

Universität Ulm
Medizinische Fakultät

**Anwendungsbeobachtung:
Hemmung der Synthese des C-reaktiven Proteins
durch kardiale Glykoside**

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

von Katharina Kostenzer (geb. Weber), geboren in Menden (Sauerland)

2021

Amtierender Dekan: Prof.Dr.Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof.Dr.Jan Torzewski

2. Berichterstatter:Prof.Dr.Andreas Liebold

Tag der Promotion: 15.07.2021

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	1
1.1 Das C-reaktive Protein	2
1.1.1 Struktur und Synthese des C-reaktiven Proteins	2
1.1.2 C-reaktives Protein und Atherosklerose	4
1.2 Kardiale Glykoside	6
1.2.1 Synthese und Struktur kardialer Glykoside	6
1.2.2 Anwendung von Digitalispräparaten in der Herzinsuffizienz	6
1.3 CRP und Digitalis	10
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Charakterisierung der Anwendungsbeobachtung	12
2.2 Methoden der Statistik	15
2.2.1 Details zur statistischen Auswertung	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung	17
3.2 Drop-Out Rate	22
3.3 Patientencharakteristika	23
4. Diskussion	29
5. Zusammenfassung	33
6. Literaturverzeichnis	34
Anhang	45
Lebenslauf	49
Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

ACE: Angiotensin converting Enzyme

AT 1: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1

AMG: Arzneimittelgesetz

ATP: Adenosintriphosphat

AV-Block: Atrioventrikulärer Block

BfArM: Bundesamt für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte

BNP: Brain natriuretic peptide

CANTOS: Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study

CIRT: Cardiovascular Inflammation Reduction Trial

COLCOT: Colchicine cardiovascular outcome trial

CRP: C-reaktives Protein

CSE: Cholesterin Synthese Enzym

d: Day (Tag)

DIG: Digitalis Investigation Group

EF: Ejektionsfraktion

EKG: Elektrokardiogramm

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

yGT: Gamma-Glutamyl-transferase

HFrEF: Heart failure reduced Ejektionsfraction

hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein

IL: Interleukin

LDL: low density Lipoprotein

LoDoCo-MI: Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction

NYHA: New York Heart Association

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

1. Einleitung

Im Rahmen seiner Forschung zur Pathogenese der Atherosklerose hatte bereits Rudolf Virchow Mitte des 19. Jahrhunderts Hinweise dafür gefunden, dass Entzündungsprozesse die Entstehung atherosklerotischer Plaques fördern und ursächlich daran beteiligt sind [67]. Neben dieser Entzündungshypothese stand dann ab Beginn des 20. Jahrhunderts das Serumcholesterin, speziell das LDL-Cholesterin, als wichtiger ursächlicher Faktor der Pathogenese der Atherosklerose im Vordergrund der Forschung. So gelang im Tiermodell die Induktion von Atherosklerose durch cholesterinreiche Ernährung [4, 39, 70]. Durch diese Entdeckung ging man davon aus, dass allein hohe Cholesterinwerte für die Atherosklerose-Entwicklung verantwortlich seien. Folgerichtig wurde im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts die Cholesterin-senkende Medikation mit CSE-Hemmern (Statinen) als leitliniengerechte Therapie der Sekundärprophylaxe und ggf. der Primärprophylaxe atherosklerotischer Erkrankungen etabliert [57]. Trotz Optimierung von LDL-Cholesterinspiegel und Leitlinien-gerechter Therapie weiterer Risikofaktoren (art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin) blieb allerdings der erhoffte, weitgehende Rückgang atherosklerotischer Erkrankungen aus, sodass erneut die Entzündungstheorie als alternativer Pathomechanismus diskutiert wurde [19]. 1999 wurde erneut postuliert, dass die Atherosklerose eine entzündliche Erkrankung sei [50].

Somit erscheint es sinnvoll, nach medikamentösen Verfahren zu suchen, welche die Gefäßwand-Inflammation vermindern oder gar verhindern.

1.1 Das C-reaktive Protein

1.1.1 Struktur und Synthese des C-reaktiven Proteins

In den 1920-er Jahren fraktionierten Forscher in Oswald Theodore Avery's Labor Material von *Staphylococcus aureus*. In der C-Fraktion befand sich eine Substanz, die mit einem Protein aus dem Serum von Pneumonie-Patienten reagierte. Die reaktive Substanz aus der Fraktion C wurde *pneumococcal C-polysaccharide* genannt und das Protein aus dem Patientenserum C-reaktives Protein (CRP) [3, 62].

Das CRP ist ein klassisches Akute-Phase-Protein aus der Familie der Pentraxine (von griechisch: fünf Beeren) [12, 17]. Durch die pentamere Struktur weist das CRP-Molekül eine hohe Stabilität auf und wird dadurch resistenter gegen enzymatische Angriffe [12].

CRP ist aus 5 identischen, nicht kovalent verbundenen Untereinheiten von je 23 kD zusammengesetzt [12, 58].

Diese Untereinheiten besitzen eine Calcium-abhängige Phosphocholin-bindende Stelle. Diese Bindungsstelle wiederum besteht aus einer hydrophoben Tasche aus verschiedenen Aminosäuren und 2 Calciumionen [51, 53]. Durch die Phosphocholinbindung kann CRP Substanzen, die Phosphocholin enthalten, binden. Es kommt zu einer Konformationsänderung, die wiederum zu einer Bindung von C1q und damit zur Aktivierung des klassischen Komplementweges führt [12, 61, 68]. Während die Aktivierung des klassischen Komplementweges durch Antikörper zur effektiven Aktivierung des Membran Attack Complex (MAC) führt, scheint die Bildung durch CRP nicht ebenso effektiv zu geschehen. CRP führt unter nahezu komplettem Verbrauch von C1, C4, C2 [22] und teilweise C3 zu nur geringer Aktivierung von C5-C9 und Zellyse. Diese zurückhaltende Komplementaktivierung ruft evtl. eine Oponisierung ohne massive Entzündungsantwort hervor [12]. Gebundenes CRP hat eine Bindungsstelle für Faktor H und kann darüber den alternativen Komplementweg und die C5-Konvertase regulieren [35].

CRP interagiert mit dem angeborenen Immunsystem, indem es an Fc γ -Rezeptoren (insbesondere Fc γ RIIa auf Monozyten und Neutrophilen) bindet und somit zur Opsonisierung, Phagozytose und Sekretion von Cytokinen führt [7, 31, 56]. Die Bindung von CRP an Fc γ RIIa ist Allel-spezifisch (insbesondere R 131) [55].

Die Synthese des CRP findet in der Leber statt. Eine sehr geringe konstitutive CRP-Bildung [21] wird durch den Leber-spezifischen Transkriptionsfaktor NF-1 reguliert [63]. Die basale Plasmakonzentration beim Gesunden liegt bei ca. 1 μ g/ml [12]. Durch äußere Auslöser einer Akute Phase-Reaktion (e.g. Gewebsschädigung, Infektion, Trauma, Autoimmunerkrankungen) kommt es zu einer IL-6-getriggerten Steigerung der CRP-Synthese. Die IL-6-getriggerte Syntheseleistung wird durch IL-1 β nochmals potenziert. IL-6 aktiviert die beiden Transkriptionsfaktoren STAT 3 und C/EBP β , die wiederum an Elemente des CRP-Promoters binden [2, 54, 73, 74].

Nach Aktivierung kommt es sehr schnell zu einem Anstieg des CRP. Der Höhepunkt der Plasmakonzentration ist nach ca. 48 Stunden erreicht. Bei Beendigung des Stimulus kommt es ebenso schnell zu einem Abfall des CRP [16].

CRP spielt vor allen bei Entzündungsreaktionen im Körper eine Rolle. So weist das im Blut eines septischen Patienten nachgewiesene CRP eine Relation zu Mortalität und Organversagen auf [30]. Zudem wird bei Patienten mit rheumatoider Arthritis anhand des CRP Serumspiegels die Aktivität der Erkrankung bestimmt, und der Serumwert fließt in den Disease activity score mit ein [12].

1.1.2 C-reaktives Protein und Atherosklerose

Erhöhte CRP-Spiegel sind prädiktiv für ein späteres kardiovaskuläres Ereignis und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [42, 43, 52].

Histopathologisch finden sich CRP-Ablagerungen in allen Stadien der Entwicklung der Atherosklerose. In atherosklerotischen Plaques befindet sich CRP an den gleichen Stellen wie Komplement-Fragmente und insbesondere Makrophagen [41, 64, 66, 72]. Hieraus lässt sich schließen, dass Makrophagen die Zielzellen für CRP in der Wand von Arterien sind und das CRP ein wichtiges Komplement-aktivierendes Molekül in der Atherogenese darstellt. Durch die Bindung von CRP an den FcγRIIa-Rezeptor von Makrophagen werden diese aktiviert und führen in der Atherosklerose möglicherweise zu einer chronisch entzündlichen Reaktion in der Arterienwand [76].

In vitro zeigt sich, dass CRP LDL [10, 60] bindet und in dieser Form von Makrophagen über Fcγ Rezeptor-abhängige und unabhängige Wege aufgenommen wird. Daraus ergibt sich die viel diskutierte Vermutung, dass CRP an der Schaumzellbildung der Atherogenese beteiligt ist [77].

In weiteren histopathologischen Studien konnten CRP-Ablagerungen in Myokardzellen nach einem ischämischen Ereignis/Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Die durch die Ischämie bedingte Gewebsnekrose induziert eine Entzündungsreaktion des Körpers im betroffenen Gewebsabschnitt. Ischämische Myokardzellen interagieren mit Entzündungszellen, Cytokinen, Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteinen [26]. Im normalen Myokardgewebe sind dagegen keine CRP-Ablagerungen nachweisbar.

Griselli et al. haben im Tierexperiment mit Ratten gezeigt, dass nach Unterbindung der Koronararterie die Infarktregion bei Ratten, die humanes CRP appliziert bekommen haben, um 40% größer war als bei naiven Ratten [18]. Die CRP-assoziierte Größenzunahme des Infarktareals ist Komplement-abhängig. Barrett et. al haben gezeigt, dass Hasen, die nicht in der Lage sind, den MAC der Komplementkaskade

auszubilden (C6-deficient rabbits), zwar einen vergleichbaren CRP-Anstieg zu C6-gesunden Hasen aufweisen, allerdings zeigten die Hasen mit gestörtem Komplementsystem eine deutlich geringere Infarktgröße [6].

Nachdem in einer Phase 2-Studie gezeigt wurde, dass die Blockierung von Interleukin-1 β durch Canakinumab dazu führt, dass die IL-6- sowie CRP-Spiegel im Plasma gesenkt werden [45], konnte die CANTOS Studie 2017 letztendlich zeigen, dass eine Therapie mit Canakinumab zu einer signifikanten Senkung des CRP-Werts und zu einer 15%-igen relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Durch eine Therapie mit Canakinumab bleibt die LDL-Konzentration unbeeinträchtigt. Die Antikörpertherapie war bei Patienten mit deutlicher CRP Senkung mortalitätsverbessernd [46]. Dies bestätigte die schon länger bestehende Vermutung, dass eine Entzündungsreaktion/CRP eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Arteriosklerose und damit kardiovaskulärer Ereignisse spielt.

1.2 Kardiale Glykoside

1.2.1 Synthese und Struktur kardialer Glykoside

Digitalis purpurea L. ist eine krautartig blühende Pflanzenspezies. Unterschieden werden 3 Subspezies (u.a. *Digitalis purpurea*, *lanata*, *lutea*, umgangssprachlich roter, wolliger und gelber Fingerhut). Ursprünglich kommt die Pflanze aus Europa und wurde von dort aus weltweit verbreitet [69].

Digitalis purpurea L. ist in ihrer reinen Form für den Menschen hoch giftig [29, 32]. Herzglykoside haben als Grundstruktur ein substituiertes Steroidgerüst (=Genin oder Aglykon). An der β -Stelle in Position 3 sind 1-4 Zuckermoleküle gebunden. In Position 17 β ist ein ungesättigter Lactonring substituiert. Als Cardenolide werden Glykoside mit einem 5er-Ring bezeichnet. Hierzu gehören auch die therapeutisch verwendeten Herzglykoside. Verbindungen mit einem 6er-Ring bezeichnet man als Bufadienolide [24].

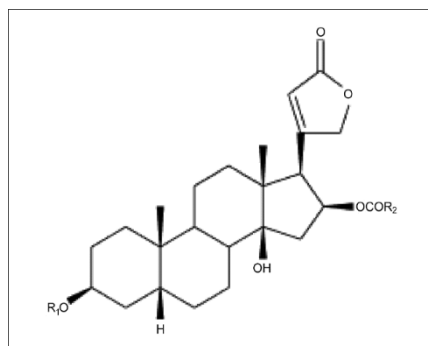


Abbildung 1: Chemische Struktur kardialer Glykoside [14]

1.2.2 Anwendung von Digitalispräparaten in der Herzinsuffizienz

Der therapeutische Effekt von Digitalis bei Herzinsuffizienz wurde erstmalig 1785 von William Withering beschrieben [71]. In den späten 1920er Jahren wurde klar, dass Digitalis einen positiv inotropen (= Steigerung der Kontraktilität) Effekt auf den linken Ventrikel hat [20].

Digitalis hemmt durch Bindung an die α -Untereinheit der Na^+/K^+ -ATPase den Natrium/Kalium-Transport, ohne dass es zu einer

Toleranzentwicklung oder Wirkungsabschwächung bei Dauergabe kommt. Diese Hemmung führt zu einer Erhöhung des intrazellulären Natriums, was wiederum den Natrium/Calcium-Antiport hemmt. Der intrazelluläre Calcium-Anteil steigt, wodurch es wiederum zu einer gesteigerten Calcium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum kommt. Die erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration verstärkt die elektromechanische Kopplung und führt somit zu erhöhter Kontraktilität (= positiv inotrop) [13, 23].

Digitalis hat bei Patienten mit Herzinsuffizienz zudem einen negativ chronotropen (= Senkung der Herzfrequenz) Effekt. Dieser Effekt wird bei Patienten mit Tachyarrhythmia absoluta und daraus resultierender Herzinsuffizienz genutzt.

Ferguson et al. haben gezeigt, dass kardiale Glykoside bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einem verbesserten Blutfluss und Herz-Index führen und zeitgleich die Herzfrequenz senken. Zudem besteht bei den Patienten eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems und eine Erhöhung des Vagotonus [15].

Digitalis Präparate haben einen proarrhythmogenen Effekt. Man nimmt an, dass es zu einem Calcium „Overload“ kommt. Digitalis wirkt negativ dromotrop (= Hemmung der AV-Überleitung) durch verlangsamte Überleitungsgeschwindigkeit und verlängerte Refraktärzeit im AV-Knoten, was sich im EKG als PQ-Zeitverkürzung darstellt. Zudem kommt es durch eine Abnahme der Refraktärzeit im Vorhof- und Ventrikelmyokard zu einer gesteigerten Erregbarkeit (im EKG: QT-Zeitverkürzung). Zuletzt kommt es zu einer Zunahme der ektopten Reizbildung, was vor allem ventrikuläre Herzrhythmusstörungen zur Folge hat.

Die häufigsten Herzrhythmusstörungen unter Digitalis sind:

- AV-Block I.-III. Grades, Asystolie, Sinusbradykardie
- selten supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen

- häufig ventrikuläre Herzrhythmusstörungen: Ventrikuläre Extrasystolen (VES), Bigemini, ventrikuläre Tachykardien bis zum Kammerflimmern. Typisch für eine Digitalis-Intoxikation ist die Kombination von ventrikulären Extrasystolen mit AV-Blockierungen [20, 23].

Digitalis ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite heute nicht mehr Mittel der ersten Wahl in der Herzinsuffizienztherapie. Die Auswahl der Digitalis-Präparate (Digitoxin oder Digoxin) ist abhängig von der Nieren- und Leberfunktion des Patienten. Die *Digitalis Investigation Group* (DIG) hat gezeigt, dass die Anwendung von Digitalis einen neutralen Effekt auf die Mortalität hat, aber die Hospitalisierungsrate unter Digitalis sinkt. Zwischen der Serumkonzentration, der Sicherheit und der Effizienz besteht eine Beziehung. Die beste Wirkung und niedrigste Nebenwirkungsrate zeigt sich bei niedrigen Digoxin-Spiegeln zwischen 0,5-0,9 ng/mL [1, 37].

Die Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) sollte leitliniengerecht (ESC und nationale Versorgungsleitlinie für chronische Herzinsuffizienz) aus einem ACE-Hemmer (oder AT1-Antagonisten bei Unverträglichkeit von ACE Hemmern), einem β -Blocker und einem Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) bestehen (alle Empfehlung I, Evidenz A). Diuretika werden bei Patienten mit symptomatischer Dekompensation der Herzinsuffizienz zur Symptombesserung und Verbesserung der Belastungsfähigkeit empfohlen (Empfehlung I, Evidenz B).

Die Anwendung von Digitalis hat in den *Guidelines* einen weniger eindeutigen Nutzen (Empfehlung II, Evidenz B). Digitalis kann bei Patienten mit einer EF<45% zur Senkung der Herzfrequenz (bei β -Blocker-Unverträglichkeit), der Hospitalisierungsrate sowie bei Patienten die unter o.g. Therapie weiterhin symptomatisch sind, in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion und Vorhofflimmern stellen β -Blocker Mittel der 1. Wahl dar (Empfehlung I, Evidenz A). Die Anwendung von Digoxin wird alternativ

bei Patienten mit β -Blocker-Intoleranz empfohlen (Empfehlung I, Evidenz B).

Bei inadäquatem Ansprechen auf β -Blocker wird zusätzlich die Therapie mit Digoxin zur Frequenzkontrolle empfohlen (Empfehlung I, Evidenz B) [34].

Tabelle 1: medikamentöse Stufentherapie bei chronischer Herzinsuffizienz nach der nationalen Versorgungsleitlinie 2019 [27]

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NHYA III	NHYA IV (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
Prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	Bei ACE-Hemmerintoleranz	Bei ACE-Hemmerintoleranz	Bei ACE-Hemmerintoleranz	Bei ACE-Hemmerintoleranz
	Beta-Blocker	Nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralkortikoid-rezeptor-antagonisten		indiziert (bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Beta-Blockern)	indiziert	indiziert
	Ivabradin (nur bei stabilem Sinusrhythmus)		Bei beta-Blockerintoleranz oder alternativ bei Patienten mit HF > 75/min.	Bei beta-Blockerintoleranz oder alternativ bei Patienten mit HF > 75/min.	Bei beta-Blockerintoleranz oder alternativ bei Patienten mit HF > 75/min.
	Sacubitril/Valsartan		Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik	Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik	Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik
Symptomverbessernd	Diuretika		Bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside	Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	1. Bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel) 2. Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	1. Bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel) 2. Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern

In neuesten Metaanalysen hat sich gezeigt, dass Digoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Funktion einen neutralen Effekt auf die Gesamtmortalität hat. Zudem hat sich bestätigt, dass der Einsatz von Digoxin die Hospitalisierungsrate senkt.

In 5 randomisierten Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Vorhofflimmern wurde kein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Digoxin und tödlichen kardiovaskulären Ereignissen gefunden [75].

1.3 CRP und Digitalis

Es gibt einige Medikamente, die in der Lage sind, den CRP-Plasma-Spiegel zu verändern.

Cyclooxygenasehemmer, Plättchenhemmer oder auch Lipidsenker sind in der Lage, die Plasma-Spiegel zu verringern, während Insulin, Hydrochlorothiazid oder orales Östrogen keinen Effekt auf den Plasma CRP-Spiegel haben [38].

Die JUPITER Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit normalen LDL-Spiegel, aber erhöhtem CRP-Spiegel, die Behandlung mit einem Statin die kardiovaskuläre Mortalität und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senkt [44].

2010 konnte gezeigt werden, dass *in vitro* eine endogene Hemmung der Na⁺/K⁺-ATP-ase (durch z.B. kardiale Glykoside) zu einer Hemmung der IL-1 β - und IL-6-induzierten Expression von Akut-Phase-Proteinen in Hepatozyten führt. Eine Hemmung wird nur bei den kardenoliden Glykosiden erreicht, die einen glykosidischen Teil und einen C17-Lakton Teil besitzen [25].

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Bedeutung des CRP in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist in den letzten Jahrzehnten Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen und Forschung.

Allgemein anerkannt ist CRP als kardiovaskulärer Risikomarker. Weiterhin kontrovers diskutiert wird die Rolle des CRP in der Entstehung der Atherosklerose. Allerdings hat die CANTOS Studie kürzlich gezeigt, wie wichtig die Beteiligung von CRP in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Arteriosklerose und damit bei kardiovaskulären Ereignissen sein könnte.

Ziel der hier beschriebenen Anwendungsbeobachtung war es zu zeigen, inwieweit die *in vitro* an Hepatozyten nachgewiesene CRP-Senkung durch Digitalis auch *in vivo* am Menschen nachzuvollziehen ist. Somit könnten die Ergebnisse später auch einfließen in eine spezifizierte Diskussion über die Bedeutung des CRP für die Entstehung der Atherosklerose.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 60 Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion (EF <40%) und einer Herzinsuffizienzsymptomatik (NHYA III-IV) sowie kardialer Dekompensation eingeschlossen. Die Hälfte der Patienten erhielt (soweit indiziert) zusätzlich zur Standard-Herzinsuffizienztherapie eine Therapie mit Digitalis.

Ziel war es zu eruieren, ob bei der Patientengruppe, die zusätzlich mit Digitalis-Präparaten behandelt wurde, eine Reduktion des CRP Levels zustande kommt. Wäre dies der Fall, so müsste man davon ausgehen, dass die *in vitro* beobachtete Hemmung der CRP-Synthese auch *in vivo* stattfindet.

Dies würde die Basis für größer angelegte Studien bilden, die zur Reformulierung dieser lange bekannten Substanzklasse als CRP Synthese-Inhibitoren beitragen könnten.

2. Material und Methoden

2.1 Charakterisierung der Anwendungsbeobachtung

Bei dieser Arbeit handelt sich um eine Anwendungsbeobachtung [65]. Initial war die Studie als doppelblind randomisierte klinische Studie angedacht. Nach intensiver Diskussion wurde auf Anraten der Ethikkommission (Ethikvotum Nr. 28/12) der Universität Ulm die Studie unter dem Design einer Anwendungsbeobachtung gestartet. Damit sollte verhindert werden, dass eine potentiell notwendige Digitalis-Therapie von der Patiententeilnahme an der Studie abhängig gemacht wird.

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton mit den Standorten Immenstadt und Kempten behandelt. Die Patienten wurden im Zeitraum von 2012- 2019 mit einer Unterbrechung von Mitte 2016 bis Mitte 2018 rekrutiert. Die Unterbrechung der Rekrutierung resultierte aus der vorsorglichen Prüfung des Bundesamtes für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (BfArM), inwieweit die Studie einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung nach § 4 Abs 23 Satz 1 AMG entspricht. Am 11.07.2018 wurde durch das BfArM entschieden, dass es sich in der Tat um eine nicht genehmigungspflichtige Anwendungsbeobachtung handelt. Dies wurde auch von der Regierung von Oberbayern bestätigt. Damit unterlag der Klinikverbund Kempten-Oberallgäu nicht der Überwachung im Sinne von §64 Abs 1 Satz 1 AMG.

Der Einschluss in die Anwendungsbeobachtung war nur nach Aufklärung und schriftlicher Zustimmung der Patientinnen und Patienten möglich. Die Studienteilnehmer/innen konnten ihre Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Die Bedingungen des Datenschutzgesetzes wurden zu jedem Zeitpunkt beachtet.

Voraussetzung für die Teilnahme war die gesicherte Diagnose einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (HFrEF).

Nach Sicherung dieser Diagnose erfolgte eine weitere Selektion nach folgenden

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- akute dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- eingeschränkte linksventrikuläre Funktion <40% (gemessen nach Teichholz)

Ausschlusskriterien:

- signifikante konkomitante Erkrankungen (akutes Koronarsyndrom, Infektionen, Serumkreatinin >2mg/dl, maligne oder Autoimmunerkrankungen)
- CRP >5mg/dl, Leukozytose >12.000/µl, Fieber >38°C (als Hinweis auf eine Infektion)
- AV-Blockierungen I.-III. Grades
- vorbestehende Digitalis-Therapie

Die Zuteilung der Patienten in die Kontrollgruppe (konventionelle Herzinsuffizienztherapie) und Digitalisgruppe (konventionelle Herzinsuffizienztherapie und Digitalis) berücksichtigt die Kontraindikationen der Digitalis-Therapie (höhergradige AV Blockierungen, HF <60/min.). Bei klinischer Notwendigkeit der Digitalis-Therapie (vor allem tachykardes Vorhofflimmern mit myokardialer Tachypathie) wurde diese/r Teilnehmer/in automatisch der Digitalisgruppe zugeordnet.

Am Tag der Aufnahme in die Anwendungsbeobachtung (d1) erfolgte die laborchemische Bestimmung von: Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, TSH basal, GOT, GPT, γGT, hs-CRP, BNP. Im weiteren Verlauf wurde an d3, d5, d7 und d21 nach Einschluss das hs-CRP bestimmt. Bei Teilnehmern der Digitalisgruppe erfolgte zusätzlich am Tag des Studieneinschlusses sowie an d4, d7 und d21 die Bestimmung des Digitalis-Spiegels. Die

Laborparameter wurden während des stationären Aufenthalts durch das unabhängige Labor am Klinikum Kempten bestimmt. An d21 erfolgte die Blutentnahme entweder durch Mitarbeiter des Klinikverbunds Kempten-Oberallgäu (an den Standorten Kempten oder Immenstadt) oder durch die jeweiligen Hausärztinnen und Hausärzte der Patientinnen und Patienten. Die Intervalle der Blutentnahmen entsprachen den in den nationalen Versorgungsleitlinien für Herzinsuffizienz empfohlenen Abständen [28].

Des Weiteren wurde die bei Studieneinschluss bestehende Herzinsuffizienztherapie der Teilnehmerin bzw. des Teilnehmers erfasst. An d7 und d21 erfolgte eine erneute Aufnahme der aktuell bestehenden medikamentösen Therapie.

Folgende weitere Daten der Patienten wurden erfasst:

- die bestehende medikamentöse Therapie an d1, d7 und d21
- EKG (vor allem Differenzierung Vorhofflimmern/-flattern vs Sinusrhythmus)
- Geschlecht und Alter des Patienten
- Dauer des stationären Aufenthalts
- NYHA Stadium

Endpunkte der Anwendungsbeobachtung waren der hsCRP Plasmaspiegel an d1, d3 und an d21. Ein Vergleich von d3 zu d21 wurde ausgewählt, da die Halbwertszeit von CRP ungefähr 19 Stunden ist [36] und wir davon ausgingen, dass die CRP-Synthese in der Leber durch Digitalis frühestens nach 3 Tagen sichtbar transkriptionell inhibiert wird. d21 wurde als Endpunkt ausgewählt, da wir davon ausgingen, dass nach 21 Tagen ein potentieller Effekt von Digitalis auf die CRP-Synthese bei transkriptioneller Inhibition sichtbar sein sollte [25].

Als potentielle Störgrößen wurden definiert:

- Geschlecht: angesichts der Evidenz aus der DIG-Studie, dass Digitalis bei Frauen anders wirkt als bei Männern.
- Alter des Patienten
- Herzrhythmus (Hat die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern vs Sinusrhythmus einen Einfluss auf das Ergebnis?). Hintergrund sind die vorliegenden Daten über erhöhte CRP-Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern [5, 33].

2.2 Methoden der Statistik

Es handelt sich um eine Anwendungsbeobachtung nach dem Design einer „prospektiven Kohortenstudie“. Der Einschluss in die Anwendungsbeobachtung erfolgte nach klinischer Indikation. Es erfolgte weder eine Verblindung noch eine Randomisierung (aus ethischen Gründen). Dies wurde so auf Empfehlung der Ethikkommission beschlossen.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Institut für Epidemiologie und Biometrie der Universität Ulm am 22.09.2011 diskutiert. Es wurde eine Fallzahl von 30 Patienten pro Gruppe als adäquat befunden. Die Auswertung hat einen explorativen Charakter. Im Falle eines positiven Ergebnisses gelten diese nicht als Beweis für eine CRP-Inhibition durch Digitalis-Glykoside, sondern sind lediglich Basis für größer angelegte Studien. Nach Sammlung aller Daten wurden diese deskriptiv ausgewertet. Zur Klärung der Effektivität wurde eine multiple Regressionsanalyse angewendet. Die abhängige Variable ist der Wert des CRP an d21, am Einschusstag sowie an d3. Die unabhängige Variable ist die Gruppe (Digitalis vs. kein Digitalis).

Als Störfaktoren wurden definiert: Alter, Geschlecht, Herzrhythmus (z.B. Sinusrhythmus vs. Vorhofflimmern) sowie Standort des Studienzentrums (Klinik Immenstadt, Klinikum Kempten). Die erwartete Drop-out Rate

wurde mit ca. 50% festgelegt. Die erwartete Drop-out Rate war zum Beispiel deshalb so hoch, weil es im Rahmen der Grunderkrankung (z.B. kardiale Stauung) häufig zu Infektionen kommt, welche mit Antibiotika behandelt werden müssen und mit einer hohen Mortalität verbunden sind.

2.2.1 Details zur statistischen Auswertung

Zunächst wurde mittels QQ-Plots und Shapiro-Wilk-Test überprüft, ob die Grundgesamtheit der Stichprobe normalverteilt ist. Somit konnte die Frage geklärt werden, ob ein parametrischer oder nicht parametrischer Test möglich ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit und damit das Signifikanzlevel wurde auf 5% festgelegt. Unter der Annahme, dass die Daten nicht normalverteilt sind, wurde der nicht parametrische Will-Coxen Test zu einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 5% für die weitere Auswertung genutzt. Beim Vergleich der Datensätze an d21 und d1 sowie an d21 und d3 bei beiden Gruppen handelt es sich um eine abhängige Stichprobe („paired“). Beim Vergleich der Differenzen der beiden Gruppen (d21/d1 und d3/d21) handelt es sich um unabhängige Stichproben („unpaired“). Um der Messwiederholungsstruktur der Daten gerecht zu werden, wurde zusätzlich ein linear gemischtes Modell verwendet, da longitudinale Daten vorliegen. Die fixen Effekte (z.B. Gruppe, Tag, Vorhofflimmern) geben Aussagen über die komplette Gruppe wieder. Die zufälligen Effekte geben Aussagen über den einzelnen Patienten wieder.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung

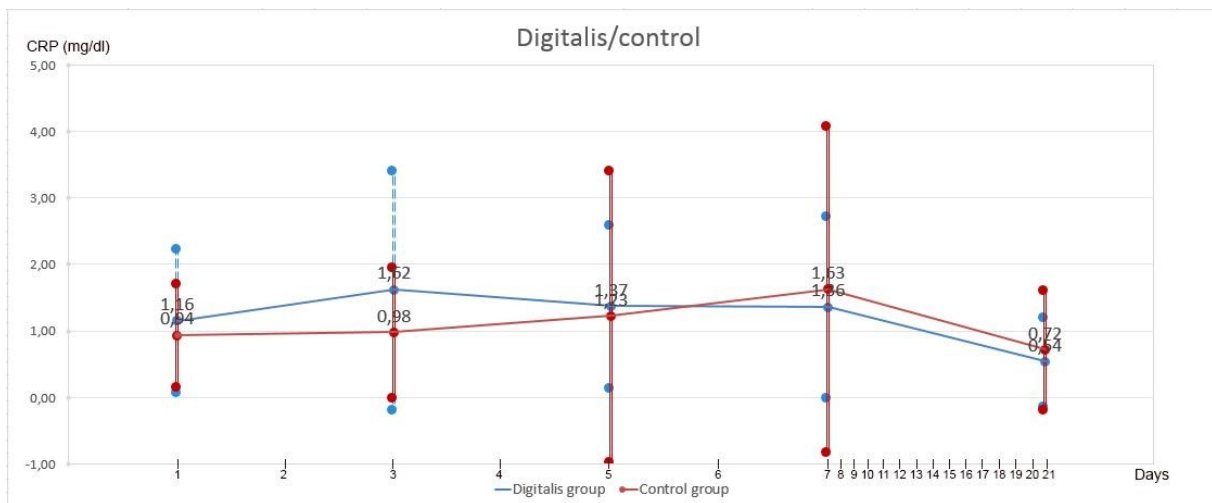


Abbildung 2: CRP-Verlauf (Mittelwerte) in der Kontrollgruppe und Digitalisgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz (d1-21) am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton Kempton (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). CRP=C-reaktives Protein, d=day

Tabelle 2: Standardabweichung an d1, d3, d5, d7 und d21 von CRP-Werten in der Kontrollgruppe und Digitalisgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton Kempton (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). CRP=C-reaktives Protein, d=day

	CRP d1 (mg/dl)	CRP d3 (mg/dl)	CRP d5 (mg/dl)	CRP d7 (mg/dl)	CRP d21 (mg/dl)
Standardabweichung Digitalisgruppe	1,07	1,80	1,22	1,36	0,67
Standardabweichung Kontrollgruppe	0,77	0,98	2,19	2,45	0,90

Tabelle 3: Shapiro-Wilk-Test d1,3 und d21 für die Digitalis- und Kontrollgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton Kempton (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). d=day

	d1	d3	d21
Digitalisgruppe	0,0003623	0,0000142	0,000001829
Kontrollgruppe	0,0062210	0,0001584	0,000001231

Tabelle 4: P-Werte (Wilcoxon-p-Werte) der Digitalis und Kontrollgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz an d1 und d21 sowie d3 und d21 am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton Kempton (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018).

d=day

	p-Werte (Wilcoxon-p-Wert)
d1/d21 Kontrollgruppe	<0,001
d1/d21 Digitalisgruppe	<0,001
d1/d 21 Gruppenvergleich	0,268
d3/d 21 Kontrollgruppe	0,029
d3/d 21 Digitalisgruppe	<0,001
d3/d21 Gruppenvergleich	0,051

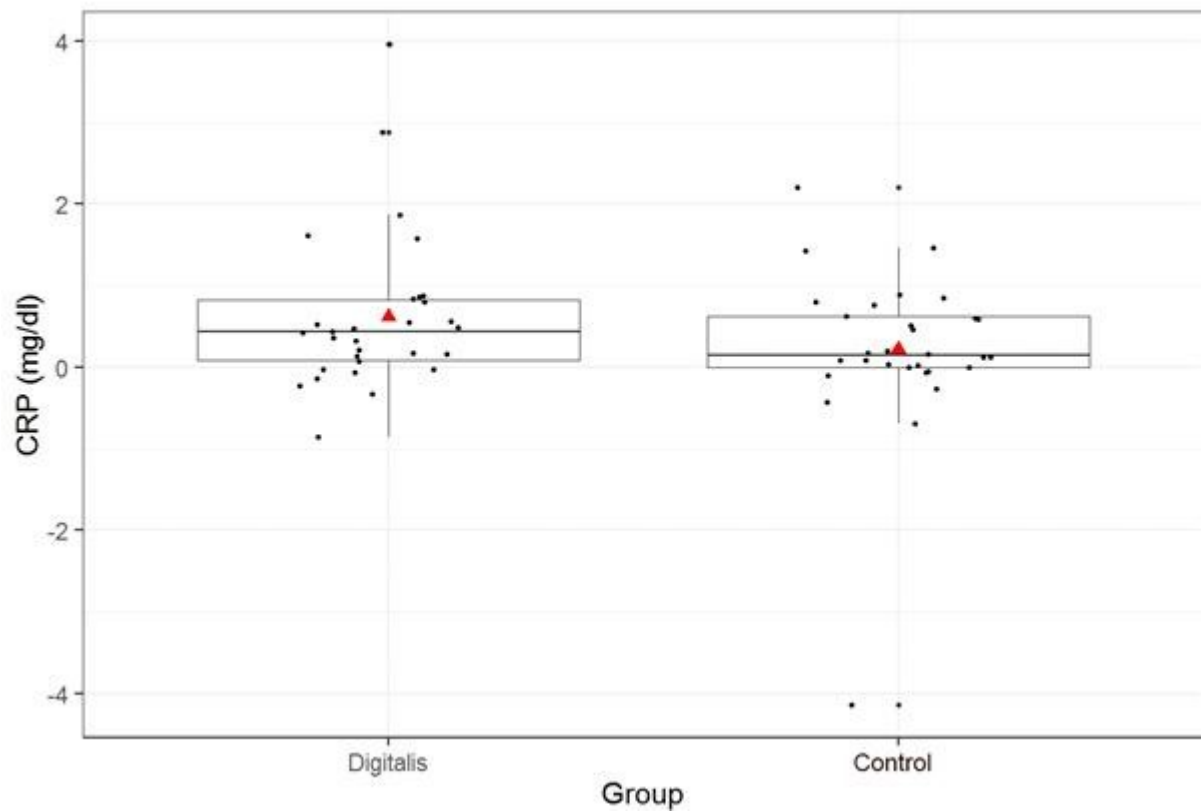


Abbildung 3: CRP-Differenz d21 vs. d1 in der Digitalis- und Kontrollgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempten Kempten (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). Dreieck = Mittelwert, schwarze Linie = Median, dünne schwarze Linie oben = 75. Quantile, schwarze Linie unten = 25. Quantile), CRP = C-reaktives Protein, d = day

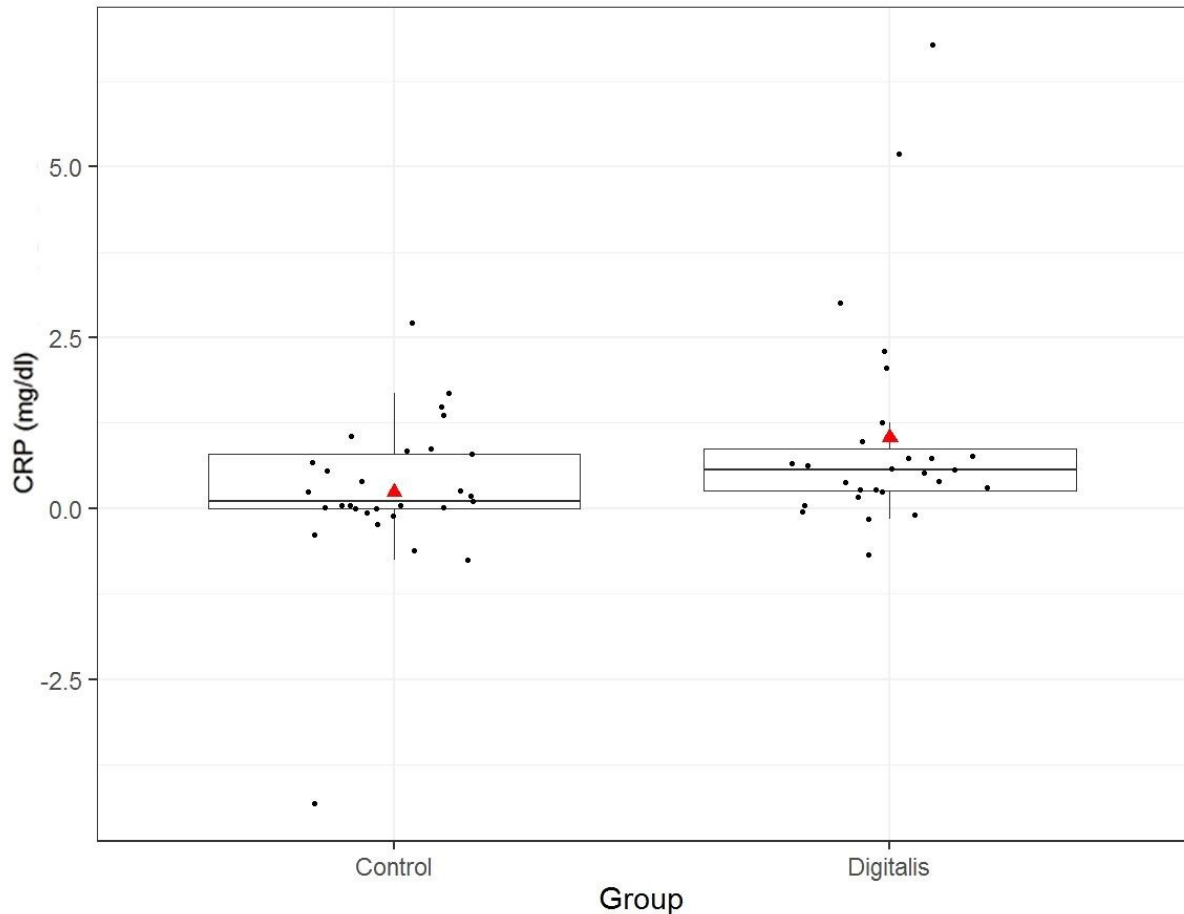


Abbildung 4: CRP-Differenz d21 vs d3 in der Digitalis- und Kontrollgruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempten (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). Dreieck = Mittelwert, schwarze Linie = Median, dünne schwarze Linie oben = 75. Quantile, schwarze Linie unten = 25. Quantile, CRP =C-reaktives Protein, d =day

Die erhobenen CRP-Daten zeigen keine Normalverteilung (Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test, Histogramm und QQ-Plot); dies gilt sowohl für die d1 und d21-Daten einzeln, als auch für die Differenzen der CRP-Werte (d21-d1). Aus diesem Grund wurden für die Test-statistischen Analysen nicht-parametrische Methoden (Wilcoxon-Test) verwendet zu einem zweiseitigen Typ-1-Fehler von 5%. Da keine Normalverteilung vorliegt und wir abhängige Stichproben getestet haben, ergibt die nichtparametrische Methode „Wilcoxon-Test“ zu einem zweiseitigen Typ-1-Fehler von 5% folgende Ergebnisse:

Der interne Vergleich der CRP-Werte an d1 und d21 zeigt einen signifikanten Unterschied in der Digitalis-Gruppe ($p < 0.001$). Der Vergleich der CRP-Werte an d1 und d21 zeigt einen signifikanten Unterschied in der Kontroll-Gruppe ($p = 0.001$). Der Vergleich der CRP-

Differenz (d21-d1) zwischen den beiden Gruppen (Digitalis vs Kontrolle) zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.268$).

Der Vergleich der CRP-Werte an d3 und d21 zeigt in beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der CRP-Differenzen zwischen den beiden Gruppen (d3 zu d21), zeigt einen grenzwertig signifikanten Unterschied ($p=0,051$).

Der Einfluss von VHF auf die Zielgröße CRP ist grenzwertig signifikant mit einem p-Wert von 0.052. Damit sollte die Variable in einem finalen Auswertungsmodell verbleiben.

3.2 Drop-Out Rate

47 von primär 107 eingeschlossenen Patienten (Drop-out Rate entspricht somit 43,92%) konnten aus den folgenden Gründen nicht in die Studie aufgenommen werden.

1. 10 Patienten (21,74%) nahmen die freiwillige Einwilligung zur Aufnahme in die Studie zurück.
2. Bei 9 Patienten (17,39%) wurde im Behandlungsverlauf eine antibiotische Therapie erforderlich, welche ihrerseits zur Modulation des CRP-Wertes führte.
3. Die bei 4 Patienten (8,96%) indizierte operative ICD- Implantation, die mit einer Single-shot-Antibiose sowie einem traumatischen CRP-Anstieg verbunden ist, führte zum Ausschluss.
4. Bei 3 Patienten (6,38%) wurde im Verlauf eine anderweitige operative chirurgische Intervention notwendig, die mit einer deutlichen Inflammationsantwort und damit in aller Regel auch deutlichem CRP-Anstieg des Körpers verbunden ist.
5. 2 Patienten (4,25%) verstarben an den Folgen der Herzinsuffizienz im Verlauf der Studie. Die Gesamtmortalität der Herzinsuffizienz in Deutschland lag 2015 bei 5,1%. Damit ist es die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und vierthäufigste bei Männern. In den Jahren 2008- 2013 verstarben 16,3% der Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren [28]. (Herzinsuffizienz, 2019).
6. 2 Patienten (4,25%) wurde aufgrund einer im Verlauf erstmals diagnostizierten Karzinomerkrankung ausgeschlossen.
7. Bei 2 weiteren Patienten (4,25%) kam es während der Anwendungsbeobachtung zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung >40%, sodass sie aufgrund des Studiendesigns nicht weiter beachtet wurden.
8. 5 Patienten (10,63%) erhielten aus klinischen Gründen (vor allem neu aufgetretenes tachykardes Vorhofflimmern) eine Digitalis-Therapie, nachdem sie primär in die Kontrollgruppe aufgenommen wurden.

9. Bei 5 Patienten (10,63%) der primären Digitalisgruppe musste die Therapie aus klinischen Gründen beendet werden (Nebenwirkungen).
10. Bei 5 Patienten (10,63%) gelang aus organisatorischen Gründen (zeitkritisches Terminarrangement im ambulanten Setting) kein CRP-Follow-Up.

3.3 Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter aller Teilnehmer lag bei 72,77 Jahren. In der Digitalisgruppe waren die Patienten im Schnitt um 0,94 Jahre jünger (71,83 Jahre), in der Kontrollgruppe um 0,91 Jahre älter (73,68 Jahre) im Vergleich zum Durchschnittsalter aller Teilnehmer. Insgesamt wurden 48 Männer und 12 Frauen eingeschlossen. Bei den männlichen Patienten wurden 22 der Kontrollgruppe und 26 der Digitalisgruppe zugeordnet. Bei den weiblichen Patienten waren 8 in der Kontroll- und 4 in der Digitalisgruppe. Allen Patienten gemeinsam ist eine kardiale Dekompensation NYHA III oder IV. Von allen teilnehmenden Patienten waren 50 Patienten im Stadium NYHA III und 10 im Stadium NYHA IV. In der Digitalisgruppe wiesen 26 Patienten Symptome der Herzinsuffizienz im Stadium III auf und 4 Patienten Symptome nach NYHA IV. 24 Patienten der Kontrollgruppe konnten nach NYHA III klassifiziert werden, 6 nach NYHA IV. Die linksventrikuläre Auswurfleistung lag beim Gesamtpatientenkollektiv bei 25,3%. In der Digitalisgruppe bei 26,1% und in der Kontrollgruppe bei 24,5%. Bei 11 Patienten in der Kontrollgruppe und 12 Patienten in der Digitalisgruppe handelte es sich um eine ischämisch bedingte Kardiomyopathie. Bei 19 Patienten in der Kontrollgruppe und 18 Patienten in der Digitalisgruppe war die Herzinsuffizienz ätiologisch auf eine dilatative Kardiomyopathie zurückzuführen. Im Gesamtpatientenkollektiv konnten wir 37 Patienten mit einer dilatativ bedingten Kardiomyopathie und 23 Patienten mit einer ischämisch bedingten Kardiomyopathie verzeichnen.

Laborchemisch wurde in der Gesamtgruppe im Schnitt an d1 ein CRP-Wert von 1,04 mg/dl gemessen. In der Digitalisgruppe lag der CRP-Wert an d1 bei 1,16 mg/dl, in der Kontrollgruppe bei 0,92 mg/dl. An d21 konnte laborchemisch bei dem Gesamtkollektiv ein CRP-Wert von 0,63 mg/dl bestimmt werden. In der Digitalisgruppe lag der CRP-Wert an d21 bei 0,54 mg/dl, in der Kontrollgruppe bei 0,71 mg/dl. Der Digitalis-Spiegel wurde nur in der Digitalis-Gruppe bestimmt und lag an d1 im Mittel bei 0,28 µg/L, an d21 bei 1,46 µg/L.

Der Kreatininwert lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei 1,18 mg/dl. Bei der Digitalis-Gruppe wurde im Durchschnitt ein Kreatininwert von 1,20 mg/dl gemessen, in der Kontrollgruppe von 1,16 mg/dl. Bei allen Patienten lag eine Normokaliämie von im Mittel 4,28 mmol/L vor. In der Digitalisgruppe betrug der Mittelwert vom Kalium 4,22 mmol/l, in der Kontrollgruppe 4,34 mmol/l. Bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern lag der Natriummittelwert bei 139,75 mmol/l, bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die Digitalis eingenommen haben, bei 140,53 mmol/l, bei denen ohne Digitaliseinnahme bei 139,00 mmol/l. Im Gesamtpatientenkollektiv betrug der durchschnittliche Calciumwert 2,28 mmol/l, bei Digitalispatienten 2,27 mmol/l, in der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 2,29 mmol/l. Im EKG konnte bei insgesamt 43 Patienten ein Sinusrhythmus dokumentiert werden, davon erhielten 17 Patienten Digitalis und 26 Patienten waren in der Kontrollgruppe. Bei insgesamt 15 Patienten war bei Aufnahme Vorhofflimmern festzuhalten. Bei den Teilnehmern der Digitalisgruppe hatten 11 Patienten Vorhofflimmern, bei der Kontrollgruppe 4 Patienten. Ein Patient in der Digitalisgruppe wies eine slow-VT ohne Synkopen auf, ein weiterer hatte Vorhofflattern.

Tabelle 5: Patientencharakteristika (demographische Daten, klinische Daten, Elektrokardiogramm, relevante Herzinsuffizienzmedikation mit IA-Indikation) der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung am Herz-und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempen Kempen (2012-2019, Unterbrechung Mitte 2016-Mitte 2018). IA-Indikation= Evidenz durch Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien

Demographische Daten	
Alter alle Teilnehmer	72,77 Jahre (+ 17,23/-30,77 Jahre)
Alter Digitalisgruppe	71,83 Jahre (+ 17,17/-29,83 Jahre)
Alter Kontrollgruppe	73,68 Jahre (+ 16,32/-16,68 Jahre)
Geschlecht alle Teilnehmer männl. / weibl.	48/12
Geschlecht Digitalisgruppe männl. / weibl.	26/4
Geschlecht Kontrollgruppe männl. / weibl.	22/8
Klinische Daten	
NYHA Stadium III/IV Gesamt	50/10
NYHA Stadium III/IV Digitalisgruppe	26/4
NYHA Stadium III/IV Kontrollgruppe	24/6
Linksventrikuläre Auswurfleistung Gesamt	25,3% (-15,3/ +14,7%)
Linksventrikuläre Auswurfleistung Digitalisgruppe	26,1% (-15,1/+13,9%)
Linksventrikuläre Auswurfleistung Kontrollgruppe	24,5% (-12,0/10,5)
Ischämische Kardiomyopathie Gesamt	23
Dilatative Kardiomyopathie Gesamt	37
Ischämische Kardiomyopathie Kontrollgruppe	11
Dilatative Kardiomyopathie Kontrollgruppe	19
Ischämische Kardiomyopathie Digitalisgruppe	12
Dilatative Kardiomyopathie Digitalisgruppe	18
Labordaten	
CRP d1 Gesamt	1,04 mg/dl (+3,53/-1,03 mg/dl)
CRP d1 Digitalisgruppe	1,16 mg/dl (+ 3,41/-1,01 mg/dl)
CRP d1 Kontrollgruppe	0,92 mg/dl (+ 2,09/-0,82 mg/dl)
CRP d21 Gesamt	0,63 mg/dl (+3,81/-0,61 mg/dl)
CRP d21 Digitalisgruppe	0,54 mg/dl (+ 2,09/-0,52 mg/dl)
CRP d21 Kontrollgruppe	0,71 mg/dl (+ 4,03/-0,67 mg/dl)
Digitalisspiegel d1	0,28 µg/L (+ 1,78/-0,27 µg/L)
Digitalisspiegel d21	1,46 µg/L (+1,64/-1,16 µg/L)
Kreatinin Gesamt	1,18 mg/dl (+0,82/-0,67 mg/dl)
Kreatinin Digitalisgruppe	1,20 mg/dl (+0,80/-0,66 mg/dl)

Kreatinin Kontrollgruppe	1,16 mg/dl (+0,81/-0,65 mg/dl)
Natrium Gesamt	139,75 mmol/l (+6,25/-10,75 mmol/l)
Natrium Digitalisgruppe	140,53 mmol/l (+5,47/-8,53 mmol/l)
Natrium Kontrollgruppe	139,00 mmol/l (+6/-10 mmol/l)
Kalium Gesamt	4,28 mmol/l (+1,77/-2,08 mmol/l)
Kalium Digitalisgruppe	4,22 mmol/l (+ 0,98/-0,9 mmol/L)
Kalium Kontrollgruppe	4,34 mmol/l (+ 1,67/-1,17 mmol/l)
Calcium Gesamt	2,28 mmol/l (+0,22/-0,19 mmol/l)
Calcium Digitalisgruppe	2,27 mmol/l (+0,23/-0,18 mmol/l)
Calcium Kontrollgruppe	2,29 mmol/l (+ 0,18/-0,15 mmol/l)
EKG Grundrhythmus	
Sinusrhythmus Gesamt	43
Vorhofflimmern Gesamt	15
Slow VT Gesamt	1
Vorhofflattern Gesamt	1
Sinusrhythmus Digitalisgruppe	17
Sinusrhythmus Kontrollgruppe	26
Vorhofflimmern Digitalisgruppe	11
Vorhofflimmern Kontrollgruppe	4
Slow VT Digitalisgruppe	1
Slow VT Kontrollgruppe	0
Vorhofflattern Digitalisgruppe	1
Vorhofflattern Kontrollgruppe	0
Medikation IA Indikation	
Anzahl der Patienten	
Beta-Blocker Gesamt (d1/d21)	53 /57
Beta Blocker Digitalisgruppe (d1/d21)	27/27
Beta-Blocker Kontrollgruppe (d1/d21)	26/30
ACE-Hemmer Gesamt (d1/d21)	44/45
ACE-Hemmer Digitalisgruppe (d1/d21)	20/22
ACE-Hemmer Kontrollgruppe (d1/d21)	24/23
AT1-Anatagonisten Gesamt (d1/d21)	9/10
AT1-Antagonisten Digitalisgruppe (d1/d21)	5/5
AT1-Antagonisten Kontrollgruppe (d1/d21)	4/5
Aldosteronantagonist Gesamt (d1/d21)	36/46
Aldosteronantagonist Digitalisgruppe (d1/d21)	19/18
Aldosteronantagonist Kontrollgruppe (d1/d21)	17/28
Thrombozytenaggregationshemmer Gesamt (d1/d21)	35/36
Thrombozytenaggregationshemmung Digitalis (d1/d21)	15/17
Thrombozytenaggregationshemmung Kontrolle (d1/d21)	20/19

Therapeutische Antikoagulation Gesamt (d1/d21)	23/23
Therapeutische Antikoagulation Digitalis (d1/d21)	10/10
Therapeutische Antikoagulation Kontrolle (d1/d21)	13/13

Oben aufgeführt sind die Medikamente, die bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion eine IA Indikation haben. Dies betrifft β -Blocker, ACE-Hemmer/AT1 Antagonisten bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit im Stadium NYHA II-IV, Aldosteronantagonisten im Stadium NHYA III-IV und eine Thrombozytenaggregationshemmung oder therapeutische Antikoagulation bei Patientin mit Vorhofflimmern. Die weitere von den Teilnehmern/innen eingenommene Medikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz, die aber keine IA Indikation besitzt, ist im Anhang zu finden. Ebenso ist dort jegliche weitere eingenommene Medikation der Teilnehmer/innen aufgeführt.

Bei 53 Patienten bestand bei Studieneinschluss eine Medikation mit einem β -Blocker. An d21 bestand bei 57 Teilnehmern eine Medikation mit einem β -Blocker. In der Digitalisgruppe waren es an d1 und d21 je 27 Patienten. In der Kontrollgruppe nahmen an d1 26 Patienten einen β -Blocker ein, an d21 waren es 30 Patienten.

Insgesamt 44 Patienten nahmen an d1 ihrer Teilnahme einen ACE-Hemmer ein (20 Digitalis-/24Kontrollgruppe). An d21 bestand bei 45 Patienten eine ACE-Hemmer-Therapie (22 Patienten in der Digitalisgruppe/ 23 Patienten in der Kontrollgruppe). An d1 konnte bei 9 Patienten und an d21 konnte bei 10 Patienten eine AT-1-Antagonisten Einnahme verzeichnet werden. Von diesen 9 Patienten waren 5 Patienten in der Digitalisgruppe und 4 in der Kontrollgruppe. An d21 nahmen 5 Patienten der Digitalisgruppe und 5 Patienten der Kontrollgruppe einen AT1-Antagonisten ein.

Aldosteronantagonisten wurden an d1 bei insgesamt 36 Teilnehmern eingenommen. An d21 waren es 46 Patienten. An d1 waren es jeweils

19 Patienten in der Digitalisgruppe und 17 Patienten der Kontrollgruppe. An d21 waren es 1 Patient weniger in der Digitalisgruppe (18 Teilnehmer) und 11 Patienten mehr in der Kontrollgruppe (28 Teilnehmer).

Eine Thrombozytenaggregationshemmung bestand bei 35 Patienten an d1 und 26 Patienten an d21. An d1 nahmen 15 Patienten der Digitalisgruppe eine Thrombozytenaggregationshemmung ein, an d21 waren es 17 Patienten. In der Kontrollgruppe waren es an d1 20 Patienten und an d21 19 Patienten.

Bei 23 Teilnehmern bestand am Tag des Studieneinschlusses und an d21 eine therapeutische Antikoagulation. In der Digitalisgruppe waren es je 10 Patienten und in der Kontrollgruppe je 13 Patienten.

4. Diskussion

Die Bedeutung von CRP in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in den letzten 2 Jahrzehnten in vielen wissenschaftlichen Arbeiten diskutiert. Durch CANTOS, COLCOT sowie JUPITER erhärtete sich der Verdacht, dass CRP nicht nur ein kardiovaskulärer Risikomarker ist, sondern auch an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt ist. Die Tatsache, dass kardiale Glykoside *in vitro* eine hochpotente Inhibition der hepatozellulären CRP-Synthese bewirken [25] wurde in dieser Anwendungsbeobachtung *in vivo* untersucht. Frage war, ob in der Patienten-Gruppe, die eine Digitalismedikation eingenommen haben, geringere CRP-Spiegel zu finden sind, als in der Gruppe, die kein Digitalispräparat eingenommen haben. Diese Arbeit sollte dazu dienen, eine weitere Möglichkeit der medikamentösen CRP-Senkung aufzuzeigen und die Grundlage für größer angelegte Studien zu liefern.

In den Ergebnissen zeigt sich jeweils eine gruppeninterne Signifikanz bezogen auf den CRP-Abfall von d1 zu d21 sowie d3 zu d21. Dies ist als Resultat der verbesserten Herzinsuffizienztherapie bzw. -Symptomatik in beiden Gruppen zu werten. Im Gruppenvergleich zeigt sich eine grenzwertige Signifikanz im CRP-Abfall an d3 und d21 ($p=0,051$). Es liegt statistisch gesehen nahe, dass die grenzwertige Signifikanz im Gruppenvergleich d21-d3 durch die insgesamt geringe Patientenzahl zu erklären ist. Interessant wäre, ob die gleichen Ergebnisse bei einer Studie mit einem deutlich größer angelegten Patientenkollektiv zu einem statistisch hoch signifikanten Abfall der CRP-Werte im Gruppenvergleich führen würde. Des Weiteren liegt die Vermutung nahe, dass die aus organisatorischen Gründen im klinischen Alltag nicht komplett vollständige Erhebung der CRP-Werte an d3 bei allen Patienten die Ergebnisse beeinflusst.

In der Arbeit wurden die Patienten nicht randomisiert. Eine Digitalismedikation wurde nur dann verabreicht, wenn diese medizinisch indiziert war. Insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion haben häufiger Digitalispräparate

erhalten und wurden somit in die Digitalisgruppe eingeschlossen (12 Patienten vs. 4 Patienten in der Kontrollgruppe). In Studien mit ebenfalls geringen Patientenzahlen hat sich gezeigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern erhöhte CRP-Spiegel aufweisen [5]. Auch in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung liegt der Mittelwert der CRP-Werte in der Digitalisgruppe an d1 höher als in der Kontrollgruppe. Es wäre denkbar, dass dies auch an der erhöhten Anzahl von Patienten mit Vorhofflimmern liegt und dadurch der CRP-Abfall in der Digitalisgruppe höher ausfällt. Der Einfluss von VHF auf die Zielgröße CRP ist grenzwertig signifikant mit einem p-Wert von 0.052.

Die CRP-Synthese findet in der Leber statt. Der Leber-spezifische Transkriptionsfaktor NF- κ B reguliert die Cytokin-abhängige CRP-Synthese. Während einer Akute-Phase-Reaktion kommt es durch die Cytokine IL-6 und IL-1 β zu einer raschen Erhöhung der CRP-Synthese in der Leber. Die im Blut gemessenen CRP-Werte steigen vor allem im Rahmen bakterieller Entzündungen massiv an [25]. Wir gehen davon aus, dass eine Digitalis-induzierte CRP-Synthese-Hemmung erst mit Erreichen eines therapeutischen Digitalispegels eintritt. Dies würde erklären, warum es im Gruppenvergleich d21-d1 zu keinem signifikanten CRP-Abfall kommt, an d21-d3 aber eine grenzwertige Signifikanz erreicht wird. An d1 liegt noch kein therapeutischer Digitalispegel vor, da die Patienten hier erstmals Digitalis eingenommen haben. Zudem handelt es sich um transkriptionelle CRP-Synthese-Inhibition, sodass unmittelbar nach Eindosierung von Digitalis noch kein Effekt zu erwarten ist. Eine weitere Möglichkeit dafür, dass der Abfall von d1 zu d21 nicht signifikant ist, kann in der 19-stündigen Halbwertszeit [36] von CRP gesehen werden.

Aufgrund der JUPITER Studie [44] ergab sich ein Hinweis für eine klinische Relevanz der antiinflammatorischen Wirkung einer Statin-Therapie. Eine primäre Therapie mit Rosuvastatin konnte sogar bei Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduzieren [9, 11]. In der vorliegenden Arbeit war

die Häufigkeit der Statintherapie in beiden Gruppen gleich, auch die Anwendung von RAS-Hemmern, die ebenfalls einen antiinflammatorischen Effekt haben [40, 44]. Somit kann die gefundene CRP-Senkung nicht auf diese beiden Therapieregime zurückgeführt werden.

Vor dem Hintergrund von CANTOS erlangt diese Arbeit ggf. eine neue Bedeutung. Mit CANTOS wurde erstmalig gezeigt, dass eine Senkung von IL-6 durch den IL-1 β -spezifischen Antikörper Canakinumab zu einer Reduktion des hs-CRP führt. Dadurch kam es zu einer 15%igen relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Durch eine Therapie mit Canakinumab bleibt die LDL-Konzentration unbeeinträchtigt. Die Antikörpertherapie war bei Patienten mit deutlicher hsCRP-Senkung sogar mortalitätsverbessernd [46]. Die Nachbeobachtungszeit in der CANTOS-Studie ist deutlich länger als in unserer Anwendungsbeobachtung. Ein 1:1 Vergleich ist daher nicht möglich. Eine Therapie mit einem Antikörper ist allerdings oft nebenwirkungsreich (höhere Anzahl an fatalen Infektionen und Sepsis unter Canakinumab) und zudem teurer als andere Therapieoptionen.

In der CIRT Studie wurde Methotrexat (MTX) als antiinflammatorische Substanz eingesetzt, diese Studie zeigte jedoch keinen Einfluss auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [47].

Schon lange ist die antiinflammatorische Wirkung von Colchicin bekannt, der Einsatz beim akuten Gichtanfall unumstritten. In der LoDoCo-Studie [35] wurden Patienten mit stabiler KHK und etablierter Standardtherapie mit niedrig dosiertem Colchicin (0,5g/d) behandelt und 3 Jahre nachbeobachtet. In der Colchicin-Gruppe traten signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf (5,3% vs 16%). Im Rahmen der COLCOT-Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Colchicin das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die 30 Tage nach Myokardinfarkt mit 0,5 mg Colchicin täglich behandelt wurden, signifikant senkt (5,5% vs. 7,1%). Der Zeitraum der Nachbeobachtung im Rahmen des COLCOT-Trials betrug 22,6 Monate im Median [59].

Colchicin wirkt letztendlich antiinflammatorisch durch eine Hemmung der IL-6 Produktion. Die beiden Studien unterstützten die These der inflammatorischen Atherosklerose-Entstehung/-aufrechterhaltung. Ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Arbeit ist aufgrund des deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraums nicht möglich.

Bedenkt man die möglichen Nebenwirkungen und hohen Therapiekosten einer Canakinumab-Therapie sowie die häufige Unverträglichkeit von Colchicin, so bekommt eine Digitalis-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten einen neuen Aspekt, indem sie einen antiinflammatorischen Zusatznutzen zu haben scheint. Daraus müsste sich letztendlich auch eine Reduktion erneuter kardiovaskulärer Ereignisse ergeben.

Ein alternativer, effektiver Weg zur CRP-Eliminierung wurde durch die CRP-Apherese im Rahmen der CAMI-1 Studie gefunden [48]. Es kam zwar zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen, allerdings sind hierzu ein invasiver Apherese-Zugang, teure Maschinen, medizinisches Personal, Überwachungsmöglichkeit und Zeit des Patienten notwendig.

Durch diese Arbeit wurde nun gezeigt, dass es möglich ist, durch ein lange bekanntes Medikament, den Plasma-Spiegel von CRP zu senken. Digitalis ist ein altbekanntes und bewährtes Medikament. Die Wirkung sowie Nebenwirkungen sind bekannt. Schwierig ist bei der Digitalis-Therapie die bekannte geringe therapeutische Breite des Präparats. Durch die DIG-Studie hat das zwischenzeitlich nur noch selten eingesetzte Digitalis wieder an Ansehen in der Therapie gewonnen.

5. Zusammenfassung

Nachdem in den letzten Jahren die Entzündungshypothese in der Entstehung der Atherosklerose immer mehr an Bedeutung gewonnen und sich zuletzt die Senkung des C-reaktiven-Proteins (CRP)-Plasmaspiegels als Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse herauskristallisiert hat, stellt sich die Frage nach weiteren medikamentösen/therapeutischen Verfahren zur Senkung des CRP-Spiegels.

Grundlage für die Arbeit war die Feststellung, dass Digitalis-Präparate die CRP-Synthese *in vitro* hemmen. Die Anwendungsbeobachtung soll nun zur Klärung der Frage dienen, ob dieses Phänomen auch *in vivo* stattfindet.

Ziel der Arbeit war es zu eruieren, ob bei Patienten, die zusätzlich zur konventionellen Herzinsuffizienztherapie mit Digitalispräparaten behandelt werden, eine statistisch signifikant höhere Reduktion der CRP-Spiegel erfahren als Patienten, die nur eine konventionelle Herzinsuffizienztherapie erhalten.

Der gruppeninterne Abfall des CRP war in beiden Gruppen jeweils statistisch signifikant. Der Abfall des CRPs im Gruppenvergleich zeigte an Tag 21- Tag 3 eine grenzwertige statistische Signifikanz.

Durch diese Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Digitalismedikation wahrscheinlich eine weitere medikamentöse Möglichkeit darstellt, die CRP-Spiegel zu senken und somit einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose zu optimieren. Auf Grundlage dieser Arbeit sollten daher weiterführende größere randomisierte Multicenterstudien erfolgen, um den Effekt der Digitalistherapie genauer zu untersuchen. In einem weiteren Schritt sollten Studien eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ausfindig machen, um die genaue Dosierung festzulegen, welche für eine optimale Senkung des CRP-Spiegels notwendig wäre. Diese Frage bleibt durch die vorliegende Arbeit unbeantwortet.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Adams K, Ghali J, Petterson HJ, Stough W: A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail* 16: 483-93 (2014)
- [2] Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I: Transactivation of C-reactive Protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP β) and rel p50. *J of Immunology* 166: 2378-2384 (2001)
- [3] Albernethy T, Avery O: The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 73: 173-182 (1941)
- [4] Antischkow N: Die pathologischen Veränderungen innerer Organe bei experimenteller Cholesterinverfettung. *Dtsch Med Wochenschr*: 741-743 (1913)
- [5] Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hanson C, Houghtailing PL, Rautaharju P, Tracy PR, van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK: Inflammation as a Risk Factor for atrial fibrillation. *Circulation* 108: 3006-3010 (2003)
- [6] Barrett T, Hennan J, Mars R, Lucchesi B: C-reactive protein associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. *J pharmacol Exp Ther*. 303: 1007-1013 (2002)
- [7] Bharadwaj D, Stein M, Volzer M, Mold C, Du Clos T: The major receptor for the C-reactive Protein on leukocytes is Fcy receptor II. *J Exp Med*. 190: 585-590 (1999)
- [8] Black S, Kushner I, Samols D: C reactive protein. *J Biol Chem*. 279: 48487–48490 (2004)

- [9] Bu D, Tarrio M, Garbie N, Zhang Y, Yamazaki H, Stavrakis G, Maganto-Garcia E, Pepper-Cunningham Z, Jarolim P, Aikawa M, García-Cardeña G, Lichtman AH: Statin-induced Krüppel-like factor 2 expression in human mouse T cells reduces inflammatory and pathogenic responses. *J Clin Invest.* 120: 1961-70 (2010)
- [10] Chang M, Binder C, Torzewski M, Witztum J: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13043-8 (1999)
- [11] Davignon, J: beneficial cardiovascular pleiotropic effect of statins. *Circulation*, 109: III 39-43 (2004)
- [12] Du Clos T: Pentraxins: Structure, Function, and Role in Inflammation. *ISRN Inflammation*, 22 (2013)
- [13] Eisner D, Smith T: The Na-K pump and its effectors in cardiac muscle. *The Heart and Cardiovascular System*: 863–902 (1991)
- [14] El-Mawla AM: Cardiac Glykosides from shoot culture of *Cryptostegia grandiflora*. *Pharmacognosy Res* 2:15–18 (2010)
- [15] Ferguson D, Berg W, Sanders J, Roach P, Kempf J., Kienzle M: Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 80: 65–77 (1989)
- [16] Gabay C, Kushner I: Acute Phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*340: 448-454 (1999)
- [17] Gang T, Hammond D, Singh S, Ferguson D, Mishra V, Agrawal A: The Phosphocholin-binding pocket n CRP is necessary for initial protection of mice against pneumococcal infection. *J Biol Chem.* 287: 43116-25 (2012)
- [18] Griselli M, Herbert J, Hutchinson W, Taylor K, Sohail M, Krausz, T, Pepys M: C-Reactive Protein and Complement Are Important Mediators

of Tissue Damage in Acute Myocardial Infarction. *J Exp Med.* 190: 1733–1740 (1999)

[19] Hansson G: Inflammation atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 352: 1685-95 (2005)

[20] Hauptmann P, Kelly RA: Digitalis. *Circulation* 99: 1265-70 (1999)

[21] Hurlimann J, Thorecke G, Hochwald G: The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med.* 123: 365-378 (1966)

[22] Kaplan M, Volanakis J: Interaction of C-reactive Protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction a C reactive Protein with pneumococcal C polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol.* 112: 2135-2147 (1974)

[23] Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis, 26.Auflage, S.139-143 (2017)

[24] Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis, 20.Auflage, S.140 (2011)

[25] Kolkhof P, Geerts A, Schäfer S, & Torzewski J: Cardiac glykosides potently inhibit C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Com.* 394: 233-23 (2010)

[26] Lagrand W, Niessen H, Wolbink G.-J, Jaspars L, Visser C, Verheugt F: C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 95: 97-103 (1997)

[27] <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6> (07.03.2020)

[28] <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-2>(07.03.2020)

- [29] Lin C, Yang C, Phua D, Denh J, Lu L: An outbreak of foxglove leaf poisoning. *J Chin Med Assoc.* 73: 97–100 (2010)
- [30] Lobo S, Lobo F, Lopes-Ferreira F, Soliman H, Mélot C, Vincent J: C reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 123: 2043-2049 (2003)
- [31] Lu J, Marnell L, Marjon K, Mold C, Du Clos T, Sun P: Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins. *Nature* 456: 989–992 (2008)
- [32] Maffé S, Cucchi L, Zenone F, Bertoncetti C, Beldì F, Colombo M, Bielli M, Paino AM, Parravicini U, Paffoni P, Dellavesa P, Perucca A, Pardo NF, Signorotti F, Didino C, Zanetta M: Digitalis must be banished from the table: a rare case of acute accidental Digitalis intoxication of a whole family. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)* 10: 727-32 (2009)
- [33] Marcus G, Whooley M, Glidden D, Pawlikowska L, Zaroff J, Olgin J: Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 155: 303-9 (2008)
- [34] Mc Murrey JJV, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K., Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A: ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal.* 33: 1787-1847 (2012)
- [35] Nidorf S, Eikelboom J, Budgeon C, Thomspn P: Low-Dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 61: 404-10 (2013)
- [36] Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111: 1805–1812 (2003)
- [37] Perry GG, Brown E., Thornton R, Shiva T, Hubbard J, Reddy KR, Doherty III JE, Cardello FP, Fast A, Radford MJ, Folger JS, Bhaskar G,

Zoble RG, Sridharan V, Sridharan MR, Loungani RR, Gheorghide M, Hsieh A, Tommaso C, Mansuri M, Guess MA, Akhtar S, Wagner S, Hagan K, McIntyre KM, Ruble P, Moten M, Riley A, Pierpont G, Anand I, Patel G, Puram BS, Eladasari BR, Karnegis J, Gillie E, Crawford MH, Graettinger WF, Shah A, Sacco J, Chaudhry MA, Dolen D, El-Sherif N, Bekheit-Saad S, Campos EE, Greene JG, Khanijo V, Kumar U, Mallis GI, Mookherjee S, Dibner-Dunlap M, Gupta SC, Danisa K, Thadani U, Tan A, Rajachar M, Amidi M, O'Reilly, Hassapoyannes CA, Davies ML, Kumar VA, Okerson D, Ramanathan KB, Putatunda B, Gollapudi A, Montero A, Mohanty PK, Jarmukli N, Lui C, Thagirisa S, Lee RW, Glatter TR, Bodine K, Roberts D, Bertoglio M, Dennish GW, Sarma RJ, Gregoratos G, Rausch DC, Pitt WA, Kennelly BM, Fahrenholtz D, Gordon R, Horwitz L, Rothbart R, Nutting P, Lutz L, Copen DL, Rashkow A, Babb J, Van Voorhees L, Silverman A, Stillabower ME, Miller AB, Nguyen-Pho HT, Safford RE, Fishman S, Neiman JC, Stein M, Dominguez JC, Abernathy GT, Nair PH, Goodman LS, Cook TH, Wickemeyer WJ, Berkson DM, Mathew J, Richman HG, Lubell DL, Lang R, Zajac EJ, Rosenstein R, Silver MA, Shanes JG, Kelly KJ, Pequignot MH, Campbell R, Kirlin PC, Ziperman DB, Denny DM, Gamble L, Weiss M, Kaimal PK, Dhurandhar RW, Ventura H, Godley ML, Pu C, Schick, Jr. EC, Barbour DJ, Salmon D, Goldstein M, Efron MB, Fleg JL, Baughman KL, Weiss R, Ericson K, Sturrock WA, Heinsimer J, Timmis GC, Smith S, Shrestha DD, Duvernoy WFC, Hickner J, Lewis BK, O'Brien TK, Sarows SA, Willens HJ, Mast DJ, Johnson TH, Rodeheffer RJ, Seifert M, Swenson L, Denes P, Gudapati R, Charles FR, Rich MW, Beckham V, Hamilton WP, Abele PB, Harper DM, RL O'Kelly, Forker AD, Kahl FR, Garrou, Sr. BW, Klang TE, Popio K, Mohiuddin S, Pollak, Jr. EM, Chiaramida A, Gregory JJ, Papa LA, Abrams J, Ung S, Jutila CK, Croke RP, Chiaramida S, Lucariello R, Rim DA, Goldberger MH, Kohn RM, Graham S, Philbin EF, Sheesley K, Nafziger A, Macina G, Hsueh JT, Zoneraich S, Binder A, Weinstein C, Morrison J, Cameron A, Vanderbush E, Brown J, Pande PN, Lader E, Kay R, Bloomfield D, Costantino T, Heiselman DE, Radwany S, Smith MR, Hobbs RE, Fraker Jr. TD, Frerking TR, De Leon AC, Jr., Christie LG, Jr., Toren M, Grover J, McBarron FD, Harris DE,

McLean RW, Morris L, Zatuchni J, Boehmer JP, Clemson BS, Lipshutz H, Small RS, Ufret R, Lugo-Rodriguez JW, Khan AH, Yousefian M, Friesinger GC, Ely D, Farmer JA, Young JB, Payne RM, Fowles RE, Lee AB, Shalev Y, Al-Bitar I, Schroeder GS, Radant L, Hankey TL, Rezkalla S, Groden DL, Teo KK, Humen DP, Wong D, Greenwood PV, Talibi T, Hui W, Klinke WP, Senaratne MPJ, Goeres M, Hughes DF, Sayeed MAR, Roth DL, Belenkie I, Manyari DE, Borgersen K, Read L, Kinloch D, Reid R, Barber NC, Horner BA, Kenefick G, Kuritzky RA, Imrie JR, Wagner KR, Rabkin SW, Mizgala HF, Tarry L, Dodek A, Kornder JM, Ashton T, Barr D, Dufton J, Sweeny R, Morris A, Bessoudo R, Marr D, Milton JR, Thompson B, Robinson V, Sussex BA, Tobin M, McMahon DP, Folkins D, Crowell R, Lalonde LD, Koilpillai C, Hatheway RJ, O'Reilly MG, Machel T, Hack I, Stewart JW, Tanser PH, Sullivan B, Hagar S, Quinn B, Davies RA, Baird MG, Williams WL, Le May M, Higginson L, Turek M, Sochowski RA, Weeks A, Jacobs MH, Baigrie R, DeVilla MA, Vertes G, Bozek B, Goode JE, Ricci AJ, Swan J, Fell DA, Levinoff-Roth SN, Arnold JMO, Patrick L, Southern, RF, Rinne C, Brisbin D, DeYoung JP, Baitz T, Vizek S, Minkowitz J, Letarte P, Chan YK, Kwok KK, Nawaz S, Ganjavi F, Yao L, Misterski J, Raco DL, Hess AR, Kuruvilla G, Silverberg L, Borts D, Fulop JC, Weingert ME, Carter RP, Sahay BM, Hickey JE, Lalonde G, Gosselin G, Bourassa MG, Goulet C, Joyal M, Methe M, Honos G, Fitchett D, Serpa A, Sestier F, Roberge G, Latour Y, Rondeau C, Gossard D, Lenis JHF, Brossoit R, Simard L, Delage F, Auger P, Saulnier D, P Talbot, Beaudoin J, Campeau J, Pruneau G, Tamilya M, Boutros G, Comeau B, Starra R, St.-Hilaire R, Veilleux J, Mercier M, Poulin JF, MacLellan K, Lepage S, Rouleau JL, Bruinsma N, Levesque C, De Larochelliere R, LeBlanc M, Kouz S, Kiwan GS, Laforest M, Brooks J, Bouchard G, Gervais PB, Brophy J, Gagnon J, Habib N, Basu AK, Lutterodt AT, Khouri M: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336: 525-33. (1997)

[38] Prasad K: C-reactive (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc. Drug Rev* 24: 33-50 (2006)

- [39] Raggi P, Genest J, Giles J, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M: Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 276: 98-108 (2018)
- [40] Ranjibar R, Shafiee M, Hesari A, Ferns G, Ghasemi F, Avan A: The potential therapeutic use of renin-angiotensin inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *J Cell Physiol.* 234: 2277-95 (2019)
- [41] Reynolds G, Vance R: C-reactive Protein immunohistochemical localisation in normal and atherosclerotic human aortas. *Archives of pathology and laboratory medicine* 111: 265-269 (1987)
- [42] Ridker P, Rushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C: Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 336: 973-9 (1997)
- [43] Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N: C-reactive protein another marker of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med.* 342: 836-43 (2000)
- [44] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N.Engl J Med.* 395: 2195-2207 (2008)
- [45] Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, Thuren T: Effects of interleukin-1beta inhibition with Canakinumab on hemoglobin, A1c, Lipids, C-reactive Protein, Interleukin-t and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo controlled trial. *Circulation.* 126: 2739-48 (2012)
- [46] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ: Antiinflammatory

Therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Eng J Med.* 377: 1119-1131 (2017)

[47] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ: low dose Metothrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 380: 752-62 (2019)

[48] Ries W, Heigl F, Garlichs C, Sheriff A, Torzewski J: Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. *Ther Apher Dial.* 23:570-574 (2019)

[49] Rogue A, Anthérieu S, Vluggens A, Umbdenstock T, Claude N, de la Moureyre-Spire C, Weaver RJ, Guillouzo A: PPAR agonists reduce steatosis in oleic acid-overloaded HepaRG cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 276: 73-81 (2014)

[50] Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340: 115-26 (1999)

[51] Roux KH, Kilpatrick JM, Volanakis JE, Kearney JF: Localisation of the phosphocholine binding sites on CRP by immunoelectron microscopy. *J Immunol.* 131: 2411-2415 (1983)

[52] Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E: Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 115: 1527-1536 (2017)

[53] Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE, Pepys MB, Bloomer AC, Greenhough TJ: Three-dimensional structure of human C-reactive Protein. *Nat Struct Biol.* 3: 346-354 (1996)

- [54] Singh PP, Voleti B, Agrawal A: A novel RBP-Jkappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promotor. *J Immunol.* 178: 7302-09 (2007)
- [55] Stein MP, Edberg JC, Kimberly RP, Mangan EK, Bharadwaj D, Mold C, Du Clos TW: C-reactive protein binding to FcγRIIa on human monocytes. *J Clin Invest.* 105: 369–376 (2000)
- [56] Stein MP, Mold C, Du Clos, TW: C-reactive protein binding to murine leucocytes requires Fcγ receptors. *J Immunol.* 164: 1514-1520 (2000)
- [57] Steinberg D: Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res.* 47: 1339-51 (2006)
- [58] Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE: C-reactive protein: structural biology gene expression and host defense function. *Immunol Res.* 16: 127-136 (1997)
- [59] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F: Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 381: 2497-2505 (2019)
- [60] Taskinen S, Hyvönen M, Kovanen P, Meri S, Pentikäinen M: C-reactive protein binds to the 3β-OH group of cholesterol in LDL particles. *Biochem Biophys Res Com.* 329: 1208-1216 (2005)
- [61] Thompson D, Pepsy M, Wood S: The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 7:169-77(1999)
- [62] Tillett W, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 52: 561-571

- [63] Toniatti C, Arcone R, Majello B, Granter U, Arpaia G, Ciliberto G: Regulation of the human C-reactive protein gene, a major marker of inflammation and cancer. *Molecular Biology and Medicine* 7:199-212 (1990)
- [64] Torzewski J, Torzewski M, Bowyer D, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18: 1386-92 (1998)
- [65] Torzewski J, Graf M, Weber K, Zaczekiewicz M, Leier M, Fröhlich M, Zimmermann O: Inhibiting C-Reactive Protein Synthesis by Cardiac Glycosides in Humans. *The Open Conference Proceedings Journal* 7: 7-11 (2016)
- [66] Torzewski M, Rist C, Mortensen R, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 2094-2099 (2000)
- [67] Virchow, R: *Die Zellulärpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* 1. Auflage, Hirschwald, Berlin (1858)
- [68] Volanakis J: Human C-reactive Protein: Expression structure and function. *Mol Immunol.* 38: 189-97 (2001)
- [69] Warren B: Digitalis purpurea. *Am J Cardiol* 95(4):544 (2005)
- [70] Windhaus A: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinstern. *Zeitschrift für Physiologische Chemie* 174-76 (1920)
- [71] Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. In: *Willius*

FA, Keys TE, eds. *Classics of Cardiology*. New York, NY: Dover Publications Inc; 1941; 1:231–252.

[72] Yasojima K, Schwab C, McGeer E, McGeer P: Generation of C-reactive Protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 158: 1039-1051 (2000)

[73] Young D, Kushner I, Samols D: Binding of C7EBP beta to the C-reactive protein promoter in Hep 3 B cells is associated with transcription of CRP mRNA. *J Immunol*. 181: 2420-2427 (2008)

[74] Zhang G, Sun M, Samols D, Kushner I: STAT 3 participate in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin 6. *J Biol Chem*. 271: 9503-9509 (1996)

[75] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D: Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 351: h4451 (2015)

[76] Zimmermann O, Li K, Zaczek M, Graf M, Torzewski J: C-reactive Protein in Human Atherogenesis: facts and figures. *Mediators of inflammation* 2014: 561428 (2014)

[77] Zwaka T, Hombach V, Torzewski J: C-reactive Protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis *Circulation* 103: 1194-1197 (2001)

Anhang

Tabelle 6: Herzinsuffizienzmedikation (nicht IA-Indikation) der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung am Herz-und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton:

Medikation (nicht IA Indikation)	Anzahl der Patienten
Calciumantagonisten Gesamt (d1/d21)	6/4
Calciumantagonisten Digitalisgruppe (d1/d21)	3/1
Calciumantagonisten Kontrollgruppe (d1/d21)	3/3
Stickstoffmonoxid Donatoren Gesamt (d1/d21)	1/2
Stickstoffmonoxid Donatoren Digitalis (d1/d21)	1/2
Stickstoffmonoxid Donatoren Kontrolle (d1/d21)	0/0
Alpha-1-Antagonist Gesamt (d1/d21)	1/1
Alpha-1-Antagonist Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
Alpha-1-Antagonist Kontrollgruppe (d1/d21)	1/1
Schleifendiuretikum Gesamt (d1/d21)	44/53
Schleifendiuretikum Digitalisgruppe (d1/d21)	19/23
Schleifendiuretikum Kontrollgruppe (d1/d21)	25/30
Thiaziddiuretikum Gesamt (d1/d21)	14/15
Thiaziddiuretikum Digitalisgruppe (d1/d21)	6/7
Thiaziddiuretikum Kontrollgruppe (d1/d21)	8/8
If-Kanalblocker Gesamt (d1/d21)	1/2
If-Kanalblocker Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
If-Kanalblocker Kontrollgruppe (d1/d21)	1/2
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Gesamt (d1/d21)	1/1
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Digitalisgruppe (d1/d21)	1/1
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0
Prophylaktische Antikoagulation Gesamt (d1/d21)	5/0
Prophylaktische Antikoagulation Digitalis (d1/d21)	0/0
Prophylaktische Antikoagulation Kontrolle (d1/d21)	5/0
CSE-Hemmer Gesamt (d1/d21)	34/36
CSE-Hemmer Digitalisgruppe (d1/d21)	17/16

CSE-Hemmer Kontrollgruppe (d1/d21)	17/20
Azetidinone Gesamt (d1/d21)	1/1
Azetidinone Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
Azetidinone Kontrollgruppe (d1/d21)	1/1
Antiarrhythmika Gesamt (d1/d21)	3/5
Antiarrhythmika Digitalisgruppe (d1/d21)	2/3
Antiarrhythmika Kontrollgruppe (d1/d21)	1/2
Natrium/Calcium Kanalblocker Gesamt (d1/d21)	0/1
Natrium/Calcium Kanalblocker Digitalis (d1/d21)	0/0
Natrium/Calcium Kanalblocker Kontrolle (d1/d21)	0/1
Digitalis Gesamt (d1/d21)	30/30
Digitalispräp. Digitalisgruppe	30/30
Digitalispräp. Kontrollgruppe	0/0

Tabelle 7: weitere Medikation der Teilnehmer der Anwendungsbeobachtung am Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu-Kempton:

Medikation	Anzahl der Patienten
Urikostatika Gesamt (d1/d21)	12/12
Urikostatika Digitalisgruppe (d1/d21)	5/6
Urikostatika Kontrollgruppe (d1/d21)	7/6
Protonenpumpenhemmer Gesamt (d1/d21)	19/20
Protonenpumpenhemmer Digitalisgruppe (d1/d21)	12/10
Protonenpumpenhemmer Kontrollgruppe(d1/d21)	7/10
Schilddrüsenhormone Gesamt (d1/d21)	7/9
Schilddrüsenhormone Digitalisgruppe (d1/d21)	5/5
Schilddrüsenhormone Kontrollgruppe (d1/d21)	2/4
Thyreostatikum Gesamt (d1/d21)	2/3
Thyreostatikum Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
Thyreostatikum Kontrollgruppe (d1/d21)	2/3
Beta-2-Sympatomimetika Gesamt (d1/d21)	3/4
Beta-2-Sympatomimetika Digitalisgruppe (d1/d21)	1/2
Beta-2-Sympatomimetika Kontrollgruppe (d1/d21)	2/2
Anticholinergika Gesamt (d1/d21)	2/2
Anticholinergika Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
Anticholinergika Kontrollgruppe (d1/d21)	2/2
Inhalative Glukokortikoide Gesamt (d1/d21)	3/2
Inhalative Glukokortikoide Digitalisgruppe (d1/d21)	1/2
Inhalative Glukokortikoide Kontrollgruppe (d1/d21)	2/0
Elektrolyte Gesamt (d1/d21)	4/7
Elektrolyte Digitalisgruppe (d1/d21)	1/5
Elektrolyte Kontrollgruppe (d1/d21)	3/2
Insulin Gesamt (d1/d21)	4/5
Insulin Digitalisgruppe (d1/d21)	0/1
Insulin Kontrollgruppe (d1/d21)	4/4
Biguanide Gesamt (d1/d21)	5/7
Biguanide Digitalisgruppe (d1/d21)	1/1
Biguanide Kontrollgruppe (d1/d21)	4/6
Gliptine Gesamt (d1/d21)	4/4
Gliptine Digitalisgruppe (d1/d21)	2/2
Gliptine Kontrollgruppe (d1/d21)	2/2
Glinide Gesamt (d1/d21)	1/1
Glinide Digitalisgruppe (d1/d21)	1/1
Glinide Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0
Sulfonylharnstoffe Gesamt (d1/d21)	1/0
Sulfonylharnstoff Digitalisgruppe (d1/d21)	0/0
Sulfonylharnstoffe Kontrollgruppe (d1/d21)	1/0
Trizyklische Antidepressiva Gesamt (d1/d21)	3/3

Trizyklische Antidepressiva Digitalisgruppe (d1/d21)	2/2
Trizyklische Antidepressiva Kontrollgruppe (d1/d21)	1/1
SSRIs Gesamt (d1/d21)	3/3
SSRIs Digitalisgruppe (d1/d21)	3/3
SSRIs Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0
Antipsychotika Gesamt	1/1
Antipsychotika Digitalisgruppe	1/1
Antipsychotika Kontrollgruppe	0/0
Minirin Gesamt (d1/d21)	0/1
Minirin Digitalisgruppe (d1/d21)	0/1
Minirin Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0
Alpha-Rezeptorblocker Gesamt (d1/d21)	2/4
Alpha-Rezeptorblocker Digitalisgruppe (d1/d21)	2/4
Alpha-Rezeptorblocker Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0
Antiepileptika Gesamt	1/1
Antiepileptika Digitalisgruppe	1/1
Antiepileptika Kontrollgruppe	0/0
Keine Medikation Gesamt (d1/d21)	2/0
Keine Medikation Digitalisgruppe (d1/d21)	2/0
Keine Medikation Kontrollgruppe (d1/d21)	0/0

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.