

Redaktion

Michael Buerke, Siegen

Alexander Geppert, Wien



CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19

Michael Buerke¹ · Ahmed Sheriff² · Christoph D. Garlich³¹ Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, St. Marienkrankenhaus Siegen, Siegen, Deutschland² Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland³ Kardiologie, Nephrologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, DIAKO Krankenhaus gGmbH, Flensburg, Deutschland

Zusammenfassung

Das C-reaktive Protein (CRP) ist das bekannteste Akute-Phase-Protein. Beim Menschen gehen Entzündungen bzw. Infektionen zumeist mit einem Anstieg der CRP-Konzentration im Blut einher, weshalb dem CRP in der täglichen klinischen Routine als Biomarker eine bedeutende Rolle zukommt. Das CRP kann durch die Markierung von geschädigten Zellen die Einleitung der Phagozytose vermitteln. Diese Markierung führt zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs (bis hin zu C4) und endet in der Elimination von Pathogenen oder reversibel geschädigten bzw. toten Körperzellen. Sinnvoll erscheint dieses bei einer äußeren Wunde des Körpers. Im Falle von „inneren Wunden“ (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) induziert CRP durch Zellmarkierung jedoch eine Gewebeschädigung von potenziell regenerierbarem Gewebe mit entsprechendem deletären Effekten auf Herz- und Hirnstruktur bzw. -funktion. Die beschriebene Markierung von ischämischen, aber potenziell regenerierbaren Zellen durch CRP tritt offenbar auch bei „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) auf. Teile der Lunge werden durch intraalveoläre Ödeme und Blutungen ischämisch und parallel dazu steigt das CRP dramatisch an. Die selektive Immunadsorption von CRP aus dem Blutplasma („CRP-Apherese“) füllt die therapeutische Lücke in der derzeitigen Pharmakotherapie, mit der eine schnelle und effiziente therapeutische Absenkung einer fulminanten CRP-Belastung des menschlichen Organismus nicht möglich ist. Mit der CRP-Apherese ist es zum ersten Mal möglich, dieses pathologische Molekül in der klinischen Praxis schnell und effizient zu entfernen.

Schlüsselwörter

Entzündung · Entzündungsmediatoren · Ischämie · Hypoxie · Phagozytose

In diesem Beitrag

- CRP als aktives Entzündungsprotein
- Wirkprinzip der CRP-Apherese
- Signifikante CRP-Reduktion durch Apherese bei akutem Myokardinfarkt
- CRP als relevanter Mediator der Gewebeschädigung bei COVID-19
- Zusammenfassung und Ausblick

Hintergrund

Entzündungsvorgänge beim Menschen sind tief in der Evolution verwurzelt. In früheren Zeiten, in denen äußere Wunden oder systemische Infekte potenziell lebensbedrohlich waren, stellte eine schnelle, umfassende und effiziente Entzündungsreaktion zur Beseitigung von Wunden und infektiösen Pathogenen einen biologischen Vorteil dar [42]. Dieser evolutionär entwickelte und strukturierte Entzündungsprozess als Mechanismus ge-

gen schädigende Umwelteinflüsse schlägt jedoch in sein Gegenteil um, wenn er sich gegen noch vitales Körpergewebe richtet. Beispielsweise steigert Entzündung per se chronische Entzündungsprozesse wie Atherosklerose, Diabetes mellitus sowie weitere altersbedingte Krankheitsbilder, die primär nicht durch Krankheitserreger verursacht sind [54].

Die Aktivierung des Immunsystems verstärkt kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. die myokardiale Schädigung nach Ischämie und Reperfusion. Prinzipi-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ell braucht der Körper eine Entzündungsreaktion, um geschädigtes Gewebe zu heilen bzw. abgestorbene Zellen zu beseitigen. Gleichzeitig sind die Aktivierung von Proliferations- und Reparaturmechanismen sowie die Wiederherstellung einer Gewebemöiostase notwendig. Bei der akuten Schädigung lebenswichtiger Organe, wie Herz bzw. Gehirn, ist die vermittelte Entzündungsreaktion im Rahmen einer akuten Organischämie und Reperfusion jedoch destruktiv und damit prognostisch relevant, da sie zur Vergrößerung des Organschadens führt [1, 41, 47].

Beim systemischen inflammatorischen Responsesyndrom (SIRS) bzw. Sepsis ist die Entzündung oft derart unverhältnismäßig stark, dass daraus weitreichende Gewebeschäden mit multiplem Organversagen hervorgehen [13]. Das Entzündungsgeschehen greift auf den ganzen Körper über und resultiert in einer schwer zu kontrollierenden, hämodynamischen Instabilität.

» Das C-reaktive Protein kann als Mediator von Gewebsschädigungen fungieren

Bei den akuten Entzündungsprozessen sind eine Vielzahl von Proteinen und Kaskaden involviert [42]. Einer der Akute-Phase-Mediatoren, der direkt diese inflammatorischen Prozessen beeinflusst, ist das C-reaktive Protein (CRP), das im Jahr 1930 von Tillet und Francis entdeckt wurde [76]. Das CRP hat sich als einer der zuverlässigsten Marker für Entzündungsprozesse erwiesen und steigt bei jeder Art von Entzündung signifikant an. Im Vordergrund stehen dabei zahlreiche Studien über die Rolle von CRP als *Marker* systemischer Entzündung [2, 12, 26, 33, 49, 50, 55, 56]. Derzeitige Aspekte der CRP-Forschung konzentrieren sich auf biologische Funktionen des CRP-Pentamers und seiner dissoziierten Form, den CRP-Monomeren. Offen bleibt, ob ein CRP-Monomer andere biologische bzw. molekulare Funktionen hat als ein CRP-Pentamer [6]. Die Umwandlung von pentamerem CRP zu monomerem CRP wurde in spezifischen entzündlichen Mikroumgebungen beobachtet [7, 35]. Zudem wurden proinflammatorische Isoformen von pentamerem und monomerem CRP beschrieben [74]. Das von der Leber sezernierte, zirkulie-

rende CRP ist jedoch immer pentamerisch und dissoziiert erst im inflammatorischen Gewebe. Die Rolle von CRP als *Mediator* von Gewebeschädigungen ist lange vernachlässigt worden, auch wenn es hierfür seit Langem deutliche Hinweise bei einigen Tierspezies gab [3, 49, 64, 72].

CRP als aktives Entzündungsprotein

Das CRP wird von der Leber in den Blutkreislauf sezerniert, wo es Bakterien bei ihrer Infiltration von Gewebe effizient erkennt und opsoniert [37, 71]. Diese Markierung von Erregern leitet über die Aktivierung von Komplement ihre Phagozytose ein. Dieser Mechanismus wird durch die Bindung von CRP an Phosphocholingupein in Bakterienmembranen verursacht. Phosphocholingupein sind auch in allen menschlichen Zellmembranen vorhanden, in gesunden Zellen jedoch aufgrund ihrer Konformation für CRP nicht zugänglich. Demgegenüber exponieren Zellen, die apoptotisch, nekrotisch, energiearm oder einfach nur in einer entzündlichen Umgebung lokalisiert sind (d.h. in einem hypoxischen oder sauren Milieu), durch Konformationsänderungen und biochemische Veränderungen in ihrer Membran Phosphocholingupein [66]. So kommt es durch teilweise Hydrolyse von Phosphatidylcholin (PC) zur Bildung von Lysophosphatidylcholin (LPC), einem Prozess, der durch die sekretorische Phospholipase A2 Typ IIa (sPLA2 IIa), einem weiteren Akute-Phase-Protein, katalysiert wird [39, 44, 46, 83]. Das LPC erlaubt die Bindung von CRP, womit aktivierte, sterbende, tote, geschädigte oder hypoxische bzw. ischämische Zellen irreversibel markiert werden. Hiernach erfolgt die Aktivierung des klassischen Komplementwegs bis zur Phagozytose der CRP-markierten Zellen ([17, 29, 30, 40, 67, 80]; ■ **Abb. 1**).

» Hohe CRP-Konzentrationen markieren die noch lebensfähigen Zellen zur Phagozytose

Im Rahmen von akuten Schädigungen, wie dem akuten Myokardinfarkt bzw. Reperfusionsschaden nach myokardialer Ischämie und Reperfusion, entsteht dadurch ein Teufelskreis: Die primäre Entzündung,

ausgelöst durch eine akute Organischämie, aktiviert eine markante Synthese und Sekretion von Interleukin(IL)-6 und konsekutiv CRP. Im ischämischen Gewebe kommt es nicht zu einer unmittelbaren Gewebnekrose, sondern zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse, was zu einem deutlichen Energiemangel der einzelnen Kardiomyozyten führt [53]. Danach gehen die Kardiomyozyten in eine Art Winterschlaf („myocardial hibernation“) über, bis der Stoffwechsel wieder auf den aeroben umschaltet, wodurch der Energiemangel behoben wird. Die Kardiomyozyten überleben dabei prinzipiell nur, wenn sie nicht durch CRP markiert und damit von Phagozyten entsorgt werden.

Hohe CRP-Konzentrationen gelangen schließlich in den Wundbereich und markieren die noch lebensfähigen Zellen, die potenziell, nach Wiederherstellung des Sauerstoffflusses und Umschaltung auf aeroben Stoffwechsel (d.h. 16-fach größere Energiegewinnung pro Glukosemolekül), ihre Membran regenerieren könnten. Die Phagozytose dieser Zellen führt zur weiteren Produktion von IL-6, konsekutiv von CRP und einer weiteren Verstärkung der Immunantwort. Durch diese Mechanismen trägt CRP kausal zur Gewebeschädigung und Narbenbildung im Rahmen einer akuten Organischämie bei [15, 23, 52, 64, 69].

Wirkprinzip der CRP-Apherese

Die Krux der bisherigen Forschung über die pathologische Wirkung von CRP war das Fehlen von Mitteln zur Elimination bzw. Reduktion von CRP im Organismus. Beim Menschen konnte der Einsatz CRP-senkender Pharmaka den massiven Anstieg von CRP als Akute-Phase-Protein innerhalb von Stunden nach Beginn der Organischämie nicht signifikant supprimieren. Prinzipiell sind alle Pharmaka, deren Wirkung erst langsam einsetzen (durch z.B. Synthesehemmung) für den Akuteinsatz ungeeignet [22, 49, 72].

Diese Hürden überwindet die selektive Immunadsorption von CRP, die die CRP-Konzentration im Serum effizient um 60–80% innerhalb von Stunden senkt [34, 58, 59]. Extrakorporale Apheresen zur Elimination von pathogenen Substanzen aus

Hier steht eine Anzeige.



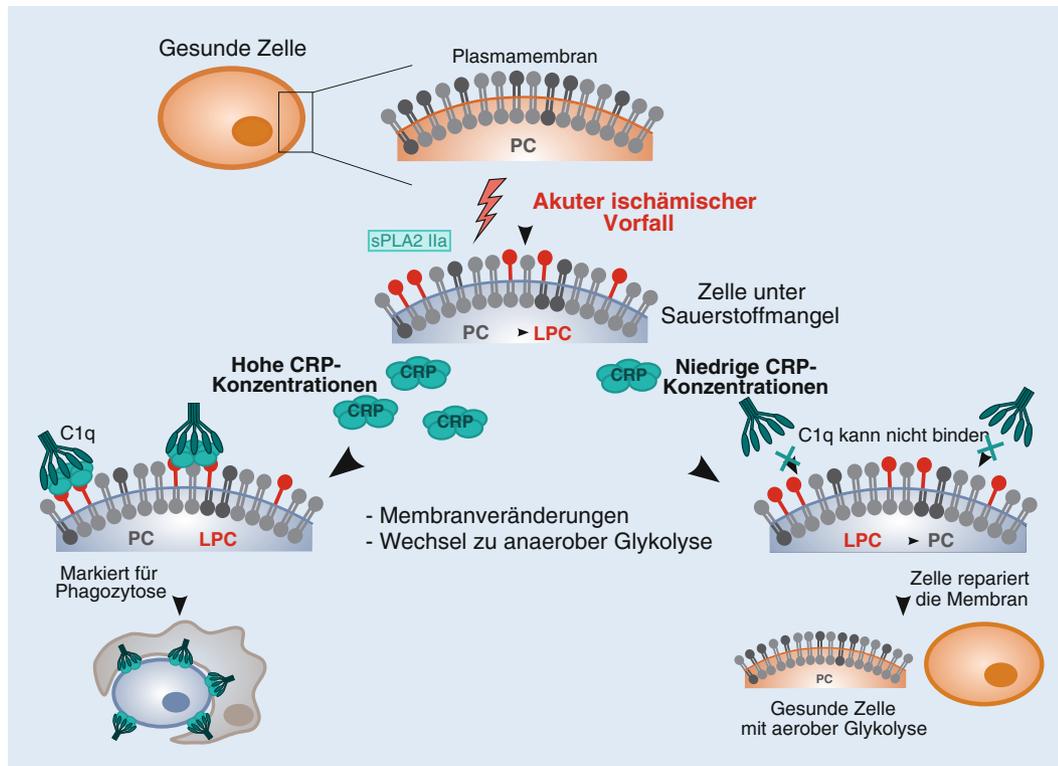


Abb. 1 ▲ Molekularer Pathomechanismus der CRP-vermittelten Schädigung im ischämischen Gewebe. Die Zellen innerhalb eines energiearmen, hypoxischen bzw. ischämischen Gewebes weisen eine veränderte äußere Zellmembran auf: PC wird durch eine sPLA2 IIa in LPC umgewandelt. Aufgrund des fortbestehenden Energiemangels kann diese Umwandlung nicht rückgängig gemacht werden. Das CRP bindet daraufhin an LPC auf anaeroben Zellen und rekrutiert Komplementfaktoren (C1q-C4), wodurch der klassische Komplementweg aktiviert wird. Diese opsonierten Zellen werden von Phagozyten entsorgt, die ihrerseits die CRP-Synthese durch Sekretion von Interleukin-6 induzieren. CRP-reaktives Protein, C1q Komplementkomponente 1q, LPC Lysophosphatidylcholin, PC Phosphatidylcholin, sPLA2 IIa sekretorische Phospholipase A2 Typ IIa. (Adaptiert nach [24])

dem Blut werden bereits bei zahlreichen Erkrankungen im klinischen Alltag als etablierte Therapie praktiziert. Neu dagegen ist bei der CRP-Apherese die Verwendung einer CRP-spezifischen Immunadsorption. Prinzipielles Ziel der CRP-Apherese bei akuten Organischämien ist die schnellstmögliche Entfernung von CRP aus dem Blutplasma, um CRP-induzierte akute Gewebeschäden und ischämische Reperfusionschäden zu minimieren [23]. Die innovative CRP-Apherese wird derzeit am häufigsten in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts und bei „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) eingesetzt. Bei der CRP-Apherese erfolgt die Immunadsorption in der Regel innerhalb der ersten 36 h nach dem Einsetzen der Symptome. Damit können bis zu 82 % des zirkulierenden CRP entfernt werden. Das CRP, das bereits an Gewebestrukturen gebunden ist, kann nicht mehr entfernt werden. Deswegen sollte beim akuten Myokardinfarkt die CRP-Apherese

umgehend nach der Reperfusion, spätestens jedoch bei einem schnellen Anstieg der CRP-Konzentration im Blut begonnen werden. Ziel der Apherese ist es, die CRP-Menge in den ersten 72 h nach Einsetzen der Symptome möglichst niedrig zu halten. Dafür bieten sich 2–3 CRP-Apheresen im Abstand von jeweils 24 h an.

» Bereits an Gewebestrukturen gebundenes CRP kann nicht mehr entfernt werden

Für die CRP-Apherese wird ein regeneratives durch Communauté-Européenne (CE)-zertifiziertes Einzeladsorbensystem verwendet (PentraSorb CRP; Pentracor GmbH, Hennigsdorf, Deutschland). Die Apherese wird in Zyklen durchgeführt, wobei zwischen der Beladung des Adsorbers mit Patientenplasma und der Regeneration des Adsorbers abgewechselt wird. Letztere folgt einer festen Abfolge von

Waschlösungen (≥ 100 ml NaCl, ≥ 60 ml Glyzin/HCl, ≥ 80 ml PBS und ≥ 80 ml NaCl). Der Fluss des Plasmas und der Waschlösungen während der Apherese wird durch ein automatisiertes Plasmastrommanagementsoftwaremodul (ADAsorb, medicap clinic GmbH, Ulrichstein, Deutschland) gesteuert. Die Blutentnahme erfolgt entweder periphervenös oder, aufgrund der hohen Gerinnungsneigung der COVID-19-Patienten, über einen zentralvenösen Zugang. Die Plasmaseparation wird mit einer Zentrifuge oder einem Filtergerät durchgeführt. Für die Plasmaseparation per Zentrifuge wird das Blut mit Zitratpuffer im Verhältnis 1:15 antikoaguliert („anticoagulant citrate dextrose solution A“, ACD-A). Der Plasmastrom durch den Adsorber beträgt 25–40 ml/min. Der Blutfluss reicht von 47–90 ml/min. Die Plasmaseparation per Filtergerät benötigt Heparin zur Antikoagulation und einen Blutfluss von ≥ 90 ml/min. Während der

Behandlungen werden in der Regel bis zu 8000 ml Plasma verarbeitet, vorzugsweise in Zyklen (Wechsel der Beladung und Regeneration des Adsorbers) von in der Regel 500–1000 ml. Zur Routineüberwachung der Apherese wird vor und nach jeder Behandlung Blut aus dem extrakorporalen Kreislauf entnommen, um die CRP-Konzentration zu bestimmen.

Signifikante CRP-Reduktion durch Apherese bei akutem Myokardinfarkt

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist das therapeutische Ziel die schnellstmögliche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zur Verhinderung bzw. Verringerung der Infarktgröße. Je größer die residuale Myokardinfarktgröße, umso höher ist das Risiko für schwerwiegende Komplikationen (i. e. Herzinsuffizienz, Arrhythmien, zweiter Herzinfarkt, Tod) sowie Einschränkung der Lebensqualität des Patienten. Das Risiko für Krankheitsausfall und Sekundärkomplikationen bzw. Verminderung der Lebensqualität korreliert grundsätzlich mit der Größe der Myokardschädigung und der Vernarbung [68, 82]. Für nationale Gesundheitssysteme stellen krankheitsbedingte Ausfälle bzw. Schäden eine enorme finanzielle Belastung dar.

» CRP triggert Zellen in der „area at risk“ einer Myokardinfarkt-wunde zur Elimination

Es ist seit langem bekannt, dass der Myokardschaden durch Aktivierung des angeborenen Immunsystems signifikant vergrößert wird. So korreliert die CRP-Konzentration im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts mit dem klinischen Outcome des Patienten [4, 15, 32, 33, 51, 69, 70]. In den letzten 4 Jahrzehnten sind mehrere Studien erschienen, die eine Korrelation zwischen hohen CRP-Spitzenwerten innerhalb der ersten 72 h nach akutem Herzinfarkt mit größeren Infarkt Narben und höherer Sterblichkeit sowie einer erhöhten Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen haben [15, 20, 52, 69, 75]. Diese klinischen Beobachtungen lassen sich gut mit der beschriebenen pathologischen Funktion von CRP, Zellen in der „area at risk“ einer Myokardinfarkt-

wunde zur späteren Elimination zu markieren, in Einklang bringen [28, 36, 48, 66]. Die „area at risk“ eines Infarkt areals umfasst Zellen, die sich nach Revaskularisation und Reperfusion prinzipiell erholen könnten, de facto aber durch immunvermittelte Mechanismen vorzeitig zerstört werden [3, 4, 18, 31, 45, 79].

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen wurde vor vielen Jahren vorgeschlagen, erhöhte CRP-Spiegel beim akuten Myokardinfarkt gezielt zu behandeln. Hierzu bediente man sich jedoch therapeutischer Ansätze, deren Wirkung klinisch irrelevant war oder aber verzögert einsetzte [19, 25, 27, 49]. So kann z. B. der Komplementinhibitor C1-Esterase-Inhibitor den Reperfusionsschaden im Tiermodell hemmen [8–10], allerdings beim Menschen zeigte sich kein protektiver Effekt. Mit der Entwicklung der CRP-Immunsorption und ihrer prinzipiellen Wirksamkeit in einer präklinischen Studie an Schweinen gelang dann der Nachweis einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarktfläche und konsekutiven Stabilisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF; [64, 65]). Nebeneffektiv sah die Narbenmorphologie der Tiere nach CRP-Apherese völlig anders aus als bei den Kontrolltieren, eine Beobachtung, die die Hypothese unterstützte, dass CRP direkt an der Gewebedestruktion und Narbenbildung nach dem Infarkt beteiligt ist [64]. In der Folge wurde die CRP-Apherese in einer klinischen Studie (CAMI-1-Studie) und in 3 Fallberichten bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt (STEMI) eingesetzt [5, 58, 59].

» Einige der STEMI-Patienten zeigten nach der CRP-Apherese keine Infarkt Narben

Ziel der CAMI-1-Studie war der Nachweis, dass eine zeitnahe, effiziente und spezifische Reduktion von CRP die Größe der akuten Myokardinfarkt Narbe beim Menschen reduzieren kann [60]. Die Studie umfasste 83 Patienten, die die Behandlung alle gut vertrugen [58]. In den Ergebnissen korrelierte das Ausmaß des Anstiegs der CRP-Konzentration während der ersten 32 h nach STEMI signifikant mit der Infarktgröße bei Kontrollpatienten. Patienten mit ähnlichem initialem CRP-Anstieg,

die sich der CRP-Apherese unterzogen, hatten im Vergleich zu den Kontrollpatienten kleinere Infarktgrößen und eine bessere LVEF sowie Herzwandbeweglichkeit. Überraschenderweise hatten einige mit CRP-Apherese behandelte Patienten keine Infarkt Narben und eine entsprechend normale LVEF [57, 60].

» Bei den Kontrollen korrelierte die CRP-Konzentration signifikant mit der Infarktgröße

Bei den Kontrollen korrelierte die CRP-Konzentration signifikant mit der Infarktgröße ($p=0,002$) und der verminderten linksventrikulären (LV-)Pumpfunktion des linken Ventrikels ($p \leq 0,001$). Die CRP-Konzentration bei Apheresepatienten korrelierte nicht mit der Infarktgröße ($p=0,66$) oder der LV-Pumpfunktion ($p=0,79$) und dem „circumferential“ und „longitudinal strain“ und unterschied sich somit signifikant von den Kontrollen ($p=0,03$ und $p=0,002$). In der Kontrollgruppe traten nach 12 Monaten 3 schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse auf, in der Apheresegruppe keine. Die Apheresebehandlungen wurden von den Herzinfarktpatienten insgesamt gut vertragen.

Die CAMI-1-Studie bestätigt die Korrelation zwischen der CRP-Menge in den 72 h nach dem Einsetzen der Symptome, der Größe der Infarkt Narbe und der Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels. Diese Korrelation deutet stark auf einen pathogenen Beitrag von CRP beim akuten STEMI hin. Es zeigte sich eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der CRP-Konzentration und dem Myokardinfarktschaden in der Kontrollkohorte. Die CAMI-1-Studie hat gezeigt, dass die CRP-Entfernung im Rahmen eines akuten STEMI zu kleineren Myokardschäden und einer verbesserten LV-Pumpfunktion führt. Dieser Effekt war am stärksten ausgeprägt bei Patienten mit hoher CRP-Konzentration.

Der Anstieg der CRP-Kinetik (CRP-Anstieg) in den ersten bis 36 h kann genutzt werden, um den CRP-Peak-Wert vorherzusagen. Hier genügen 2 Messungen. In der Kontrollgruppe war der CRP-Anstieg innerhalb der ersten Stunden nach dem STEMI nahezu perfekt prädiktiv ($R^2=0,91$) für die Gesamt-CRP-Exposition und damit auch den CRP-Peak-Wert des Patienten.

Ab einem CRP-Anstieg von $>0,6 \text{ mg/l}^* \text{h}$ (=CRP-Peak-Wert von 22 mg/l) profitiert der STEMI-Patient von der CRP-Apherese.

» Ab einem CRP-Peak-Wert von 22 mg/l profitiert der STEMI-Patient von der CRP-Apherese

Der nächste Schritt in der Verbreitung dieses therapeutischen Verfahrens ist eine randomisierte Studie zur CRP-Apherese-Therapie bei STEMI mit CRP-Peak-Wert $>22 \text{ mg/l}$. Eine solche Studie wurde im Jahr 2021 von der Medizinischen Universität Innsbruck initiiert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04939805).

CRP als relevanter Mediator der Gewebeerstörung bei COVID-19

Eine Infektion mit „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) kann zu COVID-19 führen. Ein kleiner Prozentsatz der Infizierten entwickelt u. a. Lungenfibrosen und kardiale Komplikationen [81]. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz konzentriert sich auf die Behandlung des akuten Lungenversagens, der Haupttodesursache von COVID-19, gefolgt von kardialen und septischen Komplikationen. Im schweren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem massiven Anstieg der CRP-Konzentration, begleitet von einem initialen Zytokinsturm, aus der sich dann eine pulmonale Fibrose entwickeln kann [38, 62]. Intraalveoläre Ödeme und Blutungen sind eine häufige Beobachtung in der Lunge von COVID-19-Patienten, die zu einem ischämischen Alveolargewebe führen. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass CRP selbst Gewebeschäden auslöst, indem es an ischämische Zellen bindet und damit kausal an der Vergrößerung des irreversiblen Gewebeschadens beteiligt ist [58, 64].

Sowohl IL-6 als auch CRP steigen beim fulminanten Verlauf von COVID-19 dramatisch an [11], wobei stark steigende CRP-Werte häufig dem respiratorischen Einbruch des Patienten vorausgehen [38]. Die CRP-Werte korrelieren des Weiteren mit dem Ausmaß des computertomographisch nachweisbaren Lungenbefalls bei COVID-19-Patienten [73]. Alle diese Befunde stützen die Hypothese, dass ein signifikanter Anstieg von CRP im Blut von COVID-19-Patienten ein Indikator

für eine drohende Verschlechterung der Lunge und damit ein Fortschreiten der Erkrankung ist. Korrespondierend zu diesen Befunden über CRP wurden Komplementablagerungen in den Lungen verstorbener COVID-19-Patienten gefunden, darunter vor allem C1q [43]. Das C1q bindet CRP nach Bindung an LPC auf ischämischen Zellen [64].

» Die CRP-Apherese ist bei COVID-19 ein Ansatz zur Senkung der überschießenden CRP-Produktion

Vor diesem Hintergrund bietet die CRP-Apherese auch bei COVID-19 einen therapeutischen Ansatz, um die überschießende CRP-Produktion bei den Patienten vor dem Eintreten einer pulmonalen Dekompensation schnell und effizient abzusenken [24]. Dieses innovative therapeutische Verfahren für die Frühphase von COVID-19 wird derzeit vielversprechend in 3 deutschen Kliniken eingesetzt. Drei der behandelten Fälle und eine Fallserie wurden bereits publiziert [61, 63, 77, 78] und eine weitere Publikation zu einer Fallserie ist eingereicht (persönliche Kommunikation). Zur breiteren Verwendung der CRP-Apherese bei COVID-19 fehlt jedoch derzeit eine größere klinische Studie, wobei eine investigatorinitiierte Studie von der Universitätsklinik Essen kürzlich angemeldet wurde [21].

Zusammenfassung und Ausblick

Die Forschung über das C-reaktive Protein hat 2 grundlegende Wechsel durchlaufen. Zunächst wurde CRP als allgemeiner Biomarker für Entzündungen und Infektionen identifiziert und in der klinischen Praxis etabliert. In einem zweiten Schritt wurde CRP, häufig in chronisch minimal erhöhten Plasmakonzentrationen als stabiler und prognostischer Faktor für kardiovaskuläre und zerebrale Erkrankungen bei gesunden Personen herausgearbeitet [14, 50]. In einem dritten Schritt wurde CRP als Mediator oder sogar Auslöser von Gewebestrukturen beim Menschen identifiziert [16, 18, 28]. Als archaisches Protein des angeborenen Immunsystems triggert CRP hierbei die Entsorgung von Zellen und reagiert auf nahezu jede Veränderung der Gewebemöiostase. Aus der Sicht einer opti-

mierten Energiebilanz des Körpers scheint es primär schwer verständlich, dass der Körper bei bedeutsamer Organischämie in der Leber große Mengen an CRP produziert. Es scheint unwahrscheinlich, dass die Evolution hier lediglich einen brauchbaren Biomarker für Mediziner der Gegenwart intendiert hatte. Naheliegender ist die Hypothese, dass bei bedeutsamen Organischämien das befallene Gewebe für Sekundärinfektionen eliminiert werden soll. Letzteres ist bei äußeren Wunden sinnvoll, bei inneren, aseptischen Wunden wie dem Herz- bzw. Hirninfarkt jedoch deletär.

Eine Akzeptanz von CRP als Mediator bzw. aktives Entzündungsprotein bietet die vielversprechende Möglichkeit, bei überschießenden Entzündungsreaktionen das CRP konsequent, schnell und effizient dem Körper zu entziehen und damit der Gewebeerstörung signifikant entgegenzuwirken. Laufende (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04939805) und zukünftige klinische Studien werden weiteren Aufschluss darüber geben, ob dieser neue therapeutische Ansatz Patienten nachhaltigen Nutzen bringen wird.

Fazit für die Praxis

- Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein und bei überschießenden Immunreaktionen an der Triggerung noch lebensfähigen Zellen zur Phagozytose beteiligt.
- In der „area at risk“ einer Myokardinfarktwunde bindet CRP an Zellen, die sich nach Revaskularisation und Reperfusion prinzipiell erholen könnten, und trägt so zu ihrer Eliminierung bei.
- Nach Infektion mit „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) bindet CRP an ischämisches Alveolargewebe und ist damit kausal an der Vergrößerung eines irreversiblen Lungenschadens beteiligt.
- Die CRP-Apherese dient der schnellstmöglichen Entfernung von CRP aus dem Blutplasma.
- Sowohl bei akutem Myokardinfarkt als auch bei „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) wirkt sich eine rechtzeitige Reduktion des Plasma-CRP positiv auf den Erkrankungsverlauf aus.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph D. Garlisch

Kardiologie, Nephrologie, Angiologie,
Internistische Intensivmedizin, DIAKO
Krankenhaus gGmbH
Knuthstr. 1, 24939 Flensburg, Deutschland
garlischsch@diako.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Buerke, A. Sheriff und C.D. Garlisch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Anzai T (2018) Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. *Circ J* 82:629–635. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0063>
- Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA et al (2003) C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 34:2463–2468. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000089920.93927.A7>
- Barrett TD, Hennen JK, Marks RM, Lucchesi BR (2002) C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 303:1007–1013. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.040600>
- Beranek JT (1997) C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. *Eur Heart J* 18:1834–1835. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015180>
- Boljevic D, Nikolic A, Rusovic S et al (2020) A promising innovative treatment for ST-elevation myocardial infarction: the use of C-reactive protein selective apheresis: case report. *Blood Purif* 49:753–757. <https://doi.org/10.1159/000506176>
- Boncler M, Wu Y, Watala C (2019) The multiple faces of C-reactive protein—Physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease. *Molecules* 24:2062. <https://doi.org/10.3390/molecules24112062>
- Braig D, Nero TL, Koch H-G et al (2017) Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun* 8:14188. <https://doi.org/10.1038/ncomms14188>
- Buerke M, Murohara T, Lefer AM (1995) Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 91:393–402. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.2.393>
- Buerke M, Prüfer D, Dahm M et al (1998) Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 286:429–438
- Buerke M, Schwertz H, Seitz W et al (2001) Novel small molecule inhibitor of C1s exerts cardioprotective effects in ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J Immunol* 167:5375–5380. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.5375>
- Chen G, Wu D, Guo W et al (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 130:2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM et al (2004) C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:1387–1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
- Day JRS, Taylor KM (2005) The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 3:129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2005.04.002>
- Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R et al (2005) Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in Ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP pooling project members. *Stroke* 36:1316–1329. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000165929.78756.ed>
- Dimitrijević O, Stojcevski BD, Ignjatović S, Singh NM (2006) Serial measurements of C-reactive protein after acute myocardial infarction in predicting one-year outcome. *Int Heart J* 47:833–842
- Gill R, Kemp JA, Sabin C, Pepys MB (2004) Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:1214–1218. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000136517.61642.99>
- Goda T, Miyahara Y (2017) Calcium-independent binding of human C-reactive protein to lysophosphatidylcholine in supported planar phospholipid monolayers. *Acta Biomater* 48:206–214. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.10.043>
- Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al (1999) C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 190:1733–1740
- Heinecke JW (2006) Chemical knockout of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Nat Chem Biol* 2:300–301. <https://doi.org/10.1038/nchembio0606-300>
- Holzkecht M, Tiller C, Reindl M et al (2021) C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 338:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.023>
- Thielmann M (2021) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04898062. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04898062>
- Jones NR, Pegues MA, McCrory MA et al (2012) A selective inhibitor of human C-reactive protein translation is efficacious in vitro and in C-reactive protein transgenic mice and humans. *Mol Ther Nucleic Acids* 1:e52. <https://doi.org/10.1038/mtna.2012.44>
- Kayser S, Brunner P, Althaus K et al (2020) Selective apheresis of C-reactive protein for treatment of indications with elevated CRP concentrations. *J Clin Med* 9:2947. <https://doi.org/10.3390/jcm9092947>
- Kayser S, Kunze R, Sheriff A (2021) Selective C-reactive protein apheresis for Covid-19 patients suffering from organ damage. *Ther Apher Dial* 25:251–252. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13532>
- Kitsis RN, Jialal I (2006) Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein. *N Engl J Med* 355:513–515. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr063197>
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M et al (1999) C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237–242
- Krijnen P, Meischl C, Nijmeijer R et al (2006) Inhibition of sPLA2-IIA, C-reactive protein or complement: new therapy for patients with acute myocardial infarction? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6:111–121. <https://doi.org/10.2174/187152906777441830>
- Kunze R (2019) C-reactive protein: from biomarker to trigger of cell death? *Ther Apher Dial* 23:494–496. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12802>
- Kushner I, Kaplan MH (1961) Studies of acute phase protein. *J Exp Med* 114:961–974. <https://doi.org/10.1084/jem.114.6.961>
- Kushner I, Rakita L, Kaplan MH (1963) Studies of acute-phase protein. II. Localization of Cx-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest* 42:286–292. <https://doi.org/10.1172/JCI104715>
- Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ et al (1997) C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 95:97–103
- Liu D, Qi X, Li Q et al (2016) Increased complements and high-sensitivity C-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction. *Biomed Rep* 5:761–765. <https://doi.org/10.3892/br.2016.793>
- Mani P, Puri R, Schwartz GG et al (2019) Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome: a secondary analysis of the VISTA-16 trial. *JAMA Cardiol* 4:314. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
- Mattecka S, Brunner P, Hähnel B et al (2019) PentraSorb C-reactive protein: characterization of the selective C-reactive protein adsorber resin. *Ther Apher Dial* 23:474–481. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12796>
- McFadyen JD, Kiefer J, Braig D et al (2018) Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes. *Front Immunol* 9:1351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01351>
- Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB (1998) Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 188:2313–2320. <https://doi.org/10.1084/jem.188.12.2313>
- Mold C, Rodic-Polic B, Du Clos TW (2002) Protection from *Streptococcus pneumoniae* infection by C-reactive protein and natural antibody requires complement but not Fcγ receptors. *J Immunol* 168:6375–6381. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.12.6375>
- Mueller AA, Tamura T, Crowley CP et al (2020) Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. *Cell Rep Med* 1:100144. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100144>
- Murakami M, Taketomi Y, Sato H, Yamamoto K (2011) Secreted phospholipase A2 revisited. *J Biochem (Tokyo)* 150:233–255. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr088>
- Narkates AJ, Volanakis JE (1982) C-reactive protein binding specificities: artificial and natural phospholipid bilayers. *Ann N Y Acad Sci* 389:172–182. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22135.x>

41. Neher MD, Weckbach S, Flierl MA et al (2011) Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma-is complement the "bad guy"? *J Biomed Sci* 18:90. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-90>
42. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M et al (2017) A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* 18:826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
43. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH et al (2020) Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *Nat Commun* 11:5086. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18854-2>
44. Nijmeijer R (2002) Secretory type II phospholipase A2 binds to ischemic myocardium during myocardial infarction in humans. *Cardiovasc Res* 53:138–146. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00480-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00480-1)
45. Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YTP et al (2003) C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. *Am J Pathol* 163:269–275. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63650-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63650-4)
46. Nijmeijer R, Willemsen M, Meijer CJLM et al (2003) Type II secretory phospholipase A2 binds to ischemic flip-flopped cardiomyocytes and subsequently induces cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2218–H2224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00887.2002>
47. Ong S-B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE et al (2018) Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* 186:73–87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>
48. Pepys MB (1981) C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1:653–657
49. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA et al (2006) Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 440:1217–1221. <https://doi.org/10.1038/nature04672>
50. Peters SAE, Visseren FLJ, Grobbee DE (2013) Screening for C-reactive protein in CVD prediction. *Nat Rev Cardiol* 10:12–14. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.164>
51. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI (1996) Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 17:1345–1349
52. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz H-J et al (2017) Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 6:640–649. <https://doi.org/10.1177/2048872616661691>
53. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Fuernau G et al (2016) The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 14:431–443. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1135055>
54. Ridker PM (2002) On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 105:2–4
55. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al (2005) C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 352:20–28
56. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM et al (2018) Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 391:319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)

CRP apheresis in acute myocardial infarction and COVID-19

C-reactive protein (CRP) is the best-known acute phase protein. In humans, inflammation and infection are usually accompanied by an increase in CRP levels in the blood, which is why CRP is an important biomarker in daily clinical routine. CRP can mediate the initiation of phagocytosis by labeling damaged cells. This labeling leads to activation of the classical complement pathway (up to C4) and ends in the elimination of pathogens or reversibly damaged or dead cells. This seems to make sense in case of an external wound of the body. However, in the case of "internal wounds" (e.g., myocardial infarction, stroke), CRP induces tissue damage to potentially regenerable tissue by cell labeling, which has corresponding deleterious effects on cardiac and brain tissue or function. The described labeling of ischemic but potentially regenerable cells by CRP apparently also occurs in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Parts of the lung become ischemic due to intra-alveolar edema and hemorrhage, and this is accompanied by a dramatic increase in CRP. Use of selective immunoadsorption of CRP from blood plasma ("CRP apheresis") to rapidly and efficiently lower the fulminant CRP load in the body fills this pharmacotherapeutic gap. With CRP apheresis, it is possible for the first time to remove this pathological molecule quickly and efficiently in clinical practice.

Keywords

Inflammation · Inflammation mediators · Ischemia · Hypoxia · Phagocytosis

57. Ries W (2019) Die CRP-Apherese: Eine neue Therapiemöglichkeit bei Inflammation. *Nephro-News* 21(6):23–27
58. Ries W, Heigl F, Garlichs C et al (2019) Selective C-reactive protein-apheresis in patients. *Ther Apher Dial* 23:570–574. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12804>
59. Ries W, Sheriff A, Heigl F et al (2018) "First in man": case report of selective C-reactive protein apheresis in a patient with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Case Rep Cardiol* 2018:1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/4767105>
60. Ries W, Torzewski J, Heigl F et al (2021) C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction: results of the CAMI-1 study. *Front Cardiovasc Med* 8:591714. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.591714>
61. Ringel J, Ramlow A, Bock C, Sheriff A (2021) Case report: C-reactive protein apheresis in a patient with COVID-19 and fulminant CRP increase. *Front Immunol* 12:708101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708101>
62. Ruan Q, Yang K, Wang W et al (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46:846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
63. Schumann C, Heigl F, Rohrbach IJ et al (2021) A report on the first 7 sequential patients treated within the C-reactive protein apheresis in COVID (CACOV) registry. *Am J Case Rep*. <https://doi.org/10.12659/AJCR.935263>
64. Sheriff A, Schindler R, Vogt B et al (2015) Selective apheresis of C-reactive protein: A new therapeutic option in myocardial infarction?: Selective CRP-apheresis. *J Clin Apheresis* 30:15–21. <https://doi.org/10.1002/jca.21344>
65. Slagman AC, Bock C, Abdel-Aty H et al (2011) Specific removal of C-reactive protein by apheresis in a porcine cardiac infarction model. *Blood Purif* 31:9–17. <https://doi.org/10.1159/000320763>
66. Sparkes BL, Woods K, Roth M et al (2009) Phospholipase A2 alters membrane lipid composition during ischemia/reperfusion (39.55). *J Immunol* 182:39–55
67. Sproston NR, Ashworth JJ (2018) Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 9:754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
68. Stone GW, Selker HP, Thiele H et al (2016) Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI. *J Am Coll Cardiol* 67:1674–1683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>
69. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S et al (2017) C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci* 5:1086–1093. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69327>
70. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y et al (2006) Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 47:962–968. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.055>
71. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE (1996) Role of complement in C-reactive-protein-mediated protection of mice from streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 64:4850–4853. <https://doi.org/10.1128/iai.64.11.4850-4853.1996>
72. Szalai AJ, McCrory MA, Xing D et al (2014) Inhibiting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease: promising evidence from rodent models. *Mediators Inflamm* 2014:1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/353614>
73. Tan C, Huang Y, Shi F et al (2020) C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 92:856–862. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
74. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H et al (2015) Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes. *Mediators Inflamm* 2015:1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/372432>
75. Tiller C, Reindl M, Holzknicht M et al (2021) High sensitivity C-reactive protein is associated with worse infarct healing after revascularized

- ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 328:191–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.006>
76. Tillett WS, Francis T (1930) Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 52:561–571
77. Torzewski J, Heigl F, Zimmermann O et al (2020) First-in-man: case report of selective C-reactive protein apheresis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Am J Case Rep.* <https://doi.org/10.12659/AJCR.925020>
78. Torzewski J, Zimmermann O, Kayser S et al (2021) Successful treatment of a 39-year-old COVID-19 patient with respiratory failure by selective C-reactive protein apheresis. *Am J Case Rep.* <https://doi.org/10.12659/AJCR.932964>
79. Valtchanova-Matchouganska A, Gondwe M, Nadar A (2004) The role of C-reactive protein in ischemia/reperfusion injury and preconditioning in a rat model of myocardial infarction. *Life Sci* 75:901–910. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.12.029>
80. Vogt B, Führrohr B, Müller R, Sheriff A (2007) CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 40:295–298
81. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C (2020) A rampage through the body. *Science* 368:356–360. <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>
82. de Waha S, Patel MR, Granger CB et al (2017) Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J* 38:3502–3510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx414>
83. Yagami T, Yamamoto Y, Koma H (2014) The role of secretory phospholipase A2 in the central nervous system and neurological diseases. *Mol Neurobiol* 49:863–876. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8565-9>

Hier steht eine Anzeige.

