

Klinische Bedeutung von Immunkomplexen

Teil 2

Importance clinique des complexes immuns

Stefano Fontana^a, Stephan Gadola^b, Behrouz Mansouri Taleghani^a, Urs E. Nydegger^c

^a Abteilung für Transfusionsmedizin des Hämatologischen Zentrallabors, Inselspital Bern

^b Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital Bern

^c Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern

Quintessenz

- Chronisches Zirkulieren sonst normalerweise auch vorkommender Immunkomplexe (IK) mit andauernd hohen Konzentrationen ist pathologisch und ruft Organschäden hervor.
- Ablagerungen in Lungen, Nieren, Herz, Gelenken und Haut können lokal durch Absorption zirkulierender Autoantikörper gegen gewebsständige Antigene erfolgen; andererseits können sich zirkulierende Immunkomplexe, welche durch Leber und Milz nicht genügend entfernt werden konnten, in der Mikrozirkulation ablagern.
- Der Nachweis von Immunkomplexen im peripheren Blut oder im Gewebe kann bei der Abklärung des unklaren inflammatorischen Syndroms lohnend sein.
- Therapeutische Massnahmen, welche nur auf das Entfernen von Immunkomplexen ausgelegt sind, wirken oft nur vorübergehend und müssen durch eine immunosuppressive oder spezifische Therapie ergänzt werden; deren Einsatz muss für die einzelnen Immunkomplexkrankheiten unterschiedlich bewertet werden.

Quintessence

- *La circulation chronique de complexes immuns (normalement présents), s'ils atteignent des taux élevés, est le signe d'une pathologie induisant des dommages multiples sur des organes cibles.*
- *Le dépôt de complexes immuns au niveau des poumons, des reins et des articulations, ainsi que dans le cœur et la peau, peut se faire soit par formation locale (autoanticorps tissulaires) soit par dépôt tissulaire de complexes immuns circulants.*
- *La mise en évidence de complexes immuns circulants et/ou dans le tissu est un élément précieux dans le diagnostic des états inflammatoires chroniques.*
- *L'élimination de complexes immuns par plasmaphérese reste souvent palliative et doit être complétée par un traitement immunosuppresseur et plus spécifiquement par la réduction de l'antigène, de l'anticorps et la réduction de l'effet inflammatoire de ces complexes.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 372 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 373 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Fallberichte

Fall 1

Chronische Immunkomplexkrankheit (Virusantigen)

41-jähriger Mann bei Krankheitsbeginn. Im Alter von 24 Jahren wies der Patient bei einem Check-up pathologische Leberwerte auf, 17 Jahre später ein systemisches inflammatorisches Syndrom mit Arthralgien, Pruritus und Niereninsuffizienz. Mit 45 Jahren wurde die Diagnose einer chronischen Hepatitis C mit Virämie-Nachweis und Kryoglobulinen Typ II mit Rheumafaktoraktivität (IgM/G) gestellt. Angesichts der Vaskulitis-Schübe werden zwei Plasma-Austausch-Behandlungen (PEX = *plasma exchange*) mit transitorischem Erfolg durchgeführt. Bei leberbiopsisch nachgewiesenem zirrhotischem Umbau Vertiefung der Virusdiagnostik: Hepatitis-C-Infektion mit anti-HCV, C-100 und C-22 positiv, HCV-RNA positiv, Genotyp: HCV 1b. Vorübergehende Linderung mit PEX und Interferon-alpha, jedoch keine Viruselimination. Exitus mit 51 Jahren unter dem Bild eines massiven flächenhaften Haut-Vaskulitis-Schubes und einer Sepsis.

Fall 2

Akute Immunkomplexkrankheit (Alloantigen)

Dem 19-jährigen Mann wird als Histo-Blutgruppe-0-Typ-Empfänger mit einem Anti-B-Titer von 1:128 aufgrund einer terminalen Herzinsuffizienz akzidentell ein B-Typ-Herz transplantiert. Zur Abwehr der sich akut auf Endokard und Kapillarendothel des Allotransplantates bildenden B/anti-B-Immunkomplexe werden folgende prophylaktische Massnahmen ergriffen: (1.) *in vivo* Adsorption der Anti-B mittels langsamer Transfusion eines B-Typ-Erythrozytenkonzentrates; (2.) *ex vivo* Entfernung der Anti-B durch grossvolumige PEX und extrakorporelle Immunoabsorptionsbehandlung. (3.) Untermauerung der Anti-B-Titerreduktion durch wohl gewichtete Immunsuppression mit permanenter Reduktion von Anti-B. Mehrjähriges Überleben gefolgt von Transformation der Histo-Blutgruppe des Herzens von B- in 0-Typ [1].

Fall 3

Chronische Immunkomplexkrankheit (Beteiligung bakterielles Antigen)

Zuweisung des 72-jährigen Patienten zur Abklärung, der seit 5 Monaten an einer rezidivierenden Purpura an den unteren Extremitäten leidet und unter einer Therapie mit 10 mg Prednison/Tag steht. Initial fand sich auch eine transiente Sprunggelenksarthrititis rechts sowie ein flüchtiger Rundschatten im rechten Lungenoberfeld. Persönliche Anamnese des Patienten: Insgesamt vier Herzschrittmacherwechsel aufgrund von rezidivierenden Logeninfekten, zuletzt 3 Monate vor Auftreten des jetzigen Symptomkomple-

xes. Beim letzten Logeninfekt war eine vereiterte Schrittmacherelektrode durch die Haut durchgebrochen. Spezielle Laborwerte: Rheumafaktor IgG +++, cANCA + mit Spezifität für Proteinase 3 (PR3-cANCA), Complement C3 und C4 erniedrigt, Kryoglobulinämie Typ II (monoklonal IgM mit RF-Aktivität, polyklonal IgG). Die Hautbiopsie einer frischen Purpura-Läsion ergab eine leukozytoklastische Vaskulitis mit immunhistochemischem Nachweis von Complement- und IgG-Ablagerungen; serielle Blutkulturen waren alle positiv für *Staphylococcus lugdunensis*. Verlauf: Nach der operativen Entfernung sämtlicher Schrittmacherkabel bzw. dem Einsetzen neuer Kabel folgt eine klinische Vollremission. Drei Monate später sind serologisch weder Kryoglobuline noch cANCA mehr nachweisbar.

Fall 4

Chronische Immunkomplexkrankheit (physikochemische Selbstassoziation)

1985, zu Beginn der Krankheit, kann bei dem 51-jährigen Mann eine monoklonale Paraproteinämie IgM-kappa nachgewiesen werden. 3 Jahre später leidet er an anämisierender Epistaxis, Gingivablutungen, Leistungsreduktion und orthostatischen Beschwerden. Ein monoklonales Paraprotein (5 g/L) mit Kryoglobulinämie Typ I (komplexierte IgM als Autoantigene) kann nachgewiesen werden; eine Knochenmarkpunktion erhärtet die Diagnose eines M. Waldenström. Rezidivierende Blutungen werden mit drei PEX gestillt. Danach treten zusätzlich Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspnoe und Beinödeme auf, die sich mittels erneutem PEX bessern. Vorerst erhält der Patient alle 3 Monate einen PEX: die Wirksamkeit zeigt sich an der sofortigen, aber transitorischen, post-PEX-Besserung, labormässig untermauert mit reduzierter IgM-Konzentration und Viskositätsverminderung. Die mit dem Paraprotein zunehmende Kryoglobulinämie aus rein monoklonalem IgM-kappa (22,5 g/L) spricht auf Chemotherapie nicht an und infolge guter Verträglichkeit des PEX wird der Patient seitdem alle 4–6 Wochen so behandelt.

Diskussion

Allen vier Fällen gemeinsam sind die zirkulierenden und/oder gewebsständigen komplexierten IgG/M, bei den Fällen 1, 2 und 3 mit identifiziertem Antigen. Bei den Fällen 1, 3 und 4 sind die IK in ein chronisches Zirkulieren übergegangen, bei insuffizienter Kapazität des retikuloendothelialen Systems, sich der IK zu entledigen (s. Teil 1 [18]). Dadurch ist es zu Ablagerungen von IK in Organen gekommen, welche in der Folge funktionelle Einbussen erlitten. Bei Fall 1 verhalf der Lebertropismus des HCV dem entzündlichen Geschehen zu einer weiteren, letalen Dimension, wobei man heute weiss, dass besonders der

Genotyp 1b des HCV eine IK-Bildung induziert. Fall 3 zeigt den Wert einer IK-Abklärung, insbesondere auch im Gewebe, in der Differentialdiagnose vaskulitischer Syndrome. Der positive cANCA mit PR3-Spezifität hätte zur Fehldiagnose Wegener-Granulomatose (WG) führen können. Der direkte Nachweis von IK in den Purpura-Läsionen schloss das Vorliegen einer pauci-immunen Vaskulitis, wie sie bei der WG typisch wäre, aus und führte somit trotz Vorliegen der typischen cANCA auf die richtige Diagnose.

Wie sind diese Erkenntnisse zum klinischen Management von Patienten mit IK-Pathologie nutzbar? Das Entfernen von IK mittels PEX (plasma exchange) macht sich beim Fall 4 bezahlt und ist offensichtlich durch nichts anderes zu ersetzen – die Option PEX spielt hier auch ihre exzellente Verträglichkeit aus; beim Fall 1 hat PEX kurzfristig zu einer Entlastung geführt, konnte aber den progressiven Verlauf des HCV-Infektes nicht bremsen.

Fall 3 wiederum ist ein Beispiel dafür, dass bei bekanntem Antigen die IK-Krankheit nach erfolgreicher Elimination des Antigens in komplette klinische und serologische Remission übergehen kann. Erstaunlich, dass die meisten grossen klinischen Studien keine direkte Korrelation zwischen den Konzentrationen zirkulierender IK (Kryoglobuline) mit dem klinischen

Schweregrad finden, was man dahingehend interpretiert, dass in gewissen Erkrankungsphasen hohe Konzentrationen von IK die erfolgreiche Reduktion des pathogenen Antigens widerspiegeln. So stiegen IK- und anti-HC34-Antikörperkonzentrationen während erfolgreicher Interferon-alpha-Therapie vorübergehend eher an als dass sie zurückgingen [2]. Hingegen besteht bei rheumatoider Arthritis und beim systemischen Lupus erythematoses eine Korrelation der IK-Konzentrationen mit der Entzündungsaktivität.


IK-assoziierte Erkrankungen sind in Tabelle 1 [↪](#) zusammengestellt. Dieser Formenkreis umfasst Zustände mit erhöhten Werten zirkulierender, und / oder mit abnormer Präsenz gewebsgebundener IK. Sie sind das Resultat eines Algorhythmus (s. Teil 1, Abb. 3 [18]). Während den 1960er und 1970er Jahren fanden dank den damals entwickelten, sehr sensitiven Methoden zum Nachweis von IK auch Krankheitszustände in diese Liste Aufnahme, für welche heute der Nachweis weder ätiologische noch therapeutische Bedeutung bewahrt hat. Dahingegen befinden sich in der Liste Pathologien, für welche der Nachweis und die nähere Beforschung solcher Komplexe für den Patienten von grossem Interesse sind.

Tabelle 1. Erkrankungen mit pathologisch erhöhten und / oder chronisch zirkulierenden Immunkomplexen.

| Krankheit | Konzentration zirkulierender Immunkomplexe | vorwiegende Antigenspezifität | bevorzugter Organbefall |
|--|--|---|--|
| <i>Idiopathische Entzündungserkrankungen</i> | | | |
| Lupus erythematoses | niedrig | DNA | Haut |
| Rheumatoide Arthritis | niedrig | IgG | Gelenke |
| Ankylosierende Spondylitis | niedrig | | |
| Wegenersche Granulomatose | | | |
| <i>Infektionskrankheiten</i> | | | |
| Bakteriell | intermediär | Streptococcus, Staphylococcus, Pneumococcus, Mycoplasma pneumoniae, M. leprae | Pneumonie, Vaskulitis, subakute Endokarditis |
| Viral | hoch | Hepatitis B, Hepatitis C, AIDS, Dengue-Fever, infektiöse Mononucleosis, Zytomegalievirusbefall Neugeborener | Hepatitis, Pneumonie |
| Parasitär | niedrig | Toxoplasma, Schistosoma, Trypanosoma | Magen-Darm-System, Herz |
| <i>Nierenkrankheiten</i> | | | |
| Akute Glomerulonephritis | hoch | polyspezifisch | Glomeruli |
| Nierentransplantation | niedrig | HLA | Glomeruli |
| <i>Hämatologische Krankheiten</i> | | | |
| Immunhämolytische Anämie | hoch | Erythrozytenantigene | Erythrozytenoberfläche |
| Immunthrombozytopenie | hoch | Thrombozytenauto- oder -alloantigene | Thrombozytenoberfläche |
| <i>Iatrogene Erkrankungen</i> | | | |
| Goldnephropathie | intermediär | Gold | Glomerula, Synovialmembran |
| Akute Serumkrankheit | hoch | Antilymphozytenimmunglobulin | Pneumonie |
| Aplastische Anämie | niedrig | rekombinantes humanes Erythropoietin | Erythroide Vorstufen im Knochenmark |
| Heparin-induzierte Thrombozytopenie | Thrombozytengebunden | Plättchenfaktor 4 | Thrombozyten, Megakaryopoese |

Diese Tabelle stellt eine Auswahl von Immunkomplexkrankheiten dar. Je nach Autor werden auch andere Zustände als solche gelistet.

Das klassische Tiermodell: Serumkrankheit des Kaninchens

Spritzt man einem Kaninchen bovines, markiertes Serumalbumin (BSA), so kann man das Verschwinden aus der Zirkulation als Funktion der Zeit verfolgen (Abb. 1 ). Weil das heterologe Protein BSA für das Kaninchen ein stark immunogenes Antigen ist, erscheinen nach 2–3 Wochen im Blut des Nagers anti-Albumin-Antikörper, sogenannte Kaninchen-anti-BSA-Antikörper; das Tier ist immunisiert (ältere

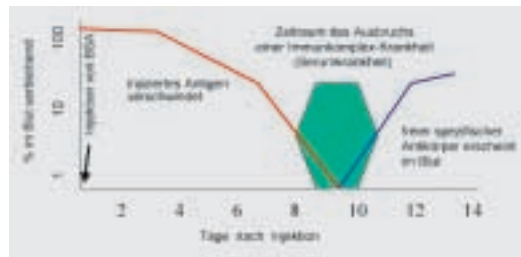
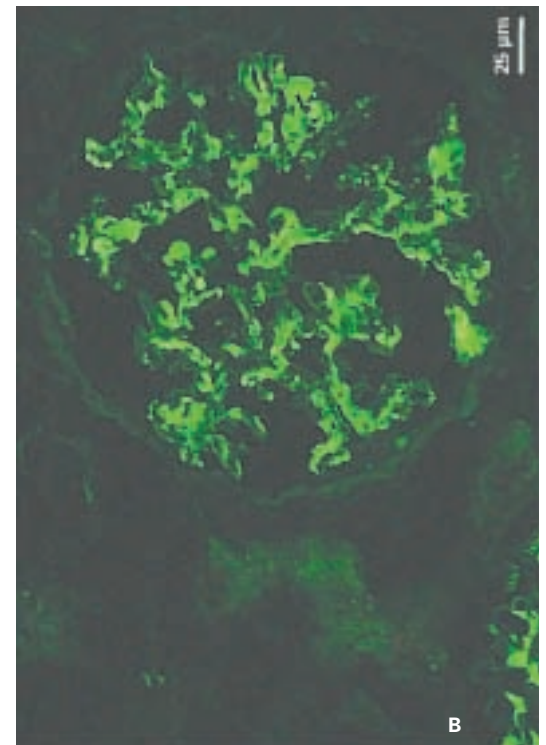
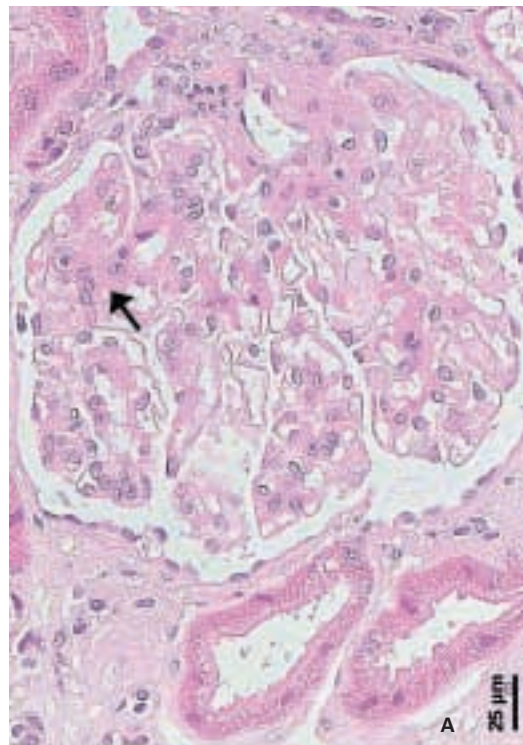


Abbildung 1. Serumkrankheit.

Typischer Verlauf bei einem Kaninchen, welchem bovines Serumalbumin (BSA) injiziert wird. Man beachte die zeitliche Reihenfolge: Konzentrationsabnahme von BSA wird gefolgt von Konzentrationszunahme von anti-BSA. Je nach Immunisierungsschema, Dosis und Immunisierung des Tieres vor dem Versuchsstart treten transitorisch pathogene Immunkomplexe auf, welche auch länger als hier gezeigt oder bis zum Exitus des Versuchstieres im peripheren Blut nachgewiesen werden können.



Abbildungen 2A und B. Immunkomplex-Glomerulonephritis.


26-jähriger Mann mit unklarer Mikrohämaturie, leichtgradiger Proteinurie und Hypertonie.

A) In der Hämatoxylin- und Eosin-Färbung ein Glomerulus mit segmental mehr Zellen im Mesangium

(Pfeil = mesangiale Proliferation). B) In der direkten Immunfluoreszenz für IgA globale, überwiegend mesangiale Depots. Rechts unten Anteil eines weiteren, gleichartig veränderten Glomerulus (diffuser Prozess).

Fachsprache: sensibilisiert). Man kann das Immunisierungsschema mit Dosis und zeitlicher Wiederholung der BSA-Injektionen gezielt so wählen, dass dem Versuchstier eine sog. Serumkrankheit mit Fieber, Thrombozytopenie und Proteinurie bis zur Niereninsuffizienz gesetzt wird. Der Ausbruch der Serumkrankheit erfolgt zeitgleich mit dem Auftreten von IK, deren ungenügendem Abräumen und daraus folgenden Gewebsablagerungen nicht nur in der Niere, sondern auch in Lunge, Gelenken und schliesslich überall im Körper, wo der Gefässbaum die IK hinträgt.

Nachweismethodik für Immunkomplexe und deren Bezug zur Krankheit

Gewebsständige IK sind entweder lokal entstanden, indem ein Autoantigen passiv spezifische Antikörper bindet oder sie können als lösliche IK bei kapillärem Durchfluss im Gewebe liegengeblieben sein. Die klassische Konstellation einer entzündlichen Glomerulonephritis mit pathologischer lokaler IK-Bildung ist in Abbildung 2  dargestellt.

Die zirkulierenden IK lassen sich am einfachsten durch Kryopräzipitation nachweisen. Dabei werden 5 ml Serum- und 5 ml Plasmaproben 24 Stunden bei 2–6 °C gelagert, worauf sie gegen einen dunklen Hintergrund auf Trübung unter-

sucht werden [3]. Im Falle des Vorhandenseins von Präzipitaten kann der Kryokrit bestimmt werden und bei Patienten mit chronischer Kryoglobulinämie, z.B. bei mit Hepatitis-C-Virus-infizierten Patienten (Fall 1), als Verlaufsparmeter mit in die klinische Betreuung des Patienten einbezogen werden. Mittels Immunelektrophorese können 3 verschiedene Typen unterschieden werden: Typ I: entweder monoklonale IgM oder IgG beteiligt; Typ II: monoklonale IgM (mit Rheumafaktor-Aktivität) und polyklonale IgG im Kryoglobulin-Komplex sowie Typ III: nur polyklonale Ig mit oder ohne Antigenen und anderen Komponenten, z.B. Hepatitisviren.

Bereits die Zugabe von 2,5prozentigem Polyäthylenglykol zum Plasma führt zum Ausfallen von Makroglobulinen, und da die klinisch wichtigen IK grössere Makroglobuline sind, genügen 2prozentige Konzentrationen in Plasma oder Serum. Nach einer Inkubation von 60 Minuten bei 37 °C wird scharf zentrifugiert und im Niederschlag die IgG-Konzentration bestimmt – übersteigt sie einen laborintern festgesetzten Standard, wird auf Präsenz von IK geschlossen. C1q-bindende Methoden haben die physikochemischen Verfahren zu Zwecken klinischer Diagnostik abgelöst, ermitteln sie doch für die Pathogenese wichtige Interaktionen der IK mit Komplement. Verbreitet ist der Nachweis der Interaktionen von IK mit C1q. Man kann an IK *in vivo* gebundenes C1q mittels monoklonalen anti-C1q-Antikörpern nachweisen oder mittels markiertem oder an Träger gebundenem C1q IK direkt nachweisen.

Heute ist der Nachweis von zirkulierenden IK Teil von diagnostischen Abklärungsprotokollen und einer grossen Anzahl von Erkrankungen mit vermutetem entzündlichem bzw. immunpathologischem Hintergrund, welcher nur von wenigen Autoren in Frage gestellt wird [4]. Einer von uns hatte versucht, ein WHO-unterstütztes, internationales Vergleichspräparat zu schaffen [5], welches am Umstand scheiterte, weil IK, die man rund um den Erdball in den zertifizierten Analyselaboratorien zu Referenzzwecken einführen wollte, nicht lyophilisierbar sind und aufwendig als –70 °C-tiefgefrorene Proben versandt werden müssen. Ein weiterer Grund der Verlangsamung der Einführung standardisierter und validierter Methodik in die klinische Routine war über lange Zeit das Manko, in IK involvierte Antigene erkennen zu können, um Therapien auch zur Reduktion der Antigenämie einzusetzen. Dies änderte sich schlagartig, als Agnello und Mitarbeiter zeigen konnten, dass kryopräzipitierbare IK HCV miteinschliessen, was heute den Nachweis solcher Komplexe beim HCV-infizierten Patienten, besonders, wenn dieser von Vaskulitis oder anderen systemischen Komplikationen befallen ist (Fall 1) [6], zur wichtigen diagnostischen Abklärung erhoben hat. Es besteht ferner der dringende Verdacht, dass ein Teil der SARS-Sym-

ptomatik einer systemischen IK-Krankheit entspricht, wie dies bei der felines infektiösen Peritonitis nachgewiesen wurde. Des weiteren können IK bei Lupus-Patienten direkt zur Ausbildung von thromboembolischen Komplikationen führen. Andererseits findet man low density lipoprotein (LDL) / Anti-LDL-Komplexe signifikant öfter bei Diabetes-mellitus-Patienten und Koronarkranken als bei gesunden Kontrollpersonen. Gleichermassen wichtig ist die Assoziation von zerebrovaskulärem Insult und Chlamydien-Lipopolysaccharid- bzw. Anti-CMV-Antikörper als Bestandteilen von IK – alles Beispiele, welche das Streben nach Identifizierung des implizierten Antigens in solchen IK motivieren sollten. Leicht ist die Antigenidentifizierung in IK, welche das Resultat medikamentöser Nebenwirkungen sind: Beispiel hierfür war die aplastische Anämie bei Behandlung der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin [7].

Therapie der Immunkomplexerkrankungen

Gezielte Reduktion / Entfernung des Antigens

Infektiöse Antigene

Kein Ansatz ist besser als jener der Entfernung des implizierten Antigens, sei es infektiöser oder auto- bzw. alloantigener Natur. Bei Fall 1 folgte auf die Reduktion der infektiösen Erreger die Reduktion der assoziierten IK im peripheren Blut. Je nach Schweregrad und Dynamik der Erkrankung kann der Patient nicht auf den Erfolg einer antiinfektiösen Therapie warten und die Indikation zur immunsuppressiven Therapie bei viralen Erkrankungen ist gegeben. Bei der Hepatitis C erfolgt die direkte Erregerbekämpfung mittels Interferon-alpha 2b und Ribavirin. Ist die rasche Elimination des Antigens nicht möglich, so besteht auch bei Infektionskrankheiten der Bedarf, die IK *in toto* zu entfernen, da sonst ein Überfließen an Orte, wo sie nicht hingehören, erfolgt: Gelenke, Niere, Herz, Lunge und Haut (Vaskulitis). Dies wurde in Fall 1 mittels PEX mit nur transitorischer Besserung realisiert und muss bei Fall 4 ständig wiederholt werden. Gegenwärtig wird die adjuvante steroidale Strategie bei HCV-assoziierte Kryoglobulinämie zur Beschleunigung der Remission und Verbesserung der Nierenfunktion diskutiert. In der Schweiz intensiv beforscht wird die antiinflammatorische Wirkung von Statinen (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren), welche zusätzlich zur Lipidreduktion eine immunmodulatorische Funktion ausüben sollen [8].

Nicht-infektiöse Antigene

Die Exposition des Immunsystems gegen Alloantigene oder heterologe Antigene wird eingeteilt in natürlich erfolgende und iatrogene Alloimmunisierung. Erstere ist bei der foeto-maternalen Konstellation des Neugeborenen-Ikterus oder der neonatalen alloimmunen Thrombozytopenie gegeben. Letztere kann bei der Transfusion zellulärer Blutprodukte oder der Organtransplantation auftreten, wo nicht nur das Allotransplantat zur Quelle der IK-Bildung wird, sondern auch die zur Vermeidung der zellulären Abstoßung injizierten tierischen Antilymphozytenglobuline zu einer Serumkrankheit führen können. In all diesen Fällen erleben wir gegenwärtig einen Schub therapeutischer Innovationen: dazu gehört der PEX und die extrakorporelle Immunadsorption ebenso wie die i.v.-verabreichten Immunglobuline. Für schwierigere Fälle setzt man heute Complement-Inhibitoren (z.B.: C1 inhibitor) oder monoklonale Antikörper gegen CD20, wie Rituximab [10, 11] ein, welcher überaktive B-Lymphozyten in Schach hält und dadurch die Antikörpersynthese für IK eindämmt. Gut geplant und nicht erst wie noch allzu oft als *ultima ratio*, können diese Massnahmen zur ABO-Histoblutgruppen-inkompatiblen Organ- und/oder Stammzelltransplantation eingesetzt werden, wobei sie bei Fall 2 sowohl eine prophylaktische wie auch eine therapeutische Rolle gespielt haben dürften.

Autoantigene

Eine Reduktion oder Elimination von Autoantigenen ist äusserst schwierig. Man kann aber auch versuchen, die Immunogenizitätskraft des Autoantigens zu schmälern, indem man Autoantigene abdeckt, z.B. mit Antikörperbruchstücken der äussersten Fab-Arme, ohne dass Effektorvorgänge ausgelöst werden – abgedeckte Antigene sind für die Autoantikörper nicht mehr zugänglich und eine IK-Bildung bleibt aus. Weitere Optionen sind die Stammzelltransplantation [12] und die Toleranzinduktion, erstere, um die Konstitution des Immunsystems durch Neuaufbau vom Autoantigen zu befreien und letztere, um mit dem Autoantigen ein friedliches Zusammenleben hervorzurufen. Als dritte Möglichkeit wird gegenwärtig geprüft, T-Lymphozyten zu aktivieren: Die Homöostase des Immunsystems bei Lupus-Mäusen kann durch Stimulierung dieser das Immunsystem überwachenden Lymphozyten ins Gleichgewicht gebracht werden. Bei diesen Versuchen konnte auch die Suppression der Interferon-gamma-Synthese, welche der IK-Wirkung eigen ist, rückgängig gemacht werden und IFN- γ stieg wieder an [13]. Diese Korrektur ist bei Autoimmunerkrankungen erwünscht, weil sie via Aktivierung von T-Zellen autoreaktive B-Lymphozyten in Schach hält. Sofortige und nachhaltige IFN- γ -Produktion, welche dank der T-Lymphozytenstimulation zustande kam, trug zur Apoptose autoreaktiver Lymphozyten bei,

ohne dass eine umfassende Immunsuppression nötig war. Wir gehen davon aus, dass diese tierexperimentelle Erkenntnis zur Behandlung von IK-Erkrankungen des Menschen eingesetzt werden können, weil hier ein Therapieansatz am Ursprung der IK-Bildung vorliegt, anstatt zu versuchen, vorhandene exzessive IK abzuräumen. Hinzu kommt die zunehmende Präzisierung der Immunsuppression, besser genannt Immunomodulation, wie mit dem oben erwähnten anti-CD20, Rituximab, welcher die Antikörpersynthese durch selektive Elimination der B-Lymphozyten gezielt einschränkt.

Allgemeine Massnahmen zur Reduktion des Antikörpers und/oder der Immunkomplexe

Analog zur Entfernung des Antigens erscheint eine Reduktion des Antikörpers i.d.R. nur bei Autoimmunerkrankungen sinnvoll. Je besser das Autoantigen bekannt ist, desto leichter kann seine gereinigte Epitopstruktur auf Plastikoberflächen in Form von kleinsten Kügelchen in Adsorptionssäulen gepackt werden. Durch solche Säulen lässt man dann das Plasma des Patienten langsam fließen, womit Immunadsorptionen die Autoantikörper immunadsorbiert und allenfalls entstandene pathologische IK aus dem Plasma entfernt werden. Die heutige Depletionsmethodik pathogener Autoantikörper ist noch verbesserungsfähig und wird intensiv beforscht [14–16]. Extrakorporelle Immunabsorption mit an Kügelchen gebundenem Protein A, welches im IK enthaltenes Fc-Fragment oder C1q (s. Teil 1 [18]) bindet, erlangt allerdings in seltenen Fällen genügend hohe Spezifität, womit der erprobte PEX zurzeit noch unersetzlich bleibt.

Bei der überwiegenden Anzahl von Patienten mit IK-Erkrankungen ist es also kaum möglich, das involvierte Antigen und auch den Antikörper zu beeinflussen. Zur Behandlung der IK-Krankheit stehen dann Steroide, Antimetabolite oder Zytostatika zur Entzündungsreduktion und unspezifischen Einschränkung der Autoantikörpersynthese im Einsatz. Die Therapie mit PEX und selektiveren extrakorporellen Eliminationsverfahren wirkt meist nur transitorisch. Bei sorgfältiger Indikationsstellung und gutem Timing können diese Verfahren aber den Verlauf der IK-Krankheit entscheidend begünstigen. Eine Liste der anerkannten Indikationen wird z.B. regelmässig vom der American Association of Blood Banks und der dortigen Society for Apheresis aktualisiert [17]. Andererseits sind in den letzten Jahren therapeutische Massnahmen aufgekommen, welche versuchen, die entzündliche Wirkung von IK zu reduzieren. So können IVIG oder Complementinhibitoren die Komplementaktivierung vom inflammatorischen Ziel fernhalten oder wenigstens reduzieren. Intravenöse IgM- oder IgG-Dimere binden selbst Komplement und entziehen dabei dem IK komplementaktivierende Kapazität. Ähnlich sind monoklonale Antikörper

gegen C5a im Test, um bei akuter Komplementaktivierung die inflammatorische Wirkung dieses starken Anaphylatoxins nach dessen IK-induzierter Erzeugung einzudämmen.

Entfernung von bereits im Zielorgan abgelagerten Immunkomplexen

Dieses Ziel bleibt leider weitgehend ein Wunschtraum. Einmal erfolgt, kann die IK-Entfernung höchstens teilweise erreicht werden, aufgeführt am Beispiel der erfolgreich behandelten Vaskulitis (Fälle 1 und 3). Hingegen sind IK bei Glomerulonephritiden oder interstitiellen Hepatitiden bereits so weit im Interstitium verankert, dass eine Entfernung nur via natürlichem Katabolismus, bzw. über die Verhinderung der IK-Neubildung, erfolgen kann. Am Beispiel der Glomerulonephritis ist sichtbar, dass einmal abgelagerte IK nicht mehr aus dem Organ (Abb. 2) entfernt werden können. Hingegen ist bei diesem Typus von Erkrankung die Entfernung des zirkulierenden Autoantikörpers vielversprechend und wirksam. Als gutes Beispiel ausserhalb der Nephrologie sei die Reduktion von Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern bei Myasthenia gravis erwähnt, wo

die Entfernung zur tonischen Verbesserung führt. Zum Abschluss sei wiederholt, dass IK erwünschte Produkte sein können (s. Teil 1 [18]), ihr chronisches und quantitativ übermässiges Auftreten jedoch zur Krankheit führt.

Verdankungen

Die Autoren danken HH Proff. T. Carrel und J. Reichen sowie PD P. Mohacsi für die Überlassung der Krankengeschichten der Fälle 1 und 2. Abbildung 2 stammt von OA Dr. M. Gugger, Institut für Pathologie der Universität Bern. Dr. H.G. Walther, Internist in Bern, prüfte den Text auf allgemeine Verständlichkeit. Dem Personal der Zellseparationseinheit des Hämatologischen Zentrallabors (www.insel.ch/hzl/) danken wir für den Einsatz. Frau B. Boog, Abteilung für Unterrichtsmedien der Universität Bern, war bei der Zusammenstellung der Website www.immune-complex.ch und der dortigen Flash-Animation <http://www.immune-complex.ch/clinicalpathology/therapeutic.htm> massgeblich beteiligt. Der Firma Novartis (Schweiz AG) danken wir für den Educational Grant.

Literatur

- 1 Koestner SC, Kappeler A, Schaffner T, Carrel TP, Nydegger UE, Mohacsi P. Histo-blood group type change of the graft from B to O after ABO mismatched heart transplantation. *Lancet* 2004;363:1523–5.
- 2 Lohr HF, Elste C, Dienes HP, Michel G, Braun HB, Meyer zum Bueschenfelde KH, et al. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha. *J Hepatol* 1996;25:292–300.
- 3 Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Europ J Clin Invest* 2001;31:628–38.
- 4 Lock RJ, Unsworth DJ. Measurement of immune complexes is not useful in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:253–61.
- 5 Nydegger UE, Svehag SE. Improved standardization in the quantitative estimation of soluble immune complexes making use of an international reference preparation. Results of a collaborative multicentre study. *Clin Exp Immunol* 1984;58:502–9.
- 6 Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19:111–29.
- 7 Casadevall N. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *Hematology J* 2004;5:104–9.
- 8 Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004;109:II15–7.
- 9 Nydegger U, Mueller-Eckhardt C. Therapie mit Immunglobulinen. In: Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (eds). *Transfusionsmedizin*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2004. pp. 459–76.
- 10 Takahasi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transpl* 2004;4:1089–96.
- 11 Banner NR, Rose ML, Cummins D, Desilva M, Pottle A, Lyster H, et al. Management of an ABO-incompatible lung transplant. *Am J Transpl* 2004;4:1192–6.
- 12 Jayne D, Passweg J, Marmont A, Farge D, Zhao X, Arnold R, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:168–76.
- 13 Sun Y, Chen HM, Subudhi SK, Chen J, Koka R, Chen L, et al. Costimulatory molecule-targeted antibody therapy of a spontaneous autoimmune disease. *Nat Med* 2002;8:1405–13.
- 14 Andersen SM, Ling CC, Zhan P, Townson K, Willison HJ, Bundle I. Synthesis of ganglioside epitopes for oligosaccharide specific immunoabsorption therapy of Guillain Barre syndrome. *Org Biomol Chem* 2004;2:1199–212.
- 15 Lämmle B, Kremer Hovinga J, Studt JD, Mansouri Taleghani B, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology J* 2004;5:S6–11.
- 16 Huguet HC, Lasne D, Rothschild C, Siali R, Jozefonvicz J. Extracorporeal adsorption of anti-factor VIII allo-antibodies randomly functionalized polystyrene resins. *Thromb Haemost* 2004;91:259–66.
- 17 Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003;43:820–2.
- 18 Nydegger UE, Fontana S. Physiologie von Immunkomplexen. Teil 1. *Swiss Medical Forum* 2005;5:335–40.

Korrespondenz:
Prof. U. Nydegger
Universitätsklinik
für Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
urs.nydegger@insel.ch