches der linke Ventrikel in seiner Kontraktionsphase auswirft, ins Verhältnis zum enddiastolischen Füllungsvolumen (EDV) des linken Ventrikels gesetzt. Das Schlagvolumen ist die Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Füllungsvolumen (ESV) des linken Ventrikels (Arastéh, 2013).

$$\text{LVEF} = ((\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}) * 100\%$$

Zur quantitativen Bestimmung der LVEF wurde die Scheibchensummationsmethode nach Simpson verwendet. Hierfür wird die Fläche des endokardial begrenzten Cavums des linken Ventrikels sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch in zwei Ebenen (Vierkammer- und Zweikammerblick) markiert und ein computergenerierter Algorithmus errechnet hieraus die LVEF. Der Zeitpunkt der Enddiastole ist als „unmittelbar nach Schluss der Mitralklappe“, die Endsystole als „unmittelbar vor Öffnen der Mitralklappe“ definiert (Lang et al., 2005). Die Bestimmung der LVEF nach Simpson ist in **Abbildung 2** beispielhaft gezeigt.

Eine LVEF > 55% wird als normwertig, zwischen 54-45% als leichtgradig reduziert, zwischen 44-35% als mittelgradig reduziert und < 35% als hochgradig reduziert bewertet (Herold, 2015). In **Tabelle 5** ist die Quantifizierung des Schweregrades der systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels anhand der LVEF dargestellt.

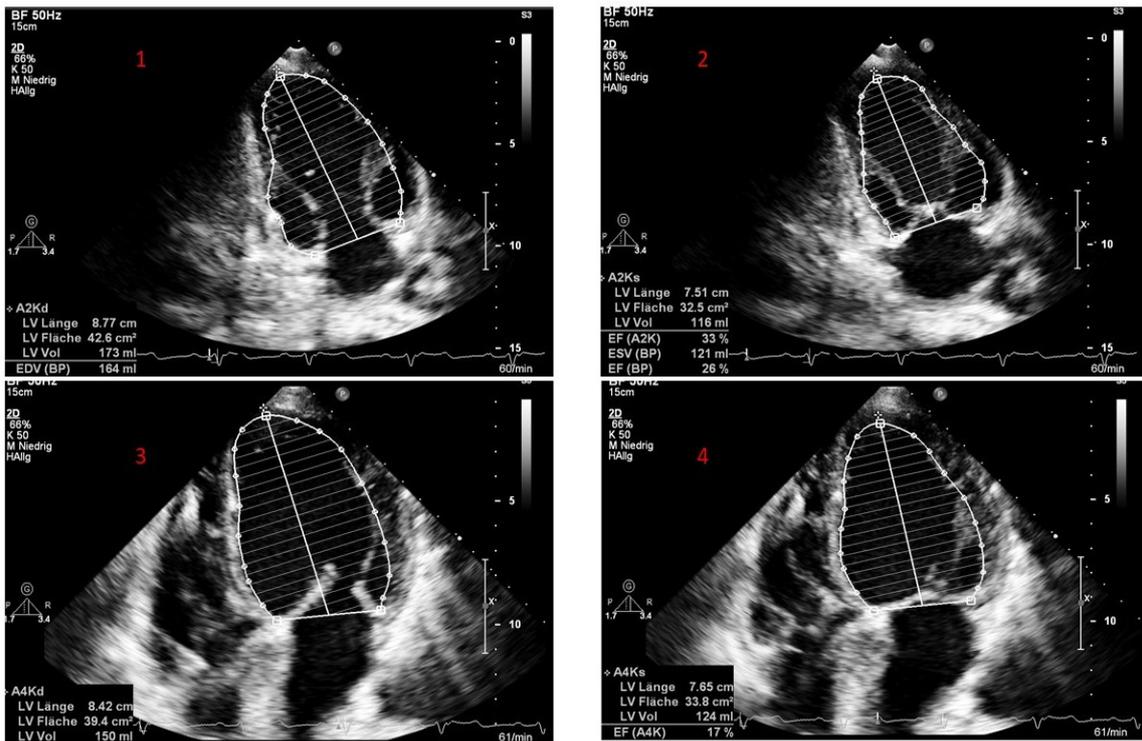


Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung der Messung der LVEF nach Simpson in der Echokardiographie. Die schraffierten Flächen markieren das Cavum des linken Ventrikels. 1= markiertes Cavum im Zweikammerblick zum Zeitpunkt der Enddiastole, 2= markiertes Cavum im Zweikammerblick zum Zeitpunkt der Endsystole, 3= markiertes Cavum im Vierkammerblick zum Zeitpunkt der Enddiastole, 4= markiertes Cavum im Vierkammerblick zum Zeitpunkt der Endsystole. LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion Die Bilder wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm für Echokardiographien der Universität Ulm entnommen und modifiziert. Der Abdruck dieser Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Innere Medizin II der Universität Ulm.

Tabelle 5: Einteilung der Herzinsuffizienzschweregrade nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Diese Tabelle wurde in Anlehnung an Herold Innere Medizin 2015 erstellt (Herold, 2015).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	Schweregrad der systolischen Dysfunktion
>55%	Normale systolische Funktion
45-54%	Leichtgradig eingeschränkte systolische Funktion
35-40%	Mittelgradig eingeschränkte systolische Funktion
<35%	Hochgradig eingeschränkte systolische Funktion

2.3.2 Endsystolischer und enddiastolischer linksventrikulärer Diameter

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung eines Therapieerfolges ist die echokardiographische Verlaufsbeurteilung der linksventrikulären Diameter enddiastolisch und endsystolisch. Dies ermöglicht eine Evaluation der Größenentwicklung des linken Ventrikels über den Beobachtungszeitraum (Weihs, 2013).

Die Bestimmung dieser Diameter erfolgt durch die Darstellung des linken Ventrikels im Motion-Mode (M-Mode). Der M-Mode ist ein Untersuchungsmodus in der Echokardiographie, in welchem ein eingestellter Bildausschnitt über die Zeit aufgezeichnet wird. Dies ermöglicht dem Untersucher einerseits Volumenveränderungen in einem bestimmten Abschnitt über die Zeit zu verfolgen und andererseits die Ausmessung der enddiastolischen und endsystolischen Diameter. Die Ausmessung der Diameter ist beispielhaft in **Abbildung 3** dargestellt.

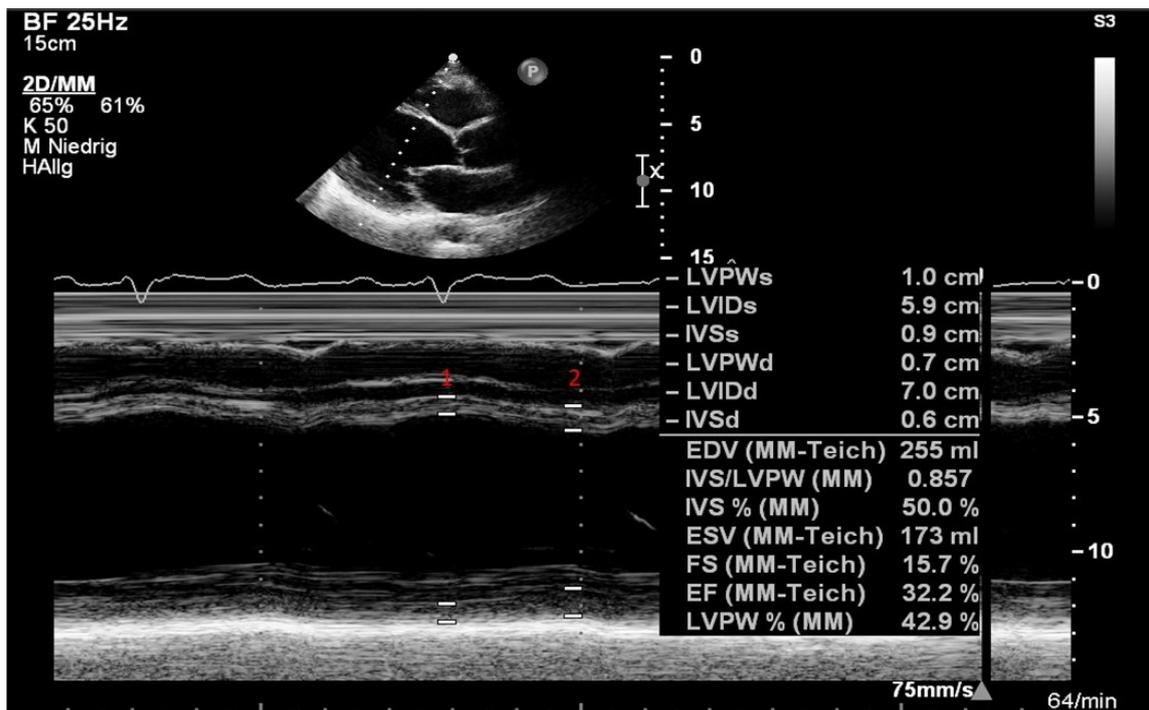


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung des linken Ventrikels im M-Mode mit Bestimmung der linksventrikulären Diameter bei einer Echokardiographie. 1= Messung des enddiastolischen Diameters, 2= Messung des endsystolischen Diameters. M-Mode=Motion-Mode. Die Abbildung wurde aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm für Echokardiographien der Universität Ulm entnommen und modifiziert. Der Abdruck dieser Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Innere Medizin II der Universität Ulm.

2.3.3 N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid

Als laborchemischer Verlaufspareter der Herzinsuffizienz wurde das N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid gewählt. Dies ist ein aus 76 Aminosäuren bestehendes Protein, welches hauptsächlich im Myokard produziert und sezerniert wird. Die Bildung von NT-proBNP erfolgt aus der Vorstufe proBNP durch Spaltung in BNP, dem aktiven Hormon, und NT-proBNP (Steinhilper, 1993). Im Stoffwechsel übernimmt NT-proBNP selbst keine eigene Funktion, es ist als anfallendes Stoffwechselprodukt zu betrachten, ähnlich dem C-Peptid bei der Insulinproduktion. Die Ausschüttung der beiden Stoffe erfolgt bei myokardialen Stress und bei erhöhter Wandspannung der Ventrikel (Ogawa et al., 1991). Es besteht eine Korrelation zwischen der linksventrikulären Funktion, dem prognostischen Krankheitsverlauf und der Höhe des NT-proBNP-Serumspiegels (Luchner et al., 2003; Palazzuoli et al., 2010; Richards et al., 1998).

Die Bestimmung der NT-proBNP-Spiegel erfolgte bei Erstdiagnose, vor und nach Immunadsorption sowie zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Ups durch eine Blutabnahme.

2.5 Evaluation der Lebensqualität

Ziel einer erfolgreichen Herzinsuffizienztherapie ist nicht nur die Verbesserung laborchemischer und echokardiographischer Parameter, sondern auch die subjektiv vom Patienten empfundene Veränderung seiner Lebensqualität. Um diesen sehr heterogenen Parameter „Lebensqualität“ zu objektivieren und im weiteren Verlauf zu kontrollieren, war ein Bestandteil dieser Arbeit die Erhebung des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Dieser Fragebogen ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Hülsmann et al., 2002; Rector et al., 1993; Rector and Cohn, 1992). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen den NYHA-Stadien, der LVEF und dem erreichten Score des MLHFQ besteht (Behlouli et al., 2009). Der Fragebogen beinhaltet 21 Fragen. Diese können jeweils mit den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten „nie, wenig, mäßig, mittel, ziemlich und stark“ beantwortet werden. Je nach Antwort werden null bis fünf Punkte pro Frage vergeben, wobei die Antwort „nie“ null Punkte erhält und nach aufsteigender Reihenfolge die Antwort „stark“ fünf Punkte. Der Gesamtscore liegt folglich im Bereich zwischen null und

105 Punkten. Je höher die Punktzahl eines Patienten ist, desto schlechter ist seine Lebensqualität.

Inhaltlich erfragt der MLHFQ hauptsächlich die Belastungen und Einschränkungen von Herzinsuffizienz-Patienten im alltäglichen Leben. Bei der Analyse des Fragebogens lassen sich verschiedene Unterkriterien zu einer Gesamtauswertung zusammensetzen. Im ersten Teil der Auswertung werden alle 21 Fragen gewertet, dies ergibt einen Gesamteindruck über die Lebensqualität des Patienten. Acht Fragen des MLHFQ erfragen besonders die körperliche Symptomatik der Patienten. Hier werden Punktzahlen von null bis 40 Punkten erreicht. Die emotionale Beeinträchtigung der Patienten wird gesondert mittels fünf Fragen aus dem Gesamtfragenkatalog erfasst und es können null bis 25 Punkte vergeben werden. (Bilbao et al., 2016).

Die Lebensqualität der Patienten wird durch ein Ergebnis des Fragebogens von < 24 Punkten als gut, von 25-45 Punkten als moderat eingeschränkt und von > 45 Punkten als schlecht bewertet (Behlouli et al., 2009).

Vor Erhebung des MLHFQ wurde der Fragebogen dem Patienten erklärt. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen für den Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und Immunadsorption und für den Zeitraum nach der Immunadsorption (Follow-Up 3) auszufüllen. So konnte die Entwicklung der Lebensqualität nach der Immunadsorptionstherapie dargestellt werden.

2.6 Extrakorporale Immunglobulin Adsorption und IVIG-Gabe

Die Immunadsorptionstherapie mit nachfolgender IVIG-Gabe erfolgte bei Patienten, die unter optimaler medikamentöser Therapie einen stagnierenden Krankheitsverlauf mit weiterhin hochgradiger Einschränkung der LVEF aufwiesen.

Die Immunadsorption ermöglicht eine unspezifische Entfernung von Immunglobulinen. Vor Beginn der Therapie erhielten alle Patienten einen zentralen Venenzugang über einen Shaldon-Katheter in der Vena jugularis interna.

Im ersten Schritt der Immunadsorption wurde das Plasma vom antikoagulierten Patientenblut separiert. Die Antikoagulation erfolgte mittels Activated Clotting Time (ACT)

gesteuerter Heparin-gabe. Für die Plasmaseparation wurden Fresenius ART universal® (Fresenius medical care, Bad Homburg, Deutschland) Plasmafiltrationsgeräte verwendet.

Das nun kontinuierlich separierte Plasma wurde anschließend zwei Protein A-Adsorbern Immunadsorba® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) zugeführt. Hier erfolgte die Filtration der Immunglobuline. Bei der Filtration ist jeweils immer ein Immunadsorber im Filtrationszyklus, während der andere Adsorber von bereits gefilterten Immunglobulinen gereinigt wird. Anschließend wird das gereinigte Plasma wieder mit den zellulären Anteilen des Blutes zusammengeführt und dem Patienten retransfundiert ("Übersicht Immunapherese," 2018). Die Steuerung dieser Vorgänge wird durch das Apheresegerät ADAorb® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) gewährleistet. In **Abbildung 4** ist der Ablauf der IA schematisch dargestellt.

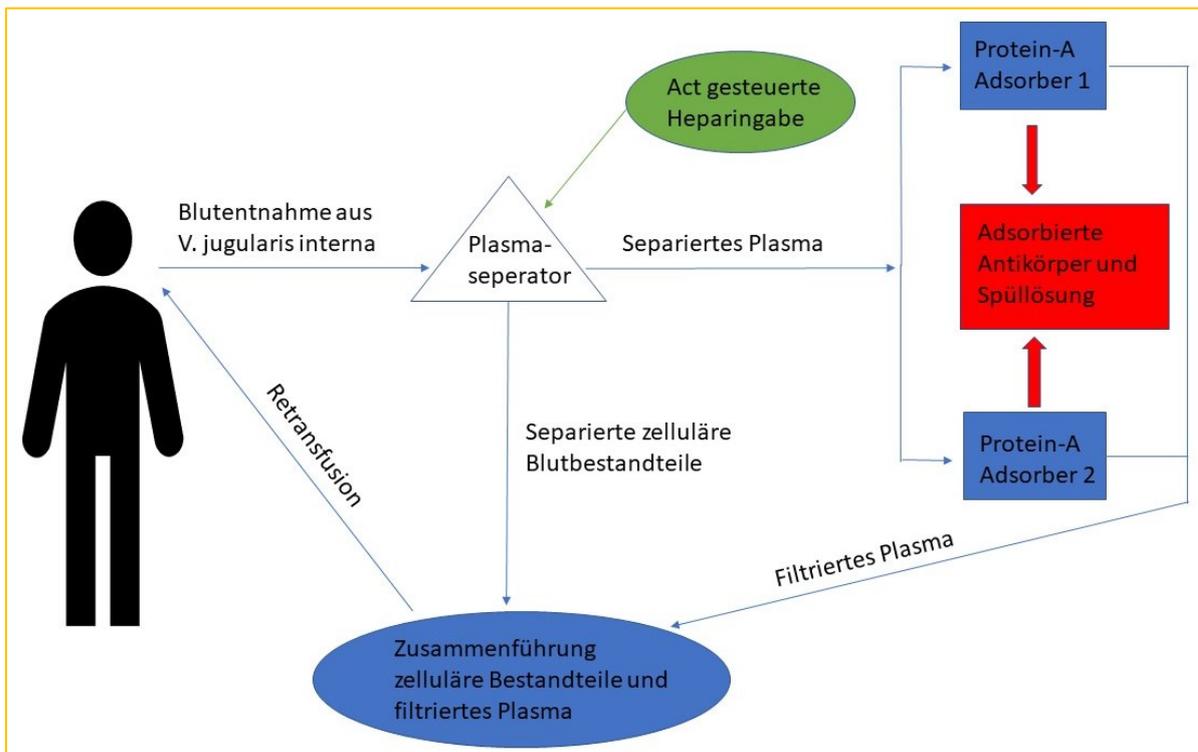


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ablaufs der in dieser Arbeit durchgeführten Immunadsorptionstherapie. Aufgeführt sind die Schritte der Plasmaseparation, der Filtration der Antikörper und die Retransfusion. Act= Activated Clotting Time, V.= Vena

Der Protein A-Adsorber Immunadsorba® besteht aus zwei Komponenten: einer Sepharose Trägermatrix und daran kovalent gebundene Protein-A-Bestandteile ("Immunosorba," 2018). Protein A ist ein Protein, das ursprünglich aus dem Bakterium Staphylococcus aureus

isoliert werden konnte. Es zeichnet sich durch die hohe Bindungsaffinität zu Immunglobulinen aus. Die Bindung erfolgt am Fc-Fragment der Immunglobuline. Die Affinität von Protein A ist am höchsten gegen Immunglobulin G (IgG), wodurch es zu einer effektiven Reduktion der IgG-Serumspiegel durch Protein-A-Adsorber kommt (Belàk et al., 1994).

Die Immunglobulin-Adsorption wurde in unserer Arbeit an fünf aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Kontrolle der IgG-Serumspiegel erfolgte über ein laborchemisches Monitoring. Ziel war es, den IgG-Anteil um 95% des Ausgangswertes zu senken.

Nach dem letzten Immunadsorptionszyklus erhielten die Patienten eine einmalige IVIG-Gabe (Privigen®, CSL Behring, Marburg, Deutschland). Es wurden 0,5g/kg Körpergewicht verabreicht. Dies führte zu einem effektiven Anstieg des IgG-Spiegels. Ebenfalls erhielten alle Patienten eine Infektprophylaxe mit dem Antibiotikum Levofloxacin 500 mg einmal täglich über fünf Tage.

2.7 Definition des Therapieerfolgs

Der Therapieerfolg wurde auf zwei unterschiedliche Arten definiert. Zum einen wurde ein bereits etabliertes Scoringssystem aus einer Immunadsorptions-Studie von Ohlow et al. (2017) verwendet. Hier wurde für jede Verbesserung der in **Tabelle 6** aufgeführten Parameter ein Punkt vergeben. Ein Gesamtscore von zwei oder mehr Punkten wurde als erfolgreiche Therapie gewertet (Ohlow et al., 2017).

Tabelle 6: Scoringssystem in Anlehnung an Ohlow et al. (Ohlow et al., 2017). Für jedes erfüllte Kriterium wurde ein Punkt vergeben. Eine Punktzahl von zwei oder mehr Punkten wurde als Therapieerfolg gewertet. MLHFQ= Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NYHA= New York Heart Association, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser, NTpro-BNP= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid

Kriterien zur Bewertung des Therapieerfolgs der Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe
Abfall des MLHFQ ≥ 5 Punkte
Abfall der NYHA-Klasse ≥ 1 Punkt
Absoluter Anstieg der LVEF ≥ 10 %
Verkleinerung des LVDd $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert
Abfall des NT-proBNP Levels $\geq 50\%$
Anstieg der maximalen Ergometrieleistung $\geq 25\%$

Mit Fokus auf die myokardiale Kontraktilität des Herzens erfolgte die Evaluation des Therapieerfolgs zusätzlich anhand eines zweiten Auswertungsschemas. Um die LVEF als wichtigen, objektivierbaren Parameter im Verlauf einer Herzinsuffizienz besonders zu gewichten, definierten wir hier einen Anstieg der LVEF um 20% des Ausgangswertes in mehr als zwei Follow-Up-Terminen als Therapieerfolg.

Es erfolgte eine separate Auswertung der erhobenen Patientendaten mittels beider Scores.

2.8 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm GraphPad Prism Statistics® (GraphPad Software, Inc., CA 92037, USA) verwendet. Die Ergebnisse wurden als Median und Interquartilsabstand (IQA) dargestellt. Die Bestimmung des Medians erfolgt durch Auflistung der Werte der Größe nach ansteigend. Der Median ist definiert als genau der Wert, welcher sich in der Mitte der Auflistung befindet. Der Median wurde dem arithmetischen Mittel vorgezogen, da aufgrund der eher geringen Größe des Patientenkollektivs ein starker Einfluss von Ausreißerwerten (besonders große oder kleine Werte) auf das arithmetische Mittel zu befürchten gewesen wäre. Der Median ist gegenüber diesen Ausreißerwerten deutlich robuster (Osius, 2009). Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsparameter in der Statistik, durch ihn wird die Verteilung einer Datenmenge dargestellt. Er berechnet sich aus der Differenz zwischen dem 75%-Quantil und dem 25%-Quantil ($IQA = x_{75} - x_{25}$).

Die klinischen Ergebnisse der Patienten wurden mit einer nichtparametrischen Datenanalyse ausgewertet. Um mögliche statistische Unterschiede der NYHA-Stadien, der LVEF, der LVDd/s und der NT-proBNP-Spiegel im Beobachtungszeitraum darzustellen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Der Wilcoxon-Test wurde durchgeführt, um die erhobenen Werte eines Parameters auf statistische Unterschiede im zeitlichen Verlauf zu prüfen. Für einen p-Wert $< 0,05$ wurde statistische Signifikanz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Ausgangscharakteristika des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose

Das Patientenkollektiv besteht aus 35 (n=35) Patienten, die an einer „recent-onset“ dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind. Von den 35 Patienten sind elf weiblichen und 24 männlichen Geschlechts. Das Alter der Patienten liegt im Median bei 47,1 Jahren (IQA 53,8-35,1 Jahre).

Wie bereits beschrieben, wurden bei Erstdiagnose zum Ausschluss möglicher ursächlicher Auslöser einer Kardiomyopathie mehrere Untersuchungen durchgeführt. In der durchgeführten Koronarangiographie zeigten insgesamt zwölf Patienten eine KHK. Von diesen zwölf Patienten hatten acht Patienten eine 1-Gefäßerkrankung und vier Patienten eine 2-Gefäßerkrankung. Der Schweregrad dieser KHK wurde als nicht ursächlich für die bestehende Herzinsuffizienz gewertet.

27 Patienten erhielten im Rahmen der Koronarangiographie eine Myokardbiopsie, wovon sich in 13 Biopsien ein positiver Virusnachweis zeigte. Davon zeigten elf Biopsien einen Nachweis von Parovirus B19, zwei Biopsien einen Nachweis von Humanem Herpesvirus 6 und eine Biopsie erbrachte den Nachweis beider Viren. In 14 Biopsien wurden keine Viren gefunden. Ein Kardio-MRT wurde bei insgesamt 18 Patienten durchgeführt. Hiervon zeigten insgesamt 13 Patienten ein Late-Enhancement als Anzeichen für eine entzündliche Reaktion (Gutberlet et al., 2013; Laissy et al., 2002). Betrachtet man Myokardbiopsie sowie Kardio-MRT, konnte mit diesen beiden Methoden bei insgesamt 21 Patienten (67,7%) eine myokardiale Infektion oder Inflammationsreaktion beobachtet werden.

Anamnestisch gaben alle Patienten an, vor Auftreten der Herzinsuffizienzsymptomatik kardial gesund gewesen zu sein. Ebenfalls konnte bei allen eingeschlossenen Patienten eine negative Familienanamnese bezüglich Kardiomyopathien erfragt werden. Des Weiteren konnte bei 26 Patienten ein Infekt in der näheren Vorgeschichte erhoben werden. Der Infekt lag im Median 1,4 Monate (IQA 2,9-0,6 Monate) vor Erstdiagnose. Echokardiographisch zeigten alle Patienten keine ursächlichen Klappenveränderungen. Diese Ausgangscharakteristika sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Tabelle 7: Ausgangscharakteristika der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) oder als Anzahl (n) dargestellt. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. n= Anzahl, (%)= prozentualer Anteil zur Gesamtpatientenanzahl, KHK= Koronare Herzkrankheit, PVB 19= Parvovirus B19, HHV 6= Humanes Herpesvirus 6, DCM= dilatative Kardiomyopathie.

Patientenanzahl, n	35
Altersdurchschnitt, Jahre	47,1 (53,8-35,1)
Geschlecht	
Weiblich, n (%)	11 (31,4)
Männlich, n (%)	24 (68,5)
Koronarangiographie, n	35
Keine KHK, n (%)	23 (65,7)
1-Gefäß KHK, n (%)	8 (22,9)
2-Gefäß KHK, n (%)	4 (11,4)
3-Gefäß KHK, n (%)	0 (0)
Myokardbiopsie, n (%)	27 (77,1)
Positiver Virusnachweis, n	13
PVB19, n	11
HHV6, n	3
Kardio-MRT, n (%)	18 (51,4)
Late gadolinium enhancement, n	13
Infekt in der Anamnese, n (%)	26 (74,3)
Zeitraum zwischen Infekt und Erstdiagnose, Monate	1,4 (2,9-0,6)

3.2 Ausgangswerte der Verlaufsparemeter

Als Zeitpunkt für die Ausgangswerte der Verlaufsparemeter legten wir den Zeitpunkt der Erstdiagnose fest. Im Median zeigt sich ein NYHA-Stadium von 3,0 (IQA 3,25-2,5) als Basiswert. Die genaue Verteilung der NYHA-Stadien ist in **Tabelle 8** aufgelistet. Die echokardiographisch beschriebene LVEF liegt bei Erstdiagnose im Median bei 27% (IQA 30,0-24,3%), der größte Teil des Patientenkollektivs zeigt dementsprechend eine hochgradig eingeschränkte LVEF. Die linksventrikulären Diameter betragen im Median 67,0mm (IQA 70,0-63,0mm) in der Enddiastole und 57,0mm (IQA 60,0-49,0mm) in der Endsystole.

Laborchemisch zeigt sich das NT-proBNP im Median bei 5720ng/l (IQA 7293-1850ng/l).

Die Ausgangswerte der Verlaufsparemeter sind in **Tabelle 8** dargestellt.

Tabelle 8: Ausgangswerte der Verlaufsparemeter, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) oder als Anzahl (n) dargestellt. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. NYHA= New York Heart Association, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVDs= linksventrikulärer endsystolischer Diameter, n= Anzahl, (%)= prozentualer Anteil an Gesamtpatientenzahl, NTpro-BNP= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid.

NYHA-Stadium,	3,0 (3,25-2,5)
NYHA I, n (%)	0 (0)
NYHA II, n (%)	5 (14,3)
NYHA III, n (%)	21 (60,0)
NYHA IV, n (%)	9 (25,7)
LVEF, %	27,0 (30,0-24,3)
LVDd, mm	67,0 (70,0-63,0)
LVDs, mm	57,0 (60,0-49,0)
NT-proBNP, ng/l	5720 (7293-1850)

3.3 Einfluss der optimalen medikamentösen Therapie auf die Verlaufsparemeter

Voraussetzung für den Beginn der Immunadsorption war eine optimale medikamentöse Therapie und eine weiterhin hochgradig reduzierte LVEF. Die OMT wurde entsprechend der individuellen Verträglichkeit eines jeden Patienten angepasst und auftitriert. In **Tabelle 9** ist die orale medikamentöse Therapie vor Immunadsorption dargestellt. Die angegebenen Equivalenzdosen beziehen sich auf das Verhältnis zwischen eingenommener Dosis des Patienten und der Maximaldosis nach Herstellerangaben. Die Dauer zwischen Beginn der medikamentösen Therapie und Beginn der Immunadsorption beträgt im Median 5,2 Monate (IQA 6,5-3,3Monate).

Tabelle 9: Übersicht der oralen medikamentösen Therapie, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, vor Beginn der Immunadsorptionstherapie. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) oder als Anzahl (n) und n% dargestellt. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. Die prozentuale Equivalenzdosis bezieht sich auf die vom Hersteller angegeben Maximaldosis. n= Anzahl, (%)= prozentualer Anteil an Gesamtpatientenanzahl.

AT1-Rezeptorblocker, n (%)	9 (25,7)
Equivalenzdosis, %	25,0 (50,0-30,0)
ACE-Hemmer, n (%)	26 (74,3)
Equivalenzdosis, %	50,0 (40,0-100)
Betablocker, n (%)	35 (100)
Equivalenzdosis, %	50,0 (75,0-30,0)
Aldosteronantagonisten, n (%)	34 (97,1)
Equivalenzdosis, %	50,0 (50,0-50,0)
Schleifendiuretika, n (%)	29 (82,9)

Die medikamentöse Therapie zeigte den größten Effekt auf das NYHA-Stadium. Dieses konnte durch die medikamentöse Therapie signifikant um einen Punkt, von 3,0 auf 2,0 im Median, gesenkt werden ($p < 0,001$). Zudem konnten die Serumspiegel des NT-proBNP deutlich positiv beeinflusst werden. Hier zeigte sich im Zeitraum der Medikamenteneinnahme eine Verbesserung von 5720ng/l (IQA 7293-1850ng/l) auf 650ng/l (IQA 1330-356ng/l) ($p < 0,0001$). Keinen relevanten Einfluss hatte die medikamentöse Therapie auf die echokardiographischen Parameter LVEF, LVDd und LVDs. Die LVEF verbesserte sich im Median nicht (von 27% (IQA 30,0-24,3%) auf 27% (IQA 31,0-23,0%)). Die linksventrikulären Diameter verbesserten sich tendenziell, aber ohne statistische Signifikanz. In **Tabelle 10** sind die Veränderungen der Verlaufsparemeter vor Beginn der medikamentösen Therapie und zum Zeitpunkte der Immunadsorption dargestellt und ihre statistische Wertigkeit aufgeführt.

Tabelle 10: Vergleichende Darstellung der Verlaufparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und vor Beginn der Immunadsorptionstherapie. Während dieses Zeitraums erhielten die „recent-onset“ DCM Patienten eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) der Veränderungen dargestellt. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) oder als Anzahl (n) dargestellt. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. NYHA= New York Heart Association, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, n= Anzahl, NTpro-BNP= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid.

	Erstdiagnose	Beginn Immunadsorption	p-Wert
Patienten, n	35	35	-
NYHA,	3,0 (3,25-2,5)	2,0 (2,5-1,1)	<0,001
LVEF, %	27 (30,0-24,3)	27 (31,0-23,0)	0,80
LVDd, mm	67 (70,0-63,0)	65,5 (68,5-61,0)	0,31
LVDs, mm	57,0 (60,0-49,0)	51,0 (51,0-51,0)	0,50
NT-proBNP, ng/l	5720 (7293-1850)	650 (1330-356)	<0,0001

3.4 Immunadsorption und IVIG-Gabe

3.4.1 Verlauf der IgG-Spiegel während Immunadsorption und IVIG Gabe

Die Immunadsorptionstherapie wurde an fünf aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Am letzten Tag der Therapie wurde nach Beendigung der Immunadsorption die IVIG verabreicht. Die Serumspiegel des IgG wurden täglich vor und nach der Immunadsorptionstherapie gemessen.

Durch die Immunadsorption konnte eine erfolgreiche Reduktion der Immunglobulinspiegel erreicht werden. Zum Ende der Immunadsorption betrug die Reduktion im Median 95,8% (IQA 96,7-95,4%). Diese Reduktion bezog sich auf den IgG-Spiegel jedes Patienten vor Immunadsorption. Nach Gabe der IVIG stiegen die IgG-Spiegel am Entlassungstag im Median wieder auf 69% an. In **Abbildung 5** sind die Serum IgG-Spiegel veranschaulicht.

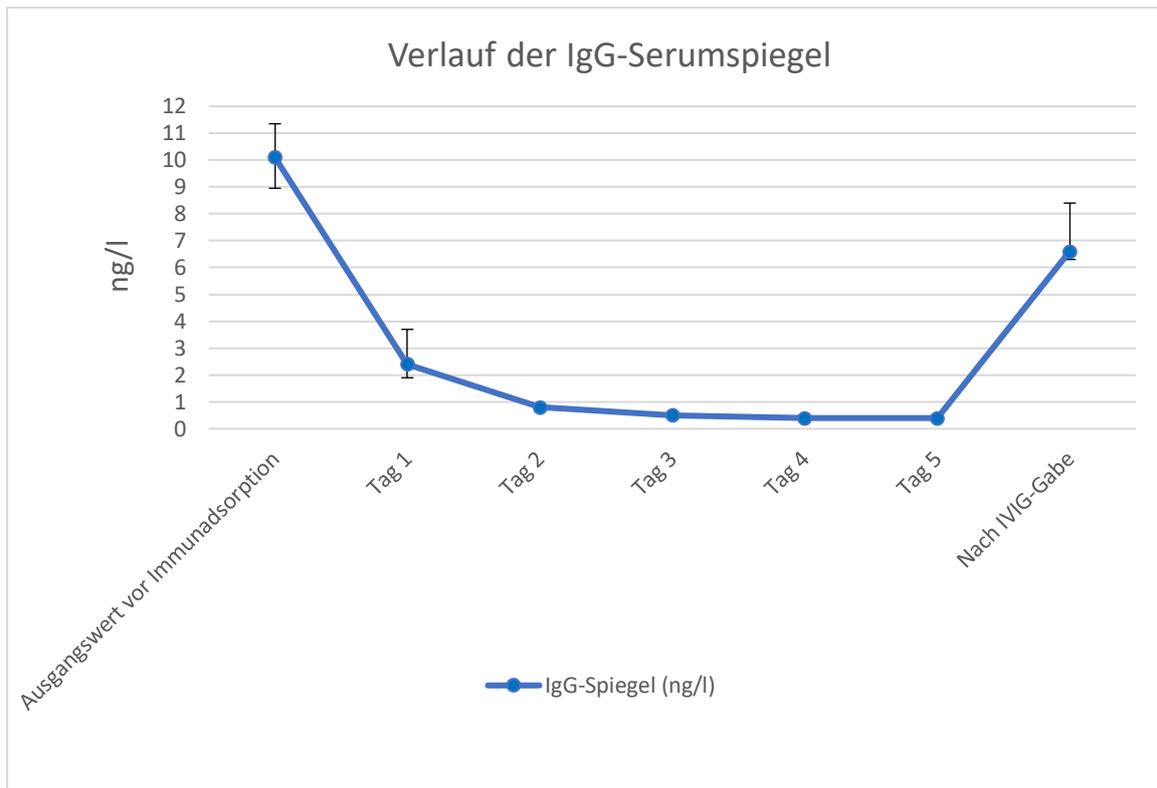


Abbildung 5: Verlauf der IgG-Serumspiegel, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, während der Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe. Die dargestellten Werte beziehen sich jeweils auf die tägliche Blutabnahme nach Immunadsorption bzw. IVIG-Gabe. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) dargestellt. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. Patientenanzahl n=35. ng/l= Nanogramm pro Liter. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al.(Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3.4.2 Komplikationen während der Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe

Wie bei jeder medizinischen Intervention kann es auch bei der Immunadsorption und der IVIG-Gabe zu Komplikationen kommen. Zur Risiko-Nutzen-Abwägung einer Therapie ist dies eine wichtige Information.

Insgesamt wurden bei vier Patienten (11,4%) Komplikationen der Therapie verzeichnet. Zwei der Patienten (5,7%) zeigten in den laborchemischen Kontrollen eine mäßige Thrombozytopenie, jedoch ohne Nachweis von Blutungszeichen. Ein weiterer Patient (2,9%) zeigte eine leichte Hypotonie während der Immunadsorption, die durch Volumengabe therapiert werden konnte und der vierte Patient (2,9%) erlitt eine allergische Reaktion auf die IVIG-Gabe mit Schüttelfrost und Unwohlsein. Bei allen

weiteren Patienten verlief die Therapie ohne Komplikationen. Die aufgetretenen Komplikationen sind in **Abbildung 6** dargestellt.

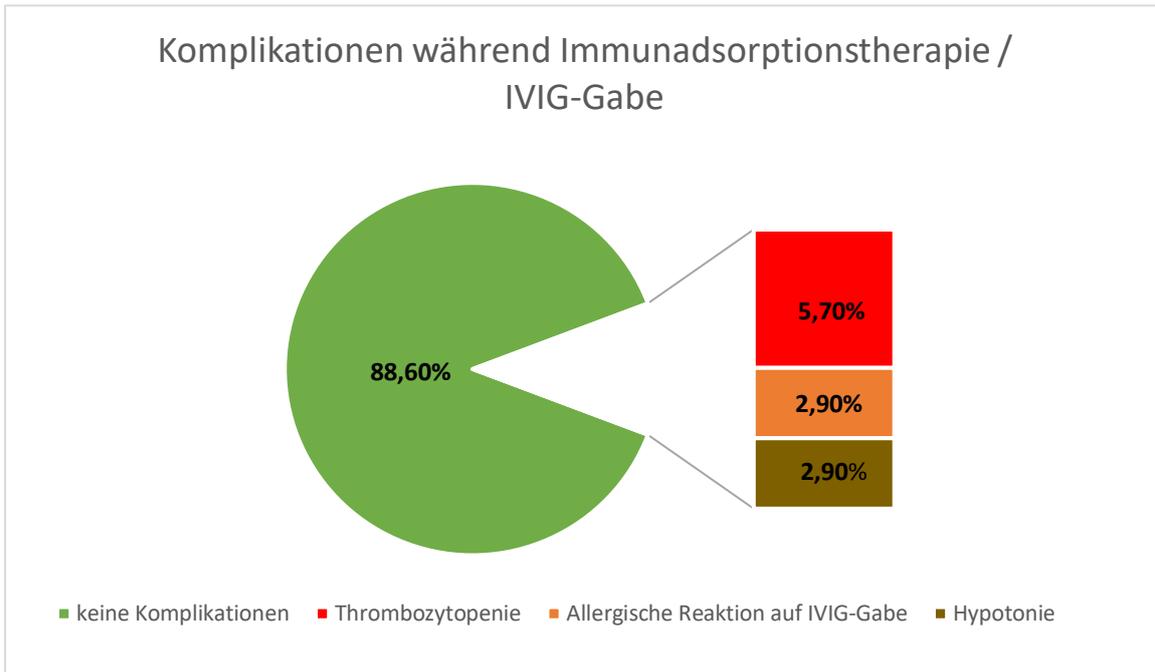


Abbildung 6: Komplikationen während der Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe bei Patienten mit „recent-onset“ DCM. Die angegebenen Prozentzahlen entsprechen den Häufigkeiten der komplikationslosen Therapie bzw. der einzelnen Komplikationen während Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. Patientenanzahl n=35. IVIG= intravenöse Immunglobuline.

3.4.3 Entwicklung der Verlaufsparemeter während des Follow-Up-Zeitraums

Die Erhebung der Follow-Up-Parameter erfolgte zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten. Der erste Follow-Up-Termin fand im Median 3,1 Monate (IQA 4,7-1,8 Monate) nach Immunadsorption statt. An diesem Follow-Up-Termin konnten alle (n=35) Patienten teilnehmen.

Das zweite Follow-Up fand im Median 10,2 Monate (IQA 15,3-6,6 Monate) nach der Immunadsorption statt. Im Vergleich zum ersten Follow-Up verringerte sich die Patientenanzahl auf 30 Patienten. Von diesen fünf Patienten bekam ein Patient ein LVAD implantiert, ein weiterer verstarb an einer nicht kardialen Ursache und drei Patienten erschienen nicht weiter in unserer kardiologischen Ambulanz.

Zudem fand ein Langzeit-Follow-Up-Termin statt, im Median 29,3 Monate (IQA 41,6-14,2) nach Therapie. In diesem Zeitraum verkleinerte sich das Patientenkollektiv nochmals um vier Patienten (n=26) aufgrund von Lost-to-Follow-Up.

Abweichend von diesem Schema wurden die NT-proBNP-Spiegel bei Erstdiagnose, vor und nach Immunadsorption sowie beim Langzeit-Follow-Up bestimmt.

Zur Bestimmung des Signifikanzniveaus wurden die Werte der Follow-Up-Untersuchungen mit den Werten vor Immunadsorption verglichen.

3.4.3.1. NYHA-Stadien

Die NYHA-Stadien verbesserten sich während des gesamten Follow-Up Zeitraums. Bereits unter optimaler medikamentöser Therapie konnte signifikante Verbesserung der NYHA-Stadien beobachtet werden. Zum Zeitpunkt des ersten Follow-Ups verbesserte sich das NYHA-Stadium im Median von 2,0 bei Immunadsorption auf 1,5 (IQA 2,0-1,0, $p < 0,005$). Im weiteren Verlauf sanken die NYHA-Stadien zum Zeitpunkt des zweiten Follow-Up-Termins nochmals signifikant auf 1,25 (IQA 2,0-1,0, $p < 0,05$) ab. Diese Tendenz konnte sich ebenfalls im Langzeit-Follow-Up fortsetzen, mit einem Median der NYHA-Stadien bei 1,0 (IQA 2,0-1,0, $p < 0,005$). In der **Abbildung 7** ist der Verlauf der NYHA-Stadien im Median dargestellt. Betrachtet man die prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien entsprechend der Patientenzahl zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, zeigt sich ein Anstieg der NYHA-Stadien I (von 25,7% bei Immunadsorption auf 56% zum Langzeit-Follow-Up) und II (von 40% bei Immunadsorption auf 44% zum Langzeit-Follow-Up). Entsprechend fielen die prozentualen Anteile der NYHA-Stadien III (von 31,4% bei Immunadsorption auf 4% zum Langzeit-Follow-Up) und IV (von 2,9% bei Immunadsorption auf 0% zum Langzeit-Follow-Up) ab. In **Abbildung 8** ist die prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien dargestellt.

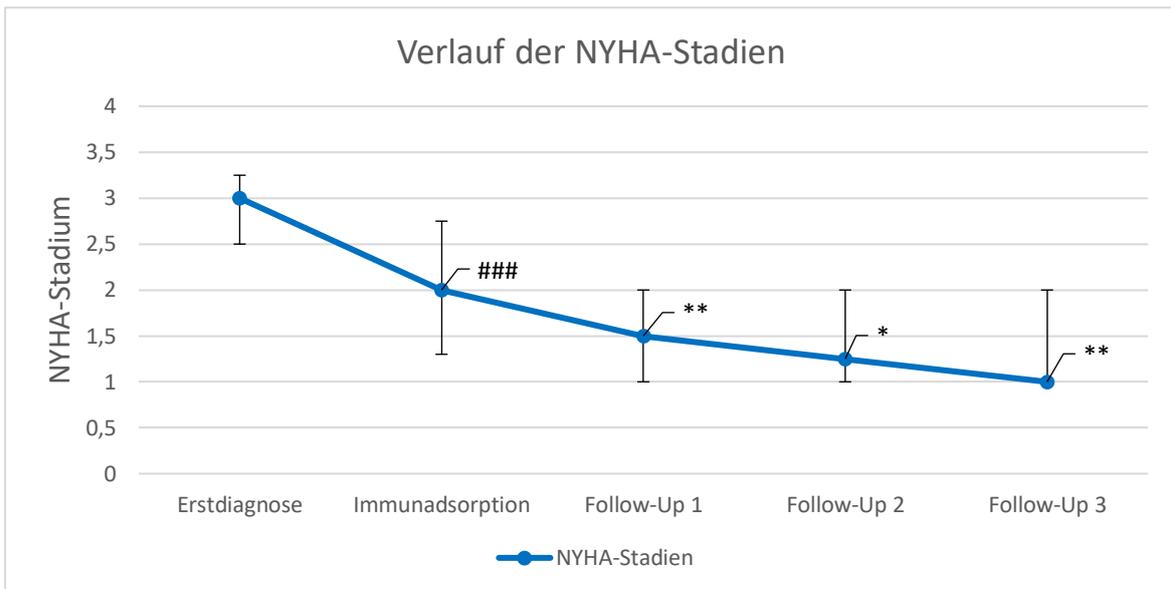


Abbildung 7: Verlauf der NYHA-Stadien, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, über den Beobachtungszeitraum. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) dargestellt. Die Doppelkreuze geben das Signifikanzniveau zwischen den Werten bei Erstdiagnose (n=35) und vor Beginn der Immunadsorptionstherapie (n=35) an. Die Sternchen geben das Signifikanzniveau der Veränderung der NYHA-Stadien zwischen Beginn der Immunadsorptionstherapie (n= 35) und dem jeweiligen Follow-Up Termin an. ### p<0,0001; * p<0,05, ** p<0,005. Follow-Up 1 (3,1 Monate; n=35), Follow-Up 2 (10,2 Monate; n=30), Follow-Up 3 (29,3 Monate; n=26). Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. NYHA= New York Heart Association. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al.(Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

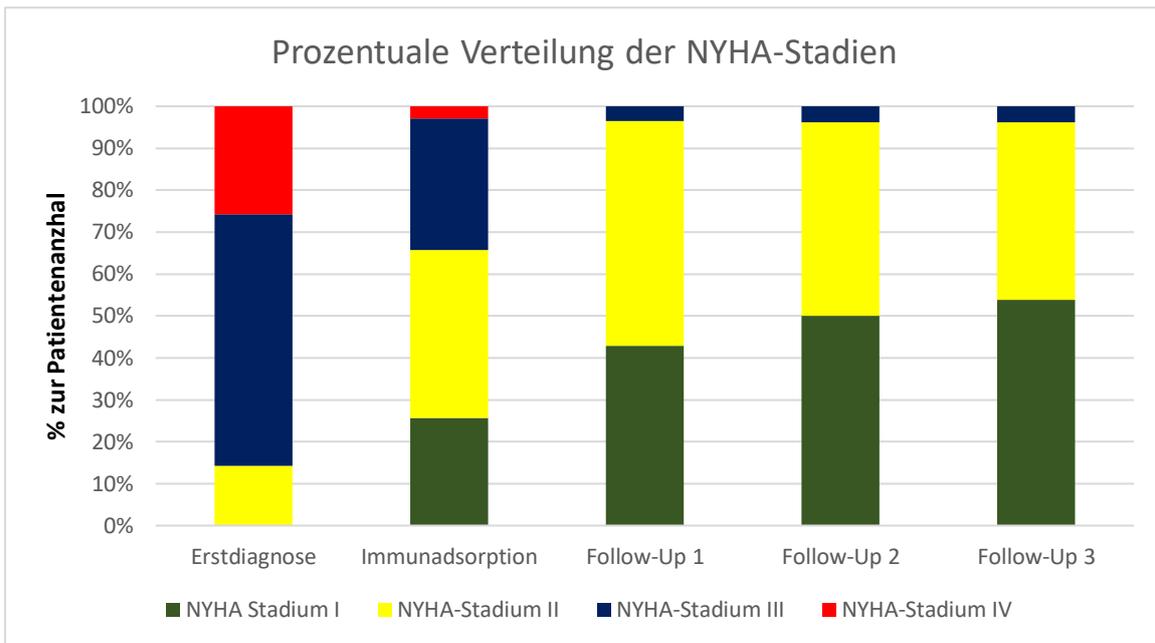


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Erstdiagnose/Immunadsorption (n=35), Follow-Up 1 (3,1 Monate; n=35), Follow-Up 2 (10,2 Monate; n=30), Follow-Up 3 (29,3 Monate; n=26). Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. NYHA= New York Heart Association. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al.(Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3.4.3.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In **Abbildung 9** ist der Verlauf der LVEF in unserem Patientenkollektiv dargestellt.

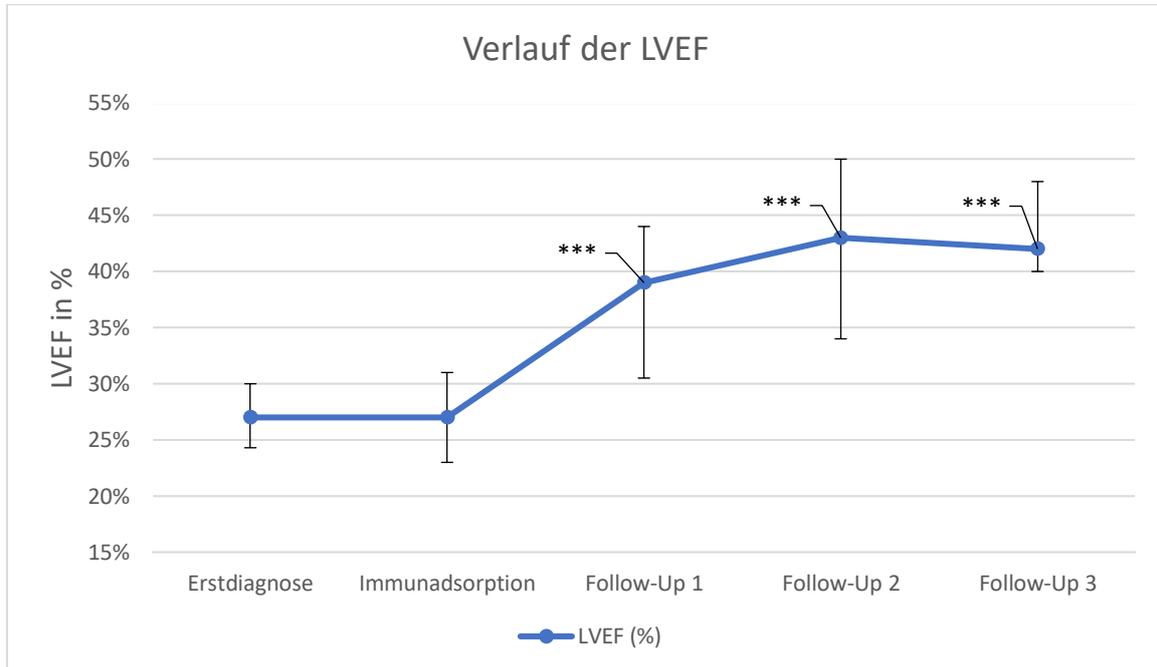


Abbildung 9: Verlauf der LVEF, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, über den Beobachtungszeitraum. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) dargestellt. Die Sternchen geben das Signifikanzniveau der Veränderung der LVEF zwischen Beginn der Immunadsorptionstherapie (n=35) und dem jeweiligen Follow-Up Termin an. *** $p < 0,0001$. Follow-Up 1 (3,1 Monate; n=35), Follow-Up 2 (10,2 Monate; n=30), Follow-Up 3 (29,3 Monate; n=26). Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al. (Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Immunadsorption zeigte sich eine stabile LVEF bei 27% (IQA 31,0-23,0%, $p = 0,8$). Nach Immunadsorptionstherapie konnte im weiteren Verlauf eine anhaltende Verbesserung der LVEF erzielt werden.

Beim ersten Follow-Up (3,1 Monate) war der Anstieg der LVEF um 12%-Punkte im Vergleich zum Zeitpunkt der Immunadsorption signifikant ($p < 0,0001$) und lag im Median bei 39% (IQA 44,0-30,5%). Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-Up konnte ein weiterhin signifikanter Anstieg der LVEF auf 43% (IQA 50,0-34,0%, $p < 0,0001$) verzeichnet werden. Bis zum Langzeit-Follow-Up zeigte sich eine stabil hohe und weiterhin signifikante LVEF bei 42% (IQA 48,0-40,0%, $p < 0,0001$) im Median.

3.4.3.3 Endsystolischer und enddiastolischer linksventrikulärer Diameter

Die linksventrikulären Diameter korrelieren im zeitlichen Verlauf mit der linksventrikulären Funktion. Wie bereits oben erwähnt, konnte die optimale medikamentöse Therapie keine Verbesserung der ventrikulären Diameter erzielen. Nach Immunadsorption hingegen verbesserten sich die linksventrikulären Diameter bereits zum Zeitpunkt des ersten Follow-Up. Der LVDs verkleinerte sich im Median von 51,0mm (IQA 51,0-51,0mm) auf 47,0mm (IQA 57,0-40,5) signifikant ($p < 0,005$). Auch der LVDd zeigte eine Verkleinerung von 65,5mm (IQA 68,5-61,0mm) auf 61,5mm (IQA 68,3-54,8mm) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Ebenfalls zeigte sich im nächsten Follow-Up eine weiterhin signifikante (LVDs $p < 0,005$ / LVDd $p < 0,005$) Verbesserung beider Diameter (LVDs 42,0mm (IQA 54,5-37,5mm) / LVDd 57,0mm (IQA 64,5-48,5)). Wie bei der Entwicklung der LVEF, konnte auch im Langzeit-Follow-Up der linksventrikulären Diameter keine weitere Verbesserung verzeichnet werden. Der LVDs lag zu diesem Zeitpunkt stabil bei 46,0mm (IQA 51,0-38,0mm, $p < 0,05$) und der LVDd bei 60,0mm (IQA 66,5-51,5mm, $p < 0,005$). **Abbildung 10** veranschaulicht die linksventrikulären Diameter.

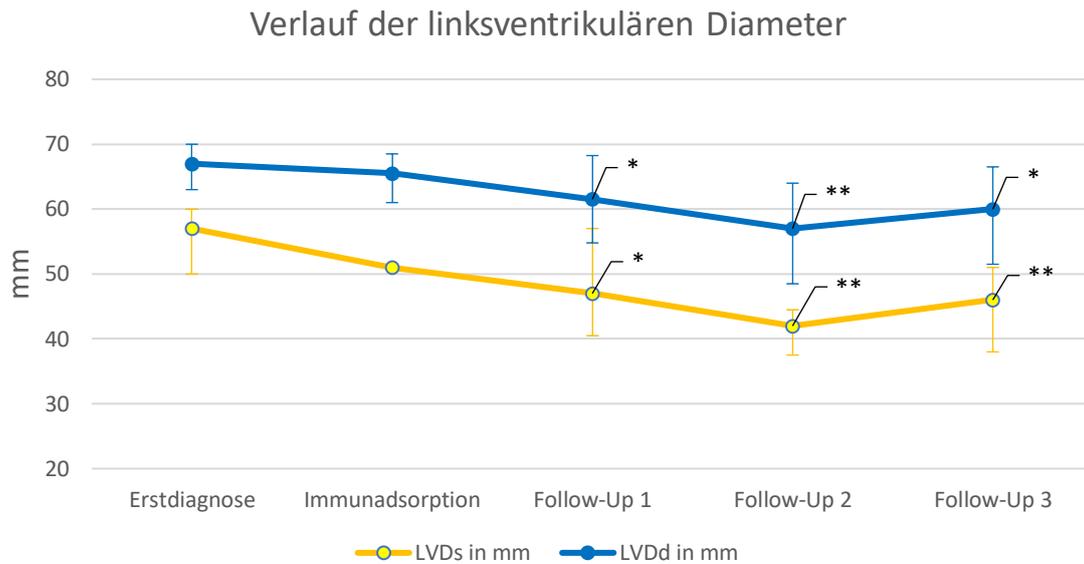


Abbildung 10: Verläufe der linksventrikulären Diameter (enddiastolisch= blauer Graph, endsystolisch= gelber Graph), der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, über den Beobachtungszeitraum. Die Werte sind als Mediane und Interquartilabstände (IQA) dargestellt. Die Sternchen geben das Signifikanzniveau der Veränderung der linksventrikulären Diameter zwischen Beginn der Immunadsorptionstherapie (n=35) und dem jeweiligen Follow-Up Termin an. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$. Follow-Up 1 (3,1 Monate, n=35), Follow-Up 2 (10,2 Monate; n=30), Follow-Up 3 (29,3 Monate; n=26). Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm (SAP) der Universitätsklinik Ulm von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. LVDs= endsystolischer linksventrikulärer Diameter, LVDd= enddiastolischer linksventrikulärer Diameter. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al.(Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3.4.3.4 NT-proBNP

Das NT-proBNPs als laborchemischer Parameter der Herzinsuffizienz zeigte sich im Verlauf des gesamten Follow-Up fallend. Zum Zeitpunkt des Langzeit Follow-Up lagen die Serumspiegel im Median bei 242 pg/l (IQA 452-113 pg/l). Verglichen zum Ausgangswert bei Immunadsorption (650pg/l (IQA 1330-356 pg/l)) ist dies eine signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion der Serumspiegel. In **Abbildung 11** sind die NT-proBNP-Spiegel dargestellt.

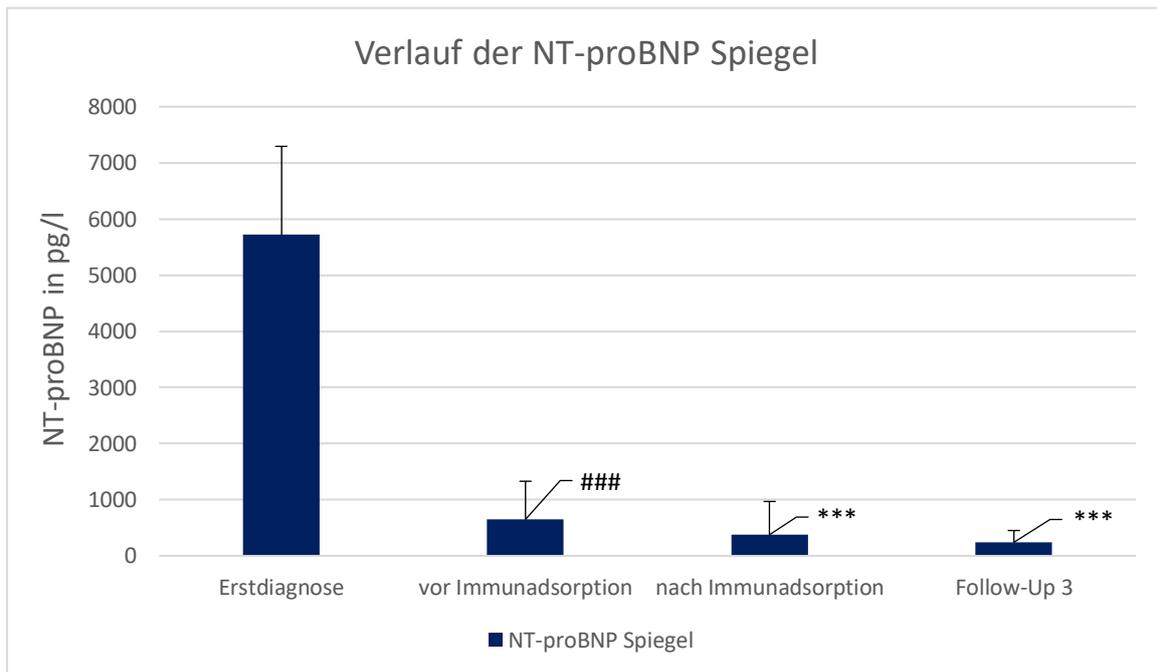


Abbildung 11: Verlauf der NT-proBNP-Spiegel, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, im Serum. Ebenfalls wurde das 75%-Quantil des Interquartilabstandes dargestellt. Die Doppelkreuze geben das Signifikanzniveau der Veränderung der NTpro-BNP-Spiegel zwischen Erstdiagnose (n=35) und vor Beginn der Immunadsorptionstherapie (n=35) an. Die Sternchen geben das Signifikanzniveau der Veränderung der NTpro-BNP-Spiegel zwischen Beginn der Immunadsorptionstherapie (n=35) und dem jeweiligen Erhebungstermin an. ### $p < 0,0001$; *** $p < 0,0001$. Follow-Up 3 (29,3 Monate; n=26). Der Zeitpunkt „nach Immunadsorption“ (n=35) ist definiert als der Tag der Entlassung nach erfolgter Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe. Die dargestellten Daten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm des Universitätsklinikums Ulm (SAP) von Sommer 2016 bis Frühjahr 2017 retrospektiv entnommen. NTpro-BNP= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al. (Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3.5 Beeinflussung der Lebensqualität

Die Evaluation der Lebensqualität erfolgte anhand des MLHFQ, einmal für den Zeitraum vor Immunadsorptionstherapie sowie zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up. Der Rücklauf der Fragebögen lag bei 63%. Betrachtet man den Gesamtscore des Fragebogens zeigte sich im Median eine signifikante Verbesserung von 55 Punkten (IQA 69,5-43,8 Punkte) auf 21 Punkte (IQA 25,0-16,3 Punkte, $p < 0,0001$). Dies entspricht nach obigen Bewertungskriterien einer guten Lebensqualität. Im Score für körperliche Symptomatik wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion der Punktzahl verzeichnet. In Zahlen ausgedrückt sank die Punktzahl signifikant ($p < 0,0001$) von 27,0 Punkten (IQA 32,25-17,8 Punkte) auf 8,5 Punkte (IQA 15,0-6,3 Punkte). Auch im Bereich der emotionalen Beeinträchtigung verbesserten sich die Patienten deutlich von 15,5 Punkten (IQA 18,0-11,0 Punkte) auf 5,0 Punkte (IQA 6,0-3,0 Punkte, $p < 0,0001$). In **Abbildung 12** ist die Entwicklung der Lebensqualität veranschaulicht. Von den elf Patienten, die den Fragebogen nicht beantworteten, hatte nur ein Patient echokardiographisch keinen Therapieerfolg. Die anderen zehn zeigten einen Anstieg der LVEF, in mindestens zwei Follow-Up-Untersuchungen, um mindestens 20% des Ausgangswertes zu Beginn der Immunadsorptionstherapie.

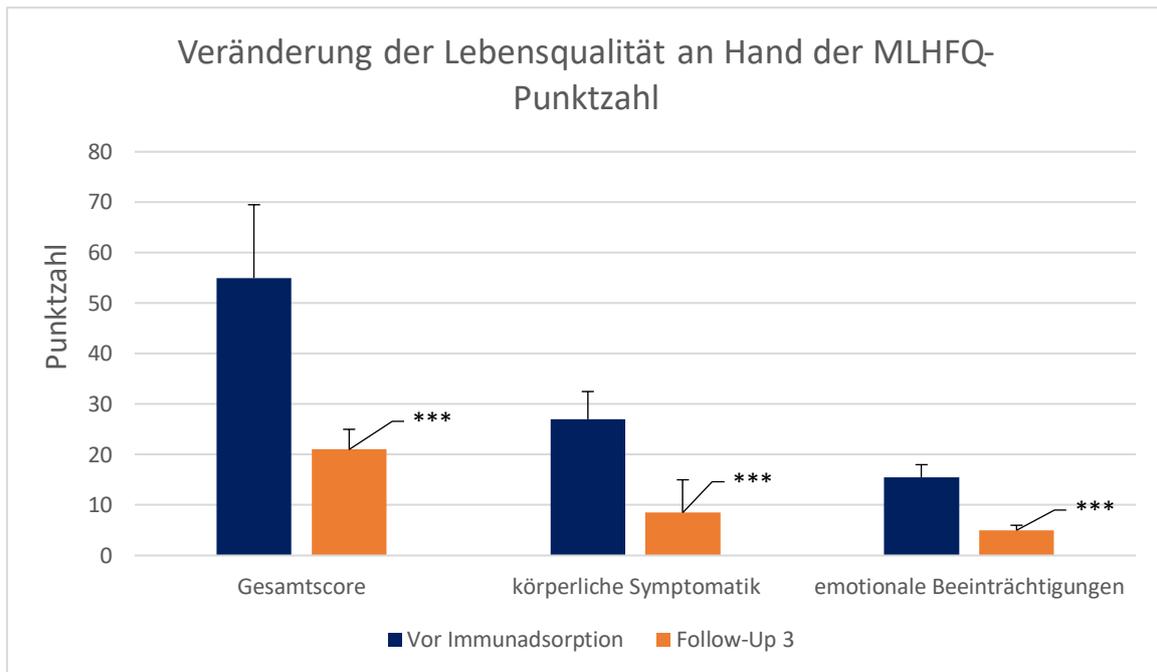


Abbildung 12: Darstellung der erreichten Punktzahlen, der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten mit „recent-onset“ DCM, im MLHFQ. Veranschaulichung des Gesamtscores, der Fragen zu körperlicher Symptomatik und zu den emotionalen Beeinträchtigungen. Ebenfalls wurde das 75%-Quantil des Interquartilabstandes dargestellt. Die Sternchen geben das Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Beginn der Immunadsorptionstherapie und dem Follow-Up 3 Termin an. *** $p < 0,0001$. Follow-Up 3 (29,3 Monate). Patientenanzahl $n=22$. Die dargestellten Daten wurden im Frühjahr 2017 erhoben. MLHFQ= Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Abbildung modifiziert nach Weinmann et. al. (Weinmann et. al., 2018). Die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser modifizierten Abbildungen wurde dem Autor durch die MDPI AG erteilt. Link „Creative Commons Attribution License 4.0“ : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3.6 Bewertung des Therapieerfolges

Beide Bewertungsverfahren können einen Erfolg für die Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe belegen.

Nach dem Scoringsystem, das Ohlow et al. eingeführt hatten, zeigten 100% der Patienten einen Therapieerfolg.

In der isoliert echokardiographischen Beurteilung, mit Fokus auf die myokardiale Kontraktilität, verbesserten sich 90% der Patienten in mindestens zwei Follow-Up-Untersuchungen mit einem Anstieg von über 20% der LVEF, verglichen zu dem Ausgangswert vor Immunadsorptionstherapie.

4. Diskussion

Die hohe Mortalitätsrate der DCM von bis zu 70% nach zehn Jahren Krankheitsverlauf (Osterziel and Dietz, 2000), der beträchtliche Anteil am plötzlichen Herztod (Rudic et al., 2017) und die Tatsache, dass die DCM Hauptverursacher der Herzinsuffizienz bei jungen Patienten ist (Ehlermann and Katus, 2012), unterstreicht die Notwendigkeit einer effektiven, therapeutischen Option. Das Krankheitsbild ist noch immer nicht vollständig verstanden, sodass bisher kausale Therapieverfahren fehlen und die DCM zeigt, trotz deutlichem Fortschritt der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, weiterhin keine gute Prognose (Meder et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit verbesserten sich die NYHA-Stadien der Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie um einen Punkt. Somit zeigte sich unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der DCM Patienten. Die echokardiographischen Parameter hingegen belegten weiterhin eine hochgradig eingeschränkte kardiale Funktion. Zudem zeigte die medikamentöse Therapie keinen Einfluss auf die kardiale Dilatation. Ursächlich für eine fehlende Verbesserung der funktionellen (LVEF) und strukturellen (LVD s/d) Herzparameter könnte sein, dass die medikamentöse Therapie keine kausale Therapieoption einer DCM (Ameling et al., 2016) darstellt, sondern vor allem die Herzinsuffizienzsymptomatik therapiert (Ponikowski et al., 2016).

Eine Immunadsorptionstherapie und anschließende IVIG-Gabe hingegen könnte mitverursachende Autoantikörper beseitigen und somit einen möglichen kausalen Therapieansatz darstellen (Jahns et al., 2008; Okazaki et al., 2003). Nach aktueller Datenlage zeigt sich, dass DCM-Patienten mit Autoantikörpern gegen kardiales Myosin im Serum eine deutlich schlechtere Entwicklung der LVEF im Vergleich zu Patienten ohne Autoantikörper haben (Lauer et al., 2000). Unterstützend hierzu konnte die Arbeitsgruppe um Dörffel et al. zeigen, dass erhöhte Autoantikörpertiter ebenfalls mit einer Verschlechterung der kardialen Funktion korrelieren (Dörffel et al., 2004). Zudem konnte demonstriert werden, dass Kardiomyozyten Fc-Rezeptoren exprimieren und somit die Bindung von Autoantikörpern ermöglichen. Bindet beispielsweise ein gebundener Autoantikörper gleichzeitig an sein entsprechendes Autoantigen, verursacht dies die

Aktivierung des Fc-Rezeptors. Der durch die Aktivierung des Rezeptors ausgelöste Prozess verursacht einen negativ inotropen Effekt auf die Kardiomyozyten (Staudt et al., 2007).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Patienten durch die Immunadsorptionstherapie mit nachfolgender IVIG-Gabe in Bezug auf Klinik, kardiale Funktion und Lebensqualität profitieren. Es konnten die NYHA-Stadien, die LVEF wie auch die enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmesser signifikant verbessert werden. Dieses Ergebnis reiht sich in eine Reihe von kleinen Studien (Felix et al., Ohlow et al., Dandel et al., etc.) mit ebenfalls positivem Ergebnis ein. Es konnte durch die Immunadsorptionstherapie ein Benefit auf die kardiale Leistung und prognostisch relevante Faktoren gezeigt werden (Bulut et al., 2011; Dandel et al., 2012; Felix et al., 2000; Müller et al., 2000; Ohlow et al., 2017; Reinthaler et al., 2015; Staudt et al., 2006, 2001).

Parallel zu diesen Erfolgen wurde auch eine positive Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Immunadsorption und IVIG-Gabe deutlich. Statistisch zeichnete sich dies in einer deutlichen Verbesserung der Punktzahl des MLHFQ ab. Die Bewertung der Lebensqualität nach erfolgter Immunadsorptionstherapie wurde auch durch Ohlow et al. 2017 vorgenommen. Diese Studie konnte in der Gruppe der Responder eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität darstellen (Ohlow et al., 2017). Dieses Ergebnis deckt sich mit den von uns bestimmten Werten des MLHFQ, denn sowohl im Gesamtscore wie auch in den Untergruppen (körperliche und psychische Symptomatik) des Fragebogens, zeigten die in der Studie betrachteten Patienten eine signifikante Verbesserung.

4.1 Ablauf und Wiederholung der Immunadsorptionstherapie

Für die Durchführung einer Immunadsorptionstherapie wurden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen vorgestellt. Eine über zwei bis drei Tage in drei aufeinander folgenden Monaten durchgeführte Variante (Felix et al., 2000) und das in unserer Arbeit verwendete Immunadsorptionsschema. Hierbei wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eine Immunadsorption durchgeführt und anschließend wurden IVIG verabreicht (Dandel et al., 2012; Ohlow et al., 2017). Vergleicht man die unterschiedlichen Studien ist das Ergebnis zwischen den beiden Verfahren ähnlich (Bulut et al., 2011; Dandel et al., 2012; Felix et al., 2000; Müller et al., 2000). Auch im direkten Vergleich der beiden Verfahren konnte sich

keines der beiden Verfahren gegenüber dem Anderen entscheidend durchsetzen (Staudt et al., 2006).

Berücksichtigt man, dass eine einmalige Immunadsorption vermutlich geringere Kosten verursacht, eine höhere Therapieadhärenz vermuten lässt und dass ein geringeres Komplikationsrisiko zu erwarten ist, so scheint eine einmalige Immunadsorptionstherapie über fünf Tage und anschließende IVIG-Gabe das empfehlenswertere Durchführungsverfahren zu sein.

Bezüglich der Frage, ob eine gezielte Re-Immunadsorption bei erneuter Verschlechterung der LVEF eine Verbesserung der kardialen Funktion erzielen kann, konnte die Arbeitsgruppe um Reinthaler et al. bei 15 DCM-Patienten einen erneuten Anstieg der kardialen Funktion nach zweiter Immunadsorption beschreiben (Reinthaler et al., 2015). Somit kann, auch bei geringer Evidenz, gefolgert werden, dass eine weitere gezielte Immunadsorption bei möglicher erneuter Verschlechterung der kardialen Funktion sinnvoll wäre. Gegen eine Wiederholung der Immunadsorption spricht der nur geringe Wiederanstieg der Autoantikörper im Verlauf nach Immunadsorption (Dörffel et al., 2004; Knebel et al., 2004; Müller et al., 1997). Um die Möglichkeit einer erneuten Immunadsorption besser bewerten zu können, sind weitere größere und randomisierte Studien notwendig.

4.2 Immunadsorption – Eine weitere Option bei ausgeschöpfter optimaler medikamentöser Therapie

Wie bereits erläutert, hat die Immunadsorptionstherapie bereits in mehreren Studien eine Wirksamkeit zeigen können (Dörffel et al., 2004; Felix et al., 2000; Müller et al., 2000). Teilweise liegen die Studien mehrere Jahre zurück. In diesem Zeitraum hat sich die medikamentöse Therapie deutlich verbessert und verändert. Beispielsweise wurde in früheren Herzinsuffizienzleitlinien eine Therapie mit Aldosteronantagonisten nicht regelhaft empfohlen (Lonn and McKelvie, 2000). Auch der Einsatz von Betablockern wurde nicht immer konsequent durchgeführt ("The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology," 1997). Die medikamentöse Therapie beruhte somit ausschließlich auf dem Einsatz von ACE-Hemmern / AT1-Blockern, Diuretika, Digitalis und auch teilweise Betablockern (Lonn and McKelvie,

2000) und nicht wie nach aktueller Leitlinie gefordert, zusätzlich auf Aldosteronantagonisten (Jessup et al., 2016; Ponikowski et al., 2016).

Eine besonders hervorzuhebende Stellung in der medikamentösen Therapie nimmt der Betablocker ein. Es konnte gezeigt werden, dass explizit für Patienten mit DCM ein Fehlen dieser Medikamentenklasse einen Risikofaktor für ein vorzeitiges Versterben darstellt (Grimm, 2003; Kindermann et al., 2008). In den Studien von Felix et al., Müller et al. und Dörffel et al. zeigte sich eine Verbesserung der linkensventrikulären Auswurfsleistung. Die pharmakologische Therapie vor Immunadsorptionsbeginn beruhte aber auf damaligen Standards und so erhielt vor Therapiebeginn keiner der Patienten einen Aldosteronantagonisten. Müller et al. und Dörffel et al. begannen jeweils erst bei Beginn der Immunadsorptionsbehandlung mit einer Betablockertherapie (Dörffel et al., 2004; Felix et al., 2000; Müller et al., 2000).

In unserer Arbeit wurden alle Patienten vor Immunadsorption auf eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie eingestellt. So erhielten alle Patienten einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, einen Betablocker und 97% der Patienten einen Aldosteronantagonisten. Alle Medikamente wurden vor Therapie auf die maximal verträgliche Dosis auftitriert.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Ergebnisse unserer Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass die Immunadsorptionstherapie trotz der verbesserten oralen medikamentösen Therapie eine Therapieoption mit weiterem Benefit für Patienten mit „recent-onset“ DCM darstellt.

Im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie ist sicherlich auch die weitere Entwicklung der Herzinsuffizienztherapie mit der Substanzklasse der Neprilysin-Inhibitoren mit Spannung zu beobachten. Nach neusten ESC-Leitlinien wird empfohlen, diese Substanzklasse bei symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF und ausgeschöpfter etablierter Herzinsuffizienzmedikation einzusetzen (Kempf et al., 2017; Laufs et al., 2017; Ponikowski et al., 2016). Den langfristigen Therapieerfolg der neuen Therapieoption werden zukünftige Studien zeigen, in diesem Zusammenhang muss dann erneut geprüft werden, inwiefern eine Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe einen zusätzlichen Nutzen erbringen kann.

4.3 Prädiktoren einer erfolgreichen Immunadsorptionstherapie

Die Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe ist eine invasive, zeitintensive und schlussendlich auch kostenintensive Therapie. Ebenfalls variieren die Ergebnisse der Immunadsorption zwischen einer Normalisierung der LVEF bis hin zu keinem Effekt auf die myokardiale Kontraktilität (Ameling et al., 2013; Ohlow et al., 2017; Staudt et al., 2004; Trimpert et al., 2010) mit stark variierenden Erfolgsraten im Mittel von 48% (Ohlow et al., 2017) bis 79,6% (Dandel et al., 2012). Die Indikationsstellung sollte folglich nicht unbedacht und bei jedem Patienten erfolgen. Daher sind Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie wünschenswert, denn diese könnten den Erfolg der Therapie abschätzbarer machen, Patienten nicht unnötig gefährden und die Kosten dieser Therapie rechtfertigen.

In mehreren Studien wurden klinische Parameter, Autoantikörpertiter und die Genexpression des Myokards bewertet, um mögliche Prädiktoren zu finden (Ameling et al., 2013; Dandel et al., 2012; Ohlow et al., 2017). Um eine Therapie zu bewerten, ist die Definition des Therapieerfolges von entscheidender Bedeutung. Die Bewertung des Therapieerfolgs erfolgt häufig über die Bestimmung der NYHA-Klassifikation und die Erfassung der Herzleistung in den ersten Monaten nach Therapie (Dandel et al., 2012; Müller et al., 2000). Es sollte aber hinterfragt werden, ob eine Bewertung des Therapieerfolges ausschließlich anhand eines oder mehrerer physiologischer Parameter ausreicht oder ob weitere Kriterien berücksichtigt werden sollten. Um einen möglichen Therapieerfolg differenzierter und mehrdimensionaler (mit Berücksichtigung der Lebensqualität) zu bewerten, führten Ohlow et al. 2017 erstmals das oben erwähnte Scoringssystem ein. Es berücksichtigt die LVEF, die linksventrikulären Diameter, die NYHA-Stadien, die NTpro-BNP-Spiegel, die Ergometrieleistung und die Punktzahl im MLHFQ. Wobei sich zwei oder mehr dieser Parameter entsprechend **Tabelle 6** positiv verändern müssen, um eine Therapie als erfolgreich zu bewerten.

Auf Grundlage dieses Bewertungsverfahrens verzeichneten die Patienten in unserer Arbeit einen Therapieerfolg von 100%.

Um außerdem den rein funktionellen Aspekt der myokardialen Kontraktilität nicht zu vernachlässigen, erfolgte in unserer Arbeit auch eine Therapieerfolgsbewertung mit Fokus auf die LVEF. Hierbei wurde ein Anstieg der LVEF von > 20% des Ausgangswertes in

mindestens zwei Follow-Up-Untersuchungen als Erfolg gewertet. Anhand dieser Bewertung konnte in unserer Studie eine respektable Erfolgsquote von 90% erzielt werden.

Als mögliche Ursache für diese sehr guten Ergebnisse sehen wir die Tatsache, dass der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Zuführung zur Immunadsorptionstherapie im Median bei 5.2 Monaten lag und der Therapiebeginn in unserem Patientenkollektiv somit sehr zeitnah war. Verglichen mit weiteren Arbeiten scheint sich auch dort ein zeitnaher Beginn der Immunadsorptionstherapie auszuzahlen. So zeigten zwei aktuelle Studien eine Krankheitsdauer von 16 bzw. elf Monaten bei Probanden, die positiv auf die Therapie ansprachen, und bei sogenannten Non-Respondern zeigte sich eine Krankheitsdauer von 52 bzw. 22 Monaten (Ameling et al., 2013; Ohlow et al., 2017). Auch die Arbeit von Dandel et al. gibt Hinweise darauf, dass sich eine kurze Krankheitsdauer positiv auf das Therapieergebnis auswirkt (Dandel et al., 2012). Ein möglicher Grund für diese Beobachtung wäre die Behauptung, dass das Myokard, je länger es der autoimmunen Reaktion ausgesetzt ist, umso mehr von seiner Regenerationsfähigkeit verliert.

Dieser Theorie entgegen steht die Tatsache, dass ebenfalls Studien existieren, in welchen Patienten mit einer Krankheitsdauer von vier oder sogar fünf Jahren dennoch erfolgreich mit einer Immunadsorptionstherapie behandelt wurden (Felix et al., 2000; Staudt et al., 2006).

Ein weiterer möglicher Prädiktor für eine erfolgreiche Therapie könnte in der kritischen Beurteilung von Anamnese und klinischen Befunden liegen. In unserer Arbeit wurde beobachtet, dass ein Großteil der Patienten (74,3%) vor Auftreten ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik an einer Infektion litt. Hauptsächlich konnten bronchopulmonale und grippale Infekte bei den Patienten erfragt werden. Diese lagen im Median 1,4 Monate vor Auftreten der Herzinsuffizienzsymptomatik. Nennenswert ist ebenfalls, dass die Leukozytenanzahl und die Serumspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) nicht erhöht waren und somit eine akute Infektion ausgeschlossen werden konnte. Folglich liegt der Verdacht nahe, dass der Großteil unserer Patienten an einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie litt.

Ein denkbarer Entstehungsprozess einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie wäre, dass die Erreger eine unbemerkte Entzündung des Myokards verursachten, es zur Freilegung einer hohen Anzahl kardialer Epitope kam und daraufhin ein

autoimmunologischer Prozess ausgelöst wurde (Leuschner et al., 2009; Rose, 2014). Auch denkbar wäre eine starke Ähnlichkeit zwischen Epitopen der Erreger und kardialen Strukturen, im Sinne eines molekularen Mimikry's (Pankuweit et al., 2004, 2002).

Es stellt sich also die Frage, ob die klinischen Hinweise auf eine inflammatorische Kardiomyopathie und diese selbst Anzeichen für eine erfolgreichere Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe sind. Unterstützend hierfür ist, dass Ohlow et al. als unabhängigen Prädiktor für eine erfolgreichere Immunadsorptionstherapie das Vorhandensein myokardialer Inflammation identifizieren konnten (Ohlow et al., 2017).

Abschließend kann vermutet werden, dass sowohl der kurze Krankheitsverlauf, wie auch ein Infekt in der Anamnese der Patienten und die daraufhin möglicherweise ausgelösten immunologischen Reaktionen einen positiven Einfluss auf den Erfolg einer Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe haben. Bedenkt man die Leichtigkeit, mit welcher diese möglichen Prädiktoren erhoben werden können, ist eine Berücksichtigung bei der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie durchaus sinnvoll und sicherlich praktikabel.

4.4 Limitation der Arbeit

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit ein positives Ergebnis einer Immunadsorptionstherapie und IVIG-Gabe bei Patienten mit „recent-onset“ DCM. Im Folgenden werden die Limitationen und Stärken der Arbeit diskutiert.

Zunächst ist die geringe Anzahl an Patienten zu erwähnen, sowie der retrospektive Charakter der Studie. Eine Überprüfung der Ergebnisse durch eine größere, prospektive und randomisierte Studie wäre wünschenswert.

Eine weitere Limitation stellt das Fehlen einer externen Kontrollgruppe dar, da hierdurch die Wirksamkeit der Therapie nicht mit einer Referenzgruppe an Patienten mit einer simulierten Prozedur verglichen werden kann. Da aufgrund der kosten- und personalintensiven Therapie, sowie der Invasivität des Eingriffs, eine Kontrollpatientengruppe schwierig zu integrieren ist, wurde im Studiendesign eine interne Kontrollgruppe vorgesehen. Unter ca. 6 Monaten optimaler medikamentöser Therapie

wurde keine Verbesserung der LVEF verzeichnet und das Patientenkollektiv hatte zu diesem Zeitpunkt einen stabilen Krankheitsverlauf erreicht. Daraus kann gefolgert werden, dass sich ohne Immunadsorptionstherapie wahrscheinlich keine weitere Verbesserung der linksventrikulären Funktion eingestellt hätte. Somit wurde der Zeitpunkt nach optimaler medikamentöser Therapie und vor Immunadsorption als Ausgangswert bzw. Referenzwert im Sinne einer Kontrolle gewertet und hierdurch ist eine vergleichende Beurteilung möglich.

Als weiterer Kritikpunkt zeigt sich, dass keine spezifische Antikörperdiagnostik erfolgt ist, und somit der Verlauf dieser nicht zu beurteilen ist.

An dieser Stelle soll auch die Stärke dieser Arbeit erwähnt werden. Diese liegt darin, dass Informationen über die LVEF, die LVDd/s, die NYHA-Stadien, die NTpro-BNP-Spiegel und die Lebensqualität des Patientenkollektiv über den langen Zeitraum von 29 Monate erfasst und ausgewertet wurden.

4.5 Schlussfolgerung

Die Durchführung einer Immunadsorption an fünf aufeinander folgenden Tagen und die anschließende Substitution mit IVIG bei Patienten mit „recent-onset“ DCM ist eine sinnvolle therapeutische Option. In unserer Arbeit zeigte sich über einen Follow-Up-Zeitraum von 29 Monaten eine signifikante Verbesserung der NYHA-Stadien, der LVEF, der LVD d/s und der NTpro-BNP-Spiegel. Auch die subjektive Lebensqualität der Patienten kann durch eine Immunadsorption und anschließende IVIG-Gabe positiv beeinflusst werden. Dies zeigte sich in der signifikanten Verbesserung der erreichten Punktzahlen im MLHFQ.

Um die Immunadsorption gezielter einsetzen zu können und um somit Risiken und Kosten der Therapie zu minimieren, stellt sich die Frage nach Prädiktoren für einen Therapieerfolg. In unserer Arbeit wurden als mögliche Prädiktoren ein zeitnaher Beginn der Immunadsorptionstherapie nach Ausschöpfen der medikamentösen Therapie und eine in der Anamnese erhobene Infektion kurz vor Beginn der Herzinsuffizienzsymptomatik eruiert. Diese einfach zu bestimmenden Faktoren könnten dabei helfen, Patienten, die auf eine Immunadsorption gut ansprechen, zu identifizieren und sollten deswegen bei Diagnosestellung und weiterer Therapieplanung berücksichtigt werden.

4.6 Ausblick

Eines der größten Probleme der bisher veröffentlichten Studien über die Immunadsorptionstherapie bei dilatativer Kardiomyopathie ist die meist kleine Probandenanzahl sowie das Fehlen einer externen Kontrollgruppe mit Sham Prozedur. Aufgrund dieser Tatsache fehlen statistisch valide Daten. Hierfür wurde von der Universitätsklinik in Greifswald unter der Leitung von Prof. Dr. med. Felix eine doppelblinde multizentrische Studie über Immunadsorptionstherapie bei DCM-Patienten ins Leben gerufen. Erste Ergebnisse liegen noch nicht vor, werden aber 2019-2020 erwartet. ("Multicenter Study of Immunoabsorption in Dilated Cardiomyopathy ClinicalTrials.gov," 2018)

Um eine Immunadsorptionstherapie spezifischer und damit möglicherweise effektiver durchführen zu können, wird die Verwendung sogenannter Aptamere getestet. Dies sind Peptide, welche als spezifische und hochaffine Liganden bei einer Apherese eingesetzt werden können. Speziell gegen einen Beta1-Autoantikörper wurde ein solcher Aptamer entwickelt. Dieser konnte bereits im Tiermodell effektiv als Aphereseligand eingesetzt werden (Haberland et al., 2011; Wallukat et al., 2012).

Eine weitere Steigerung wäre der Einsatz dieser Aptamere nicht mehr nur als Ligand bei Immunadsorption, sondern als Infusionslösung (Patel and Hernandez, 2013). Mit dieser Applikationsform könnte das teure und aufwendige Immunadsorptionsverfahren revolutioniert werden. Entsprechende erste Studien am Tiermodell und am Menschen wurden bereits durchgeführt, und es zeigte sich eine erfolgreiche Entfernung der pathologischen Autoantikörper durch injizierte Aptamere (Haberland et al., 2014; Münch et al., 2012; Wallukat et al., 2016)

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten die Effekte einer Immunadsorptionstherapie (IA) und anschließender intravenöser Immunglobulin (IVIG)-Gabe auf Patienten mit „recent-onset“ dilatativer Kardiomyopathie (DCM) erfasst werden. Weiteres Ziel war die Ableitung möglicher Prädiktoren für eine erfolgreiche IA-Therapie.

In die Arbeit wurden nur Patienten aufgenommen, die eine „recent-onset“ DCM (Zeitraum zwischen Erstdiagnose und IA im Median 5,2 Monate) aufwiesen, unter optimaler medikamentöser Therapie keine weitere Verbesserung ihrer kardialen Funktion zeigten und am Universitätsklinikum Ulm eine IA und anschließende IVIG-Gabe erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit peripartaler und ischämischer Kardiomyopathie, primär ursächlichen Klappenvitien oder aktiver Myokarditis als Ursache der DCM.

Als Verlaufsparemeter, dieser Arbeit, wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Diameter (LVD s/d), die N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid (NTpro-BNP) -Spiegel sowie die New York Heart Association (NYHA)-Stadien festgelegt, retrospektiv entnommen und ausgewertet. Die Verlaufsparemeter wurden jeweils bei Erstdiagnose, vor IA und an drei Follow-Up-Untersuchungen (im Median 3,1 Monate; 10,2 Monate und 29,3 Monate nach IA) bestimmt. Abweichend hierzu erfolgte die Bestimmung der NTpro-BNP-Spiegel nur bei Erstdiagnose, bei IA und zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung.

Ein weiterer Bestandteil der Arbeit war die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) vor IA und zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Ups.

Die Bewertung des Therapieerfolges wurde mittels eines Bewertungssystems nach Ohlow et al. und isoliert anhand der Verbesserung der LVEF bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass die LVEF im Median von 27% auf 42% zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up signifikant ($p < 0,0001$) anstieg. Auch bereits bei den vorherigen Follow-Up-Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der LVEF. Ebenfalls verkleinerten sich der LVDs (Follow-Up 3: $p < 0,05$) und der LVDd (Follow-Up 3: $p < 0,005$) über

den ganzen Beobachtungszeitraum signifikant. Vergleichbare positive und ebenfalls signifikante Verläufe konnten in der Verlaufsbeobachtung der NYHA-Stadien und der NTpro-BNP-Spiegel dargestellt werden.

Durch die Erhebung des MLHFQ konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, sowohl in der subjektiven körperlichen Leistungsfähigkeit wie auch bei der psychischen Belastung der Patienten, durch die IA und anschließende IVIG-Gabe gezeigt werden.

Nach dem Bewertungssystem von Ohlow et al., konnte in unserer Studie ein 100% Therapieerfolg dargestellt werden. Auch mit alleinigem Fokus auf die myokardiale Kontraktilität zeigte sich eine Erfolgsquote von 90%.

Ausschlaggebend für diesen Erfolg könnte die Vorauswahl der Patienten gewesen sein. Als mögliche Prädiktoren für eine erfolgreiche IA vermuten wir den kurzen Krankheitsverlauf (im Median 5,2 Monate) sowie eine positive Infektanamnese vor Symptombeginn. Da diese möglichen Prädiktoren ohne größeren Aufwand bestimmt werden können, sollten sie bei Erstdiagnose und weiterer Therapieplanung berücksichtigt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Durchführung einer IA und anschließend IVIG-Gabe eine wichtige therapeutische Option bei Patienten mit „recent-onset“ DCM sein kann. Denn durch die IA und anschließende IVIG-Gabe kann sowohl die myokardiale Kontraktilität, wie auch die Herzinsuffizienzsymptomatik und die Lebensqualität dieser Patienten signifikant verbessert werden.

6.Literaturverzeichnis

1. Ameling, S., Bhardwaj, G., Hammer, E., Beug, D., Steil, L., Reinke, Y., Weitmann, K., Grube, M., Trimpert, C., Klingel, K., Kandolf, R., Hoffmann, W., Nauck, M., Dörr, M., Empen, K., Felix, S.B., Völker, U., 2016. Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoadsorption with subsequent immunoglobulin substitution. *Basic Res Cardiol* 111, 53–53.
2. Ameling, S., Herda, L.R., Hammer, E., Steil, L., Teumer, A., Trimpert, C., Dörr, M., Kroemer, H.K., Klingel, K., Kandolf, R., Völker, U., Felix, S.B., 2013. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy. *Eur Heart J* 34, 666–675.
3. Andersson, U., Björk, L., Skansén-Saphir, U., Andersson, J., 1994. Pooled Human IgG Modulates Cytokine Production in Lymphocytes and Monocytes. *Immunol Rev* 139, 21–42.
4. Angermann, C., Hoyer, C., Ertl, G., 2006. Differential diagnosis of dyspnea - significance of clinic aspects, imaging and biomarkers for the diagnosis of heart failure. *Clin Res Cardiol* 95 Suppl 4, 57–70.
5. Arastéh, K., Physiologie, In: *Innere Medizin*, 3. überarbeitete Auflage, Duale Reihe. Thieme, Stuttgart. S. 28-32. (2013)
6. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen E. V. (DAG SHG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Geriatrie (DGG), Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie-Herz- Und Kreislau fforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft Für Nephrologie (DGFN), Deutsche Gesellschaft Für Palliativmedizin E. V. (DGP), Deutsche Gesellschaft Für Pflegewissenschaft E. V. (DGP), Deutsche Gesellschaft Für Prävention Und Rehabilitation Von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft Für Psychosomatische Medizin Und Ärztliche Psychotherapie E. V. (DGPM), Deutsche Gesellschaft Für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutschen Gesellschaft Für Thorax-, Herz- Und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsches Kollegium Für Psychosomatische Medizin (DKPM), Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2017. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV);

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

7. Aukrust, P., Müller, F., Svenson, M., Nordøy, I., Bendtzen, K., Frøland, S.S., 1999. Administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) in vivo-down-regulatory effects on the IL-1 system. *Clin Exp Immunol* 115, 136–143.
8. Baba, A., Yoshikawa, T., Ogawa, S., 2002. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40, 1153–1159.
9. Bankier, A.A., Fleischmann, D., Aram, L., Heimberger, K., Schindler, E., Herold, C.J., 1996. Bildgebung in der Intensivmedizin Techniken, Indikationen, diagnostische Zeichen, Teil II. In: Bardenheuer, H.J., Hilfiker, O., Larsen, R., Radke, J. (Eds.), *Der Anaesthetist Weiterbildung für Anästhesisten 1997*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 35–48.
10. Bardy, G.H., Lee, K.L., Mark, D.B., Poole, J.E., Packer, D.L., Boineau, R., Domanski, M., Troutman, C., Anderson, J., Johnson, G., McNulty, S.E., Clapp-Channing, N., Davidson-Ray, L.D., Fraulo, E.S., Fishbein, D.P., Luceri, R.M., Ip, J.H., 2005. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352, 225–237.
11. Behloul, H., Feldman, D.E., Ducharme, A., Frenette, M., Giannetti, N., Grondin, F., Michel, C., Sheppard, R., Pilote, L., 2009. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009, 6242–6246.
12. Belàk, M., Borberg, H., Jimenez, C., Oette, K., 1994. Technical and clinical experience with protein A immunoabsorption columns. *Transfus Sci* 15, 419–422.
13. Bilbao, A., Escobar, A., García-Perez, L., Navarro, G., Quirós, R., 2016. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes* 14, 23–34.

14. Bristow, M.R., Saxon, L.A., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D.A., De Marco, T., Carson, P., DiCarlo, L., DeMets, D., White, B.G., DeVries, D.W., Feldman, A.M., Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators, 2004. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350, 2140–2150.
15. Bulut, D., Scheeler, M., Niedballa, L.M., Miebach, T., Mügge, A., 2011. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 100, 603–610.
16. Caforio, A.L., Grazzini, M., Mann, J.M., Keeling, P.J., Bottazzo, G.F., McKenna, W.J., Schiaffino, S., 1992. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 85, 1734–1742.
17. Caforio, A.L.P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S.B., Fu, M., Heliö, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y.M., Ristic, A., Schultheiss, H.-P., Seggewiss, H., Tavazzi, L., Thiene, G., Yilmaz, A., Charron, P., Elliott, P.M., European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, 2013. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 34, 2636–2648, 2648a-2648d.
18. Cleland, J.G., Abraham, W.T., Linde, C., Gold, M.R., Young, J.B., Claude Daubert, J., Sherfese, L., Wells, G.A., Tang, A.S.L., 2013. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 34, 3547–3556.
19. Codd, M.B., Sugrue, D.D., Gersh, B.J., Melton, L.J., 1989. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 80, 564–572.
20. CONSENSUS Trial Study Group, 1987. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316, 1429–1435.
21. Cooper, L.T., 2009. Myocarditis. *N Engl J Med* 360, 1526–1538.

22. Cooper, L.T., Baughman, K.L., Feldman, A.M., Frustaci, A., Jessup, M., Kuhl, U., Levine, G.N., Narula, J., Starling, R.C., Towbin, J., Virmani, R., American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, 2007. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 50, 1914–1931.
23. Cowie, M.R., Wood, D.A., Coats, A.J.S., Thompson, S.G., Suresh, V., Poole-Wilson, P.A., Sutton, G.C., 2000. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 83, 505–510.
24. D, J., K, M., 2016. Immunoabsorption with Regenerating Columns in Treatment of Steroid-Refractory Relapse in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *J Mult Scler (Foster City)*, 3:178.
25. Dandel, M., Wallukat, G., Englert, A., Lehmkuhl, H.B., Knosalla, C., Hetzer, R., 2012. Long-term benefits of immunoabsorption in $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 14, 1374–1388.
26. Dec, G.W., Fuster, V., 1994. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 331, 1564–1575.
27. Demming, T., Sandrock, S., Bonnemeier, H., 2015. Dilatative Kardiomyopathie. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 26, 17-21.
28. Dennert, R., Crijns, H.J., Heymans, S., 2008. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 29, 2073–2082.
29. Dennert, R., Velthuis, S., Schalla, S., Eurlings, L., van Suylen, R.-J., van Paassen, P., Tervaert, J.W.C., Wolffs, P., Goossens, V.J., Bruggeman, C., Waltenberger, J., Crijns, H.J., Heymans, S., 2010. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 15, 193–201.
30. Dörffel, W.V., Wallukat, G., Dörffel, Y., Felix, S.B., Baumann, G., 2004. Immunoabsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. *Int J Cardiol* 97, 529–534.

31. Ehlermann, P., Katus, H.A., 2012. Dilated cardiomyopathy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 23, 196–200.
32. Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., McKenna, W.J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L., Keren, A., 2008. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 29, 270–276.
33. Feldman, A.M., McNamara, D., 2000. Myocarditis. *N Engl J Med* 343, 1388–1398.
34. Felix, S.B., Dörr, M., Herda, L.R., Beug, D., Staudt, A., 2008. Immunadsorption als Therapieverfahren der dilatativen Kardiomyopathie. *Internist (Berl)* 49, 51–56.
35. Felix, S.B., Staudt, A., Dörffel, W.V., Stangl, V., Merkel, K., Pohl, M., Döcke, W.D., Morgera, S., Neumayer, H.H., Wernecke, K.D., Wallukat, G., Stangl, K., Baumann, G., 2000. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 35, 1590–1598.
36. Flather, M.D., Shibata, M.C., Coats, A.J.S., Van Veldhuisen, D.J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S.D., Thompson, S.G., Poole-Wilson, P.A., SENIORS Investigators, 2005. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26, 215–225.
37. Frey, N., Katus, H.A., 2008. Die dilatative Kardiomyopathie als genetische Erkrankung: Molekulare und klinische Aspekte. *Internist (Berl)* 49, 43–50.
38. Frustaci, A., Chimenti, C., Calabrese, F., Pieroni, M., Thiene, G., Maseri, A., 2003. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 107, 857–863.
39. Galldiks, N., Dohmen, C., Neveling, M., Fink, G.R., Haupt, W.F., 2009. Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 11, 317–321.

40. Garg, R., Yusuf, S., 1995. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273, 1450–1456.
41. Grimm, W., 2003. Noninvasive Arrhythmia Risk Stratification in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 108, 2883–2891.
42. Grünig, E., Tasman, J.A., Kücherer, H., Franz, W., Kübler, W., Katus, H.A., 1998. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 31, 186–194.
43. Gullestad, L., Aass, H., Fjeld, J.G., Wikeby, L., Andreassen, A.K., Ihlen, H., Simonsen, S., Kjekshus, J., Nitter-Hauge, S., Ueland, T., Lien, E., Frøland, S.S., Aukrust, P., 2001. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 103, 220–225.
44. Gutberlet, M., Lücke, C., Krieghoff, C., Hildebrand, L., Lurz, P., Steiner, J., Adam, J., Eitel, I., Thiele, H., Grotthoff, M., Lehmkuhl, L., 2013. MRI for myocarditis. *Radiologe* 53, 30–37.
45. Haberland, A., Wallukat, G., Berg, S., Schulz, A.-M., Freyse, E.-J., Vetter, R., Salzsieder, E., Müller, J., Kreutz, R., Schimke, I., 2014. Neutralization of pathogenic beta1-receptor autoantibodies by aptamers in vivo: the first successful proof of principle in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 393, 177–180.
46. Haberland, A., Wallukat, G., Dahmen, C., Kage, A., Schimke, I., 2011. Aptamer neutralization of beta1-adrenoceptor autoantibodies isolated from patients with cardiomyopathies. *Circ Res* 109, 986–992.
47. Herold, G. und Mitarbeiter. Kardiomyopathien, In: *Innere Medizin 2015: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverl, Köln. S.224-227, (2015).
48. Hershberger, R.E., Siegfried, J.D., 2011. Update 2011: Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 57, 1641–1649.

49. Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjekshus, J., Wikstrand, J., El Allaf, D., Vítovec, J., Aldershvile, J., Halinen, M., Dietz, R., Neuhaus, K.L., Jánosi, A., Thorgeirsson, G., Dunselman, P.H., Gullestad, L., Kuch, J., Herlitz, J., Rickenbacher, P., Ball, S., Gottlieb, S., Deedwania, P., 2000. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283, 1295–1302.
50. Hoppe, U.C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H.K., Osterspey, A., Schmaltz, A.A., Erdmann, E., 2005. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488–509.
51. Hülsmann, M., Berger, R., Sturm, B., Bojic, A., Woloszczuk, W., Bergler-Klein, J., Pacher, R., 2002. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 23, 886–891.
52. Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., Jessup, M., Konstam, M.A., Mancini, D.M., Michl, K., Oates, J.A., Rahko, P.S., Silver, M.A., Stevenson, L.W., Yancy, C.W., Antman, E.M., Smith, S.C., Adams, C.D., Anderson, J.L., Faxon, D.P., Fuster, V., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Jacobs, A.K., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Rhythm Society, 2005. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 112, e154-235.
53. Immunosorba. URL:
<https://www.freseniusmedicalcare.com/de/medizinisches-fachpersonal/therapeutische-apherese/immunapherese/immunosorba/>
 (01.07.2018)
54. Jahns, R., Boivin, V., Schwarzbach, V., Ertl, G., Lohse, M.J., 2008. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity* 41, 454–461.

55. Jessup, M., Marwick, T.H., Ponikowski, P., Voors, A.A., Yancy, C.W., 2016. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update - what is new and why is it important? *Nat Rev Cardiol* 13, 623–628.
56. Jolles, S., 2002. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol* 129, 385–389.
57. Jung, W., Andresen, D., Block, M., Böcker, D., Hohnloser, S.H., Kuck, K.-H., Sperzel, J., 2006. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 95, 696–708.
58. Kang, S.-H., Oh, I.-Y., Kang, D.-Y., Cha, M.-J., Cho, Y., Choi, E.-K., Hahn, S., Oh, S., 2015. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci* 30, 24–33.
59. Karatolios, K., Pankuweit, S., Kisselbach, C., Maisch, B., 2006. Inflammatory cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol* 47, 54–65.
60. Kawai, C., 1999. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 99, 1091–1100.
61. Kazatchkine, M.D., Kaveri, S.V., 2001. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 345, 747–755.
62. Kempf, T., Bavendiek, U., Bauersachs, J., 2017. Neue medikamentöse Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz. *Internist* 58, 990–999.
63. Kindermann, I., Barth, C., Mahfoud, F., Ukena, C., Lenski, M., Yilmaz, A., Klingel, K., Kandolf, R., Sechtem, U., Cooper, L.T., Böhm, M., 2012. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59, 779–792.
64. Kindermann, I., Kindermann, M., Kandolf, R., Klingel, K., Bultmann, B., Müller, T., Lindinger, A., Böhm, M., 2008. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation* 118, 639–648.
65. Knebel, F., Böhm, M., Staudt, A., Borges, A.C., Tepper, M., Jochmann, N., Wernicke, K.D., Felix, S., Baumann, G., 2004. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 97, 517–520.

66. Krishnaswamy, P., Lubien, E., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Wanner, E., Gardetto, N., Garcia, A., DeMaria, A., Maisel, A.S., 2001. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 111, 274–279.
67. Kuhl, U., 2002. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl* 4, I73–I80.
68. Kühl, U., Noutsias, M., Schultheiss, H.P., 1995. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 16 Suppl O, 100–106.
69. Kühl, U., Pauschinger, M., Noutsias, M., Seeberg, B., Bock, T., Lassner, D., Poller, W., Kandolf, R., Schultheiss, H.-P., 2005. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 111, 887–893.
70. Kuhn, H., Lawrenz, T., Beer, G., 2005. Indikation der Herzmuskelbiopsie bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Med Klin (Munich)* 100, 553–561.
71. Laissy, J.-P., Messin, B., Varenne, O., Lung, B., Karila-Cohen, D., Schouman-Claeys, E., Steg, P.G., 2002. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 122, 1638–1648.
72. Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf, F.A., Foster, E., Pellikka, P.A., Picard, M.H., Roman, M.J., Seward, J., Shanewise, J.S., Solomon, S.D., Spencer, K.T., St John Sutton, M., Stewart, W.J., 2005. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440–1463.
73. Lauer, B., Schannwell, M., Kühl, U., Strauer, B.E., Schultheiss, H.P., 2000. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 35, 11–18.
74. Laufs, U., Anker, S.D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C.A., Birner, C., 2017. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 11, 183–192.

75. Leong, D.P., Chakrabarty, A., Shipp, N., Molaee, P., Madsen, P.L., Joerg, L., Sullivan, T., Worthley, S.G., De Pasquale, C.G., Sanders, P., Selvanayagam, J.B., 2012. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 33, 640–648.
76. Leuschner, F., Katus, H.A., Kaya, Z., 2009. Autoimmune myocarditis: past, present and future. *J Autoimmun* 33, 282–289.
77. Lip, G.Y., Gibbs, C.R., Beevers, D.G., 2000. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ* 320, 104–107.
78. Lonn, E., McKelvie, R., 2000. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 320, 1188–1192.
79. Looi, J.L., Edwards, C., Armstrong, G.P., Scott, A., Patel, H., Hart, H., Christiansen, J.P., 2010. Characteristics and prognostic importance of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging., Characteristics and Prognostic Importance of Myocardial Fibrosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy Assessed by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Clin Med Insights Cardiol* 4, 129–134.
80. Luchner, A., Holmer, S., Schunkert, H., Riegger, G.A., 2003. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl Ausg A* 100, 3314–3321.
81. Lund, L.H., Khush, K.K., Cherikh, W.S., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Meiser, B., Rossano, J.W., Chambers, D.C., Yusen, R.D., Stehlik, J., 2017. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 36, 1037–1046.
82. Maisch, B., Funcker, R., Alter, P., Portig, I., Pankuweit, S., 2002. Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis Aktuelle diagnostische Erfordernisse und therapeutische Möglichkeiten. *Internist* 43, 45–65.
83. Maisch, B., Ristic, A.D., Pankuweit, S., 2017. Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis. *Herz* 42, 425–438.

84. Maron, B.J., Towbin, J.A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., Moss, A.J., Seidman, C.E., Young, J.B., American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention, 2006. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113, 1807–1816.
85. Mason, J.W., 2003. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 60, 5–10.
86. McCrohon, J.A., Moon, J.C.C., Prasad, S.K., McKenna, W.J., Lorenz, C.H., Coats, A.J.S., Pennell, D.J., 2003. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 108, 54–59.
87. McMurray, J.J.V., Ostergren, J., Swedberg, K., Granger, C.B., Held, P., Michelson, E.L., Olofsson, B., Yusuf, S., Pfeffer, M.A., CHARM Investigators and Committees, 2003. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362, 767–771.
88. McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., PARADIGM-HF Investigators and Committees, 2014. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371, 993–1004.
89. Meder, B., Frese, K., Katus, H., 2012. Die dilatative Kardiomyopathie – ein Update. *Aktuel Kardiol* 1, 276–280.
90. Michels, V.V., Moll, P.P., Miller, F.A., Tajik, A.J., Chu, J.S., Driscoll, D.J., Burnett, J.C., Rodeheffer, R.J., Chesebro, J.H., Tazelaar, H.D., 1992. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 326, 77–82.
91. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., Gianni, L., 2004. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 56, 185–229.

92. Modi, S., Krahn, A.D., 2011. Sudden Cardiac Arrest Without Overt Heart Disease. *Circulation* 123, 2994–3008.
93. Mosterd, A., Cost, B., Hoes, A.W., de Bruijne, M.C., Deckers, J.W., Hofman, A., Grobbee, D.E., 2001. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22, 1318–1327.
94. Mueller, C., Laule-Kilian, K., Schindler, C., Klima, T., Frana, B., Rodriguez, D., Scholer, A., Christ, M., Perruchoud, A.P., 2006. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 166, 1081–1087.
95. Müller, J., Wallukat, G., Dandel, M., Bieda, H., Brandes, K., Spiegelsberger, S., Nissen, E., Kunze, R., Hetzer, R., 2000. Immunoglobulin Adsorption in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 101, 385–391.
96. Müller, J., Wallukat, G., Weng, Y.G., Dandel, M., Spiegelsberger, S., Semrau, S., Brandes, K., Theodoridis, V., Loebe, M., Meyer, R., Hetzer, R., 1997. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96, 542–549.
97. Multicenter Study of Immunoabsorption in Dilated Cardiomyopathy [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584> (04.08.2018)
98. Münch, G., Boivin-Jahns, V., Holthoff, H.-P., Adler, K., Lappo, M., Truöl, S., Degen, H., Steiger, N., Lohse, M.J., Jahns, R., Ungerer, M., 2012. Administration of the cyclic peptide COR-1 in humans (phase I study): ex vivo measurements of anti- β 1-adrenergic receptor antibody neutralization and of immune parameters. *Eur J Heart Fail* 14, 1230–1239.
99. Noutsias, M., Seeberg, B., Schultheiss, H.P., Köhl, U., 1999. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 99, 2124–2131.
100. Ogawa, Y., Nakao, K., Mukoyama, M., Hosoda, K., Shirakami, G., Arai, H., Saito, Y., Suga, S., Jougasaki, M., Imura, H., 1991. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 69, 491–500.

101. Ohlow, M.-A., Brunelli, M., Schreiber, M., Lauer, B., 2017. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol* 69, 409–416.
102. Okazaki, T., Tanaka, Y., Nishio, R., Mitsuiye, T., Mizoguchi, A., Wang, J., Ishida, M., Hiai, H., Matsumori, A., Minato, N., Honjo, T., 2003. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 9, 1477–1483.
103. Osius, G., 2009. Statistik in den Naturwissenschaften. URL: <http://www.math.uni-bremen.de/~osius/download/lehre/Skripte/StatNW/MAP59OsiusStatNW200907.pdf>. (22.07.2018)
104. Osterziel, K.J., Dietz, R., 2000. Current status of therapy of chronic heart failure. *Internist (Berl)* 41, 137–144.
105. Packer, M., McMurray, J.J.V., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M., Andersen, K., Arango, J.L., Arnold, J.M., Bělohávek, J., Böhm, M., Boytsov, S., Burgess, L.J., Cabrera, W., Calvo, C., Chen, C.-H., Dukat, A., Duarte, Y.C., Erglis, A., Fu, M., Gomez, E., González-Medina, A., Hagège, A.A., Huang, J., Katova, T., Kiatchoosakun, S., Kim, K.-S., Kozan, Ö., Llamas, E.B., Martinez, F., Merkely, B., Mendoza, I., Mosterd, A., Negrusz-Kawecka, M., Peuhkurinen, K., Ramirez, F.J.A., Refsgaard, J., Rosenthal, A., Senni, M., Sibulo, A.S., Silva-Cardoso, J., Squire, I.B., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vanhaecke, J., Vinereanu, D., Wong, R.C.-C., PARADIGM-HF Investigators and Coordinators, 2015. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131, 54–61.
106. Pai, V.B., Nahata, M.C., 2000. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 22, 263–302.
107. Palazzuoli, A., Gallotta, M., Quatrini, I., Nuti, R., 2010. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 6, 411–418.
108. Pankuweit, S., Portig, I., Maisch, B., 2002. Pathophysiology of Cardiac Inflammation: Molecular Mechanisms. *Herz* 27, 669–676.
109. Pankuweit, S., Ruppert, V., Maisch, B., 2004. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz* 29, 788–793.

110. Patel, P.A., Hernandez, A.F., 2013. Targeting anti-beta-1-adrenergic receptor antibodies for dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 15, 724–729.
111. Paul, M., Zumhagen, S., Stallmeyer, B., Koopmann, M., Spieker, T., Schulze-Bahr, E., 2009. Genes causing inherited forms of cardiomyopathies. A current compendium. *Herz* 34, 98–109.
112. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J., 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341, 709–717.
113. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P., Filippatos, G., McMurray, J.J.V., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Al-Attar, N., Atherton, J.J., Bauersachs, J., John Camm, A., Carerj, S., Ceconi, C., Coca, A., Elliott, P., Erol, Ç., Ezekowitz, J., Fernández-Golfín, C., Fitzsimons, D., Guazzi, M., Guenoun, M., Hasenfuss, G., Hindricks, G., Hoes, A.W., Iung, B., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Konstantinides, S., Lainscak, M., Lancellotti, P., Lip, G.Y.H., Maisano, F., Mueller, C., Petrie, M.C., Piepoli, M.F., Priori, S.G., Torbicki, A., Tsutsui, H., van Veldhuisen, D.J., Windecker, S., Yancy, C., Zamorano, J.L., Zamorano, J.L., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Bax, J.J., Bueno, H., Carerj, S., Dean, V., Erol, Ç., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Kirchhof, P., Kolh, P., Lancellotti, P., Lip, G.Y.H., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Roffi, M., Torbicki, A., Vaz Carneiro, A., Windecker, S., Sisakian, H.S., Isayev, E., Kurlianskaya, A., Mullens, W., Tokmakova, M., Agathangelou, P., Melenovsky, V., Wiggers, H., Hassanein, M., Uetoea, T., Lommi, J., Kostovska, E.S., Juillière, Y., Aladashvili, A., Luchner, A., Chrysohoou, C., Nyolczas, N., Thorgeirsson, G., Marc Weinstein, J., Di Lenarda, A., Aidargaliyeva, N., Bajraktari, G., Beishenkulov, M., Kamzola, G., Abdel-Massih, T., Čelutkienė, J., Noppe, S., Cassar, A., Vataman, E., Abir-Khalil, S., van Pol, P., Mo, R., Straburzyńska-Migaj, E., Fonseca, C., Chioncel, O., Shlyakhto, E., Otasevic, P., Goncalvesová, E., Lainscak, M., Díaz Molina, B., Schaufelberger, M., Suter, T., Yilmaz, M.B., Voronkov, L., Davies, C., 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200.

114. Pribe-Wolferts R., Ehlermann P., Meder B., Katus H.A. Dilatative Kardiomyopathie. In: Lehnert H. et al. (eds) DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 18-27. (2015)
115. Prinzing, A., Herold, U., Berkefeld, A., Krane, M., Lange, R., Voss, B., 2016. Left ventricular assist devices—current state and perspectives. *J Thorac Dis* 8, E660–E666.
116. Rakar, S., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Poletti, A., Bussani, R., Silvestri, F., Camerini, F., the Heart Muscle Disease Study Group, 1997. Epidemiology of dilated cardiomyopathy: A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *Eur Heart J* 18, 117–123.
117. Rector, T.S., Cohn, J.N., 1992. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 124, 1017–1025.
118. Rector, T.S., Kubo, S.H., Cohn, J.N., 1993. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 71, 1106–1107.
119. Reinthaler, M., Empen, K., Herda, L.R., Schwabe, A., Rühl, M., Dörr, M., Felix, S.B., 2015. The effect of a repeated immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms. *J Clin Apher* 30, 217–223.
120. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Yandle, T.G., Frampton, C., Espiner, E.A., Turner, J.G., Buttmore, R.C., Lainchbury, J.G., Elliott, J.M., Ikram, H., Crozier, I.G., Smyth, D.W., 1998. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 97, 1921–1929.
121. Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O’Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J., Gyarfás, I., Martin, I., Nordet, P., 1996. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93, 841–842.
122. Roger, V.L., 2013. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 113, 646–659.
123. Rose, N.R., 2014. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes. *F1000Prime Rep* 6:25.

124. Rothenburger, M., Wichter, T., Schmid, C., Stypmann, J., Tjan, T.D.T., Berendes, E., Etz, C., Pioux, A., Löher, A., Wenzelburger, F., Drees, G., Hoffmeier, A., Breithardt, G., Scheld, H.H., 2004. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 23, 1189–1197.
125. Rudic, B., Tulumen, E., Liebe, V., Kuschyk, J., Akin, I., Borggrefe, M., 2017. Sudden cardiac death; Epidemiology, pathophysiology and risk stratification/Plotzlicher Herztod; Epidemiologie, Pathophysiologie und Risikostratifizierung. *Herz* 42, 123-131.
126. Schwinger, R., 2017. Herzinsuffizienz-Guidelines der ESC – Was ist neu und klinisch relevant? *Aktuel Kardiolog* 6, 122–128.
127. Shaw, L.J., Blankstein, R., Jacobs, J.E., Leipsic, J.A., Kwong, R.Y., Taqueti, V.R., Beanlands, R.S.B., Mieres, J.H., Flamm, S.D., Gerber, T.C., Spertus, J., Di Carli, M.F., 2017. Defining Quality in Cardiovascular Imaging A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e000017.
128. Sommer, O., Kaiser, B., Lafenthaler, H., Hergan, K., 2014. Die Häufigsten: DCM und HCM. *Rofo* 186.
129. Staudt, A., Eichler, P., Trimpert, C., Felix, S.B., Greinacher, A., 2007. Fc(gamma) receptors IIa on cardiomyocytes and their potential functional relevance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 49, 1684–1692.
130. Staudt, A., Hummel, A., Ruppert, J., Dörr, M., Trimpert, C., Birkenmeier, K., Krieg, T., Staudt, Y., Felix, S.B., 2006. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 152, 712.e1-712.e6.
131. Staudt, A., Schaper, F., Stangl, V., Plagemann, A., Böhm, M., Merkel, K., Wallukat, G., Wernecke, K.D., Stangl, K., Baumann, G., Felix, S.B., 2001. Immunohistological Changes in Dilated Cardiomyopathy Induced by Immunoabsorption Therapy and Subsequent Immunoglobulin Substitution. *Circulation* 103, 2681–2686.
132. Staudt, A., Staudt, Y., Dörr, M., Böhm, M., Knebel, F., Hummel, A., Wunderle, L., Tiburcy, M., Wernecke, K.D., Baumann, G., Felix, S.B., 2004. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44, 829–836.

133. Steinhilber, M.E., 1993. Structure, expression, and genomic mapping of the mouse natriuretic peptide type-B gene. *Circ Res* 72, 984–992.
134. Strasser, E., 2014. Therapeutische Apherese – Eine Übersicht aktueller Indikationsstellungen. *Kliniker* 43, 10–17.
135. Strauer, B.-E., Kandolf, R., Mall, G., Maisch, B., Mertens, T., Figulla, H.R., Schwartzkopff, B., Brehm, M., Schultheiß, H.-P., 2001. Update 2001 Myokarditis – Kardiomyopathie. *Med Klin (Munich)* 96, 608–625.
136. Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., Borer, J.S., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours, G., Tavazzi, L., SHIFT Investigators, 2010. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376, 875–885.
137. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 1997. *Eur Heart J* 18, 736–753.
138. Theuns, D.A.M.J., Smith, T., Hunink, M.G.M., Bardy, G.H., Jordaens, L., 2010. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 12, 1564–1570.
139. Towbin, J.A., Bowles, N.E., 2002. The failing heart. *Nature* 415, 227–233.
140. Trimpert, C., Herda, L.R., Eckerle, L.G., Pohle, S., Müller, C., Landsberger, M., Felix, S.B., Staudt, A., 2010. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies. *Eur J Clin Invest* 40, 685–691.
141. Übersicht Immunapherese. URL:
<https://www.freseniusmedicalcare.com/de/medizinisches-fachpersonal/therapeutische-apherese/immunapherese/uebersicht-immunapherese/> (01.07.2018)
142. Vöhringer, M., Mahrholdt, H., Yilmaz, A., Sechtem, U., 2007. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz* 32, 129–137.

143. Wagner, S., Janzen, R.W.C., Mohs, C., Pohlmann, S., Klingel, R., Grützmacher, P.W., 2008. Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunadsorption. *Dtsch med Wochenschr* 133, 2377–2382.
144. Wallukat, G., Haberland, A., Berg, S., Schulz, A., Freyse, E.-J., Dahmen, C., Kage, A., Dandel, M., Vetter, R., Salzsieder, E., Kreutz, R., Schimke, I., 2012. The first aptamer-apheresis column specifically for clearing blood of β 1-receptor autoantibodies. *Circ J* 76, 2449–2455.
145. Wallukat, G., Müller, J., Haberland, A., Berg, S., Schulz, A., Freyse, E.-J., Vetter, R., Salzsieder, E., Kreutz, R., Schimke, I., 2016. Aptamer BC007 for neutralization of pathogenic autoantibodies directed against G-protein coupled receptors: A vision of future treatment of patients with cardiomyopathies and positivity for those autoantibodies. *Atherosclerosis* 244, 44–47.
146. Wallukat, G., Wollenberger, A., Morwinski, R., Pitschner, H.F., 1995. Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops. *J Mol Cell Cardiol* 27, 397–406.
147. Weihs, W., 2013. Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 21, 8–13.
148. Weinmann, K.; Werner, J.; Koenig, W.; Rottbauer, W.; Walcher, D.; Keßler, M. Add-on Immunoadsorption Shortly-after Optimal Medical Treatment Further Significantly and Persistently Improves Cardiac Function and Symptoms in Recent-Onset Heart Failure—A Single Center Experience. *Biomolecules* 2018, 8, 133
149. Zannad, F., McMurray, J.J.V., Krum, H., van Veldhuisen, D.J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S.J., Pitt, B., EMPHASIS-HF Study Group, 2011. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364, 11–21.

Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird die Danksagung nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.

Publikationen:

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird die Publikationen nicht veröffentlicht.