

# Biomarker der Inflammation – Einsatz im klinischen Alltag?

F. Pistrosch<sup>1,2</sup>, M. Hanefeld<sup>1</sup>

Die Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen basiert grundsätzlich auf einer entzündlichen Reaktion in der Gefäßwand – hervorgerufen durch aus dem Blutstrom eingewanderte Entzündungszellen und Immunzellen – in Verbindung mit der Akkumulation lipidhaltiger Zellen unterhalb des Endothels [1]. Die wichtigsten Erkenntnisse über den stadienhaften Verlauf der Arteriosklerose von der endothelialen Dysfunktion bis zum rupturierenden Atherom verdanken wir dabei der Arbeitsgruppe um den Pathologen Russel Ross [2]. Abgeleitet von diesen Erkenntnissen begann die Suche nach Biomarkern, die einen frühzeitigen Hinweis auf die Entstehung der Arteriosklerose geben, bevor letztlich ein Gefäßverschluss eintritt. So gerieten auch Biomarker der Inflammation in den Fokus der Forschung. Ob diese Marker im klinischen Alltag sinnvoll eingesetzt werden können, ist nach wie vor umstritten. Ganz allgemein wird ein Biomarker gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt definiert: „a biomarker is any substance, structure or process that can be measured in the body or its products and influence or predict the incidence of outcome or disease“ [3]. Basierend auf dieser Definition wurden verschiedene Anforderungen abgeleitet, die ein im klinischen Alltag einsetzbarer Biomarker erfüllen sollte (Tab. 1). Existieren

## Abkürzungsverzeichnis

CANTOS	Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial
CRP	C-reaktives Protein
CV	coefficient of variation
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
JUPITER	Justification for the Use of Statin in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LDL-Cholesteroll	low density lipoprotein –Cholesterol
MACE	major adverse cardiovascular event
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

überhaupt Biomarker der Inflammation, die diesen Anforderungen gerecht werden?

## Arteriosklerotische Plaque und Zytokinfreisetzung

Zunächst einmal ist festzustellen, dass inzwischen weitgehende Kenntnisse über den pathophysiologischen Prozess der Inflammation in der Gefäßwand existieren. Zytokine – oft auch als Interleukine (IL) bezeichnet – dienen dabei der Übermittlung von pro- und anti-inflammatorischen Signalen zwischen den beteiligten Entzündungszellen und regulieren somit die inflamma-

torische Reaktion. Nahezu alle Zellen, die sich in atherosklerotischen Plaques befinden, können sowohl entsprechende Zytokine freisetzen, als auch selbst darauf reagieren [4]. Zytokine wurden nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung bezeichnet, inzwischen sind mehr als 30 Vertreter bekannt [5]. Ein wesentliches pro-inflammatorisches Zytokin in arteriosklerotischen Plaques ist IL-1 $\beta$ . Es wird von Monozyten und Makrophagen in den Interzellulärraum freigesetzt [6]. Zuvor erfolgt eine Umwandlung der Vorstufe pro-IL-1 $\beta$  in die aktive Form durch Caspase-1, welche wiederum durch eine als „Inflammasom“ bezeich-

Tab. 1: Anforderungen an einen Biomarker im klinischen Alltag (modifiziert nach [21])

<b>Nachweis</b>	Existiert eine validierte Testmethode nach gültigen Qualitätsstandards?
<b>Prospektive Validierung</b>	Wie gut sagt der Biomarker zukünftige Ereignisse voraus?
<b>Zusatznutzen</b>	Hat der neue Biomarker gegenüber etablierten Risikomarkern einen zusätzlichen prädiktiven Wert?
<b>Klinische Anwendung</b>	Ist die Risikovorhersage durch den neuen Biomarker ausreichend, um bisherige Therapieformen zu beeinflussen?
<b>Klinischer Erfolg</b>	Erhöht die Anwendung des Biomarkers den Therapieerfolg, insbesondere in prospektiven randomisierten Studien
<b>Kosten-Nutzen-Analyse</b>	Verbessert der Einsatz des Biomarkers das klinische Ergebnis so stark, dass die mit seinem Einsatz verbundenen Zusatzkosten gerechtfertigt sind?

<sup>1</sup> Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, Dresden

<sup>2</sup> Delta Dialyse MVZ GmbH, Nephrologisches Zentrum Hoyerswerda

nete intrazelluläre Struktur aktiviert wird [7]. Interleukin-1 $\beta$  stimuliert die Bildung von IL-6, einem weiteren zentralen pro-inflammatorischen Zytokin, welches ebenfalls von Makrophagen und Monozyten aber auch von Endothelzellen und Fibroblasten freigesetzt wird (Abb.1).

Sowohl IL-1 $\beta$  als auch IL-6 können neben lokalen auch systemische Wirkungen entfalten. Sie inhibieren die endothelvermittelte Vasodilatation, wirken prokoagulatorisch und prothrombotisch. Darüber hinaus stimuliert IL-6 auch die Synthese und Freisetzung von C-reaktivem Protein (CRP) und vermittelt den Übergang von der angeborenen zur erworbenen Immunität innerhalb des Entzündungsprozesses [8]. C-reaktives Protein, ein klassisches Akutphaseprotein, wirkt als Opsonin und aktiviert das Komplementsystem. Allerdings zeigt es im Gegensatz zu IL-1 $\beta$  und IL-6 keine spezifische Inflammation in arteriosklerotischen Plaques. Aus pathophysiologischer Sicht stellen diese Zytokine prinzipiell geeignete Biomarker dar, um den inflammatorischen Prozess der Arteriosklerose zu erfassen.

Mittels laborchemischer Methoden unter Verwendung eines hochsensitiven Assay lassen sich die im Blut zirkulierenden Anteile dieser Biomarker mit hinreichender Genauigkeit bestimmen (Inter-Assay Variationskoeffizient [CV] 6 bis 10 Prozent, Intra-Assay CV 5 bis 8 Prozent). Allerdings betragen die Konzentrationen von IL-6 und IL-1 $\beta$  im Serum von Patienten mit metabolischem Syndrom nur etwa 1/1000 der Konzentration von CRP [9]. Darüber hinaus korreliert die IL-1 $\beta$  Serumkonzentration nicht sehr gut mit dem Ausmaß der Arteriosklerose [6]. In prospektiven Studien wies IL-1 $\beta$  folgerichtig nur einen geringen prädiktiven Wert auf [5]. Somit stellt dieses zentrale

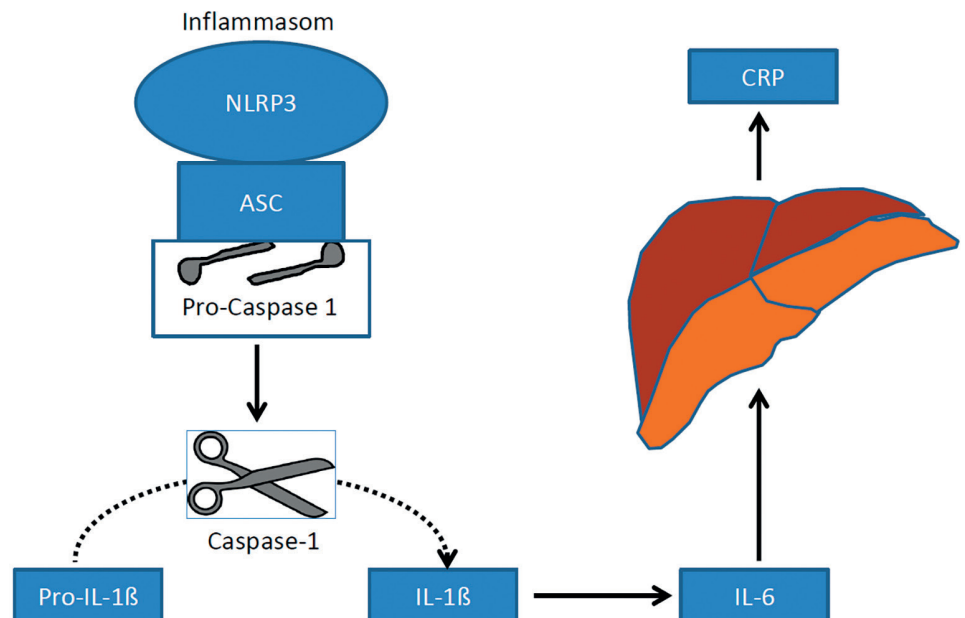


Abb. 1: NLRP3 Inflammasom und nachgeschaltete Zytokine. NLRP3 (NACHT LRR and PYD domains-containing protein 3); ASC (apoptosis-associated spec-like protein containing a carboxy-terminal containing a caspase recruiting domain); IL (Interleukin); CRP (C-reactives Protein)

Zytokin in der Pathogenese der Arteriosklerose keinen geeigneten inflammatorischen Biomarker im klinischen Alltag dar.

Im Gegensatz dazu konnte in verschiedenen prospektiven Studien die Prognose hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse unter Einbeziehung von CRP und IL-6 zusätzlich zu den etablierten Risikomarkern signifikant verbessert werden [8, 10, 11]. Einschränkung ist bezüglich CRP zu erwähnen, dass zum Ausschluss akuter Infektionen als Ursache einer erhöhten CRP Konzentration in den meisten Studien nur Patienten mit einer sogenannten „low grade inflammation“ (CRP > 2 mg/l und < 10 mg/l) betrachtet wurden. Unter diesen Bedingungen zeigt sich eine gute, dem LDL-Cholesterol entsprechende Reproduzierbarkeit der individuellen CRP Konzentration im Zeitverlauf [12]. Überdies konnte für IL-6, ähnlich wie für LDL-Cholesterol, in Mendel-Randomisierung-Studien ein quasi kausaler Zusammenhang zwischen spezifisch die IL-6 Konzentration beeinflussenden Genpolymorphismen und

dem Risiko für arteriosklerotische Ereignisse nachgewiesen werden [13]. Vergleichbare Studien ergaben bezüglich CRP ein neutrales Ergebnis, was eher gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen CRP und Atherogenese spricht, stattdessen aber die Rolle von CRP als reinen Risikomarker unterstreicht. Zusammengefasst existieren also Daten, die eine prospektive Validierung und einen Zusatznutzen für CRP und IL-6 belegen.

### Inflammatorische Biomarker als Surrogatparameter in klinischen Studien

Gibt es Beispiele für eine erfolgreiche klinische Anwendung dieser Biomarker? Die Emerging Risk Factors Collaboration errechnete eine Reduktion der kardiovaskulären 10-Jahres-Ereignisrate um 0,3 Prozent, wenn für die Entscheidung zur primärpräventiven Statintherapie zusätzlich der CRP Wert hinzugezogen wird [10]. Praktisch bewiesen wurde dieses Konzept bereits in JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [14]. Gesunde

Personen mit einem LDL-Cholesterol < 3,4 mmol/l und einem CRP > 2 mg/l erhielten täglich entweder 20 mg Rosuvastatin oder Placebo über einen mittleren Zeitraum von 1,9 Jahren. Die Studie wurde wegen der Überlegenheit von Rosuvastatin hinsichtlich des primären Endpunktes (4-Punkt MACE, hazard ratio 0,56; 95 Prozent-Konfidenzintervall (CI), 0,46 – 0,69;  $P < 0.00001$ ) vorzeitig beendet. Rosuvastatin reduzierte die LDL-Cholesterol Konzentration um 50 Prozent und die CRP Konzentration um 37 Prozent. Legt man den bekannten statistischen Zusammenhang zugrunde, demzufolge eine Statintherapie-induzierte LDL-Cholesterol Senkung um 1 mmol/l das kardiovaskuläre Risiko um 20 Prozent reduziert, errechnet sich aus den JUPITER-Daten eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um lediglich 25 Prozent. Kann die darüber hinausgehende Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate (um insgesamt 44 Prozent) tatsächlich der Reduktion der Inflammation zugeschrieben werden? Dies scheint der Fall, zumindest bei Einsatz bestimmter antiinflammatorisch wirkender Substanzen. In CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) wurde ein selektiv gegen IL-1 $\beta$  gerichteter monoklonaler Antikörper in der Sekundärprävention bei Patienten nach Myokardinfarkt mit erhöhtem CRP eingesetzt [15]. Neben der dosisabhängigen Senkung von IL-6 und CRP (als nachgeschaltete Moleküle in der Inflammation) (Abb.1) zeigte sich dabei auch eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (3-Punkt MACE, hazard ratio 0,85; 95 Prozent-CI, 0,74 – 0,98;  $P = 0,021$ ). Diese Studie beweist das Prinzip einer zielgerichteten anti-inflammatorischen Therapie zur Prävention arteriosklerotischer Ereignisse, da die Lipidwerte und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren im gesamten Beobachtungszeitraum unverändert blieben. Allerdings war die

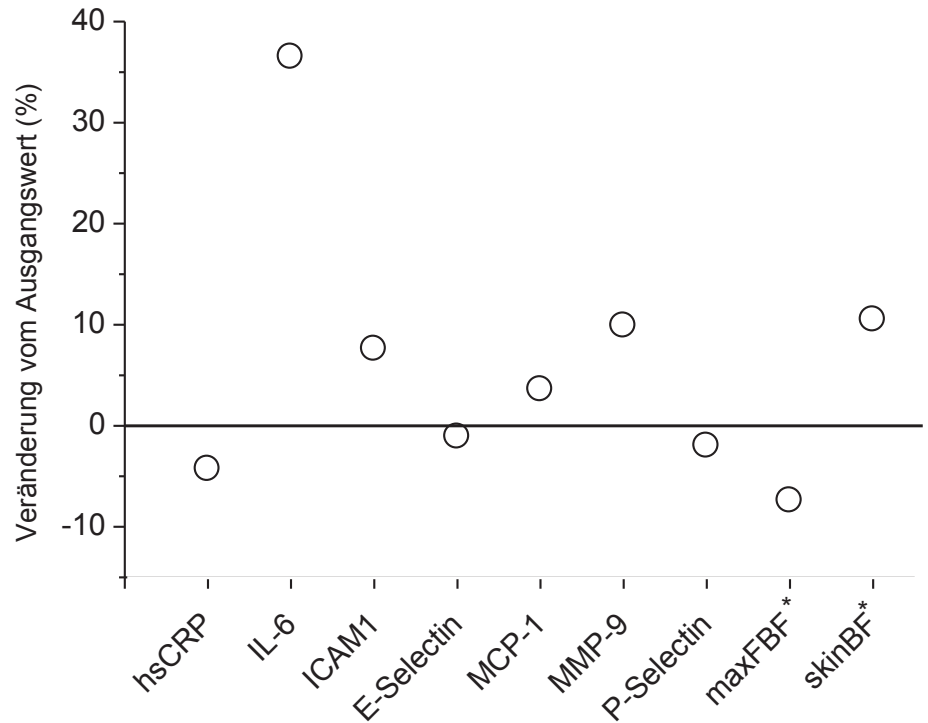


Abb. 2: Effekte einer Therapie mit ASS 100 mg täglich über 20 Wochen (n = 90) auf verschiedene vaskuläre und inflammatorische Biomarker (modifiziert nach [9]): Ein positiver Wert zeigt eine vermehrte Inflammation/Thrombozytenaktivierung/endotheliale Dysfunktion an. \* inverse Darstellung.

hsCRP (hoch sensitives C-reactives Protein); IL-6 (Interleukin 6); ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1 – Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche aktivierter Endothelzellen, ein Marker der endothelialen Funktion); E-Selectin (Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche aktivierter Endothelzellen, ein Marker der endothelialen Funktion); MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1 – von Monozyten und dendritischen Zellen am Ort der Inflammation produziert, fördert die Einwanderung weiterer Entzündungszellen), MMP-9 (matrix metalloproteinase 9 – aus aktivierten Thrombozyten, Monozyten und Makrophagen freigesetztes Enzym zur Degradation der subendothelialen Matrix); P-Selectin (Thrombozytenaktivierungsmarker, fördert die Thrombozyten-Monozyten-Interaktion); max FBF (maximal forearm blood flow – ein Marker der endothelvermittelten Vasodilatation und somit endothelialen Funktion); skinBf (skin blood flow – ein Marker der Kapillarenrekrutierung und der endothelialen Funktion)

Inhibition von IL-1 $\beta$  durch Canakinumab mit einer signifikant erhöhten Rate an Infektionen bis hin zur Sepsis verbunden. Der Ansatz einer anti-inflammatorischen Therapie erwies sich auch in COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) als erfolgreich hinsichtlich der Sekundärprävention arteriosklerotischer Ereignisse [16]. Colchicin hemmt intrazellulär die Microtubulibildung und über diesen Mechanismus möglicherweise die Bildung des Inflammasomkomplexes [17]. Allerdings wurde in der Studie nur bei einem kleinen Teil der Patienten lediglich CRP als inflammatorischer Biomarker bestimmt, was die Aussagekraft diesbezüglich limitiert. Zusammengefasst belegen diese Daten, dass IL-6 und CRP durchaus

erfolgreich zur Therapieentscheidung hinzugezogen werden können.

### Inflammatorische Biomarker im klinischen Alltag?

Als letzter Punkt wäre die Kosten-Nutzen-Analyse zu beurteilen: Die Bestimmung des CRP ist preisgünstig und praktisch jederzeit verfügbar, die IL-6 Messung verursacht im Vergleich zum hsCRP das circa dreifache an Kosten (angelehnt an den einheitlichen Bewertungsmaßstab 2021).

Allerdings existieren trotz dieser insgesamt günstigen Datenlage auch Argumente gegen die (zusätzliche) Nutzung inflammatorischer Biomarker zur Risikoevaluation für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Bildung von CRP als Akut-

phaseprotein wird neben IL-6 durch eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst, dazu zählen vor allem akute und chronische Infektionen. Dies macht sich auch in der Analyse verschiedener Datenpools von nicht selektierten Patienten bemerkbar, die oft inkonsistente Ergebnisse zeigten [18]. Darüber hinaus gibt es generell einen Mangel an systematisch erfassten Daten zu vaskulären beziehungsweise inflammatorischen Biomarkern in Endpunktstudien – neben den bisher näher betrachteten Biomarkern existieren viele weitere Marker der Gefäßfunktion, Zelladhäsion und Thrombozytenaktivierung (Abb. 2), für die im Einzelfall Assoziationen mit kardiovaskulären Ereignissen beschrieben wurden.

Jedoch konnte keine konsistente Beeinflussung der verschiedenen Biomarker durch eine unspezifische Intervention

gezeigt werden, was den praktischen Nutzen natürlich in Frage stellt (Abb. 2). Des Weiteren zeigen unspezifische anti-inflammatorische Therapien zum Beispiel mit Methotrexat, NSAR oder Kortikosteroiden entweder keinen oder sogar einen ungünstigen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse. Schließlich gilt es zu beachten, dass die Bestimmung eines inflammatorischen Biomarkers abseits des eigentlichen inflammatorischen Prozesses stets mit Unsicherheiten verbunden ist (Wie wirkt sich eine einzelne kritische arteriosklerotische Läsion gegenüber mehreren unkritischen Läsionen auf die Biomarkerkonzentration in der Zirkulation aus?). Aufgrund dieser Kritikpunkte hat die Anwendung von inflammatorischen Biomarkern und Markern der Gefäßfunktion in Ergänzung zu den traditionellen Risikomarkern (Blutdruck,

Lipide, Raucherstatus, Alter, Geschlecht und Taillenumfang beziehungsweise BMI) bisher wenig Verbreitung gefunden. Allerdings gibt es neuere Empfehlungen der European Society of Cardiology, die zumindest dem hsCRP einen zusätzlichen prognostischen Wert zusprechen [19]. Dies könnte zum Beispiel ein entscheidendes Kriterium für Patienten mit metabolisch-vaskulärem Syndrom sein, denen sonst nach den gängigen Risikoscores möglicherweise eine Statintherapie vorenthalten wird [20]. ■

Literatur unter [www.slaek.de](http://www.slaek.de) →  
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenskonflikte: keine

Korrespondierender Autor:  
Prof. Dr. med. Frank Pistrosch  
Delta-Dialyse MVZ GmbH  
Liselotte-Herrmann-Straße 13,  
02977 Hoyerswerda  
E-Mail: [frank.pistrosch@uniklinikum-dresden.de](mailto:frank.pistrosch@uniklinikum-dresden.de)