



# C-reaktives Protein

## Neues zur Bedeutung als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit?

### Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Im Jahr 1930 beschrieben Tillet und Francis eine Reaktion zwischen Serum aus Patienten mit akuter Pneumonie und Pneumokokken (J Exp Med 1930;52:561). Dabei reagierte ein Serumprotein mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokken und bewirkte eine Präzipitation. Dem entsprechend erhielt das neu entdeckte Serumeiweiß den Namen **C-reaktives Protein** (CRP). CRP wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Als Stimulatoren sind Zytokine bekannt; insbesondere Interleukin 6, welches Makrophagen und Monozyten als frühes und wichtiges Zytokin innerhalb der Entzündungskaskade freisetzt. Heute wissen wir, dass CRP auch bei Gesunden gebildet wird, wobei die basale Serumkonzentration durchaus um den Faktor 10 schwanken kann. Daher gilt ein **Referenzbereich** von 1–10 mg/l, wobei eine grobe Dreiteilung der Basalwerte innerhalb der Bevölkerung vorgenommen wird: < 1 mg/l, 1–3 mg/l und > 3 mg/l. Bei den meisten Menschen liegt die Konzentration des CRPs im Serum jedoch unter 2 mg/l. Erwähnenswert ist noch, dass die Konzentration von CRP oft in der Einheit mg/dl angegeben wird, was die Zahlenwerte des Referenzbereiches um den Faktor 10 verringert (0,1–1 mg/dl).

### Der Entzündungsmarker CRP

CRP zählt zu den so genannten **Akute-Phase-Proteinen**. Darunter versteht man eine Gruppe von Proteinen, deren Plasma- bzw. Serumkonzentration während entzündlicher Erkrankungen um mindestens 25 % zu- bzw. abnimmt (Beispiele siehe Kasten 1). Die Serumkonzentration von CRP stellt ein verlässliches Maß für Entzündungsreaktionen dar.

So steigt das CRP bei akuten Entzündungen (**Abb. 1**) genauso an wie die „klassischen“ Entzündungsmarker Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG), Körpertemperatur und Leukozytenzahl. Im Gegensatz zu diesen Entzündungsmarkern erfolgt der mitunter drastische Anstieg des CRPs im Serum (z.T. auf mehr als das 1.000-Fache des Basalwertes, siehe Kasten 2) innerhalb von 6 Stunden und damit

#### Kasten 1: Akute-Phase-Proteine

##### ansteigende Konzentration

##### Komplementsystem

C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>

##### Gerinnungs-/Fibrinolyse-System

Fibrinogen, Plasminogen, Urokinase, Protein S

##### Antiproteasen

alpha<sub>1</sub>-Protease-Inhibitor

##### Transportproteine

Ceruloplasmin

##### Proteine der Entzündungskaskade

Interleukin-Rezeptor-Antagonist

##### Andere Proteine

C-reaktives Protein, Serum-Amyloid A

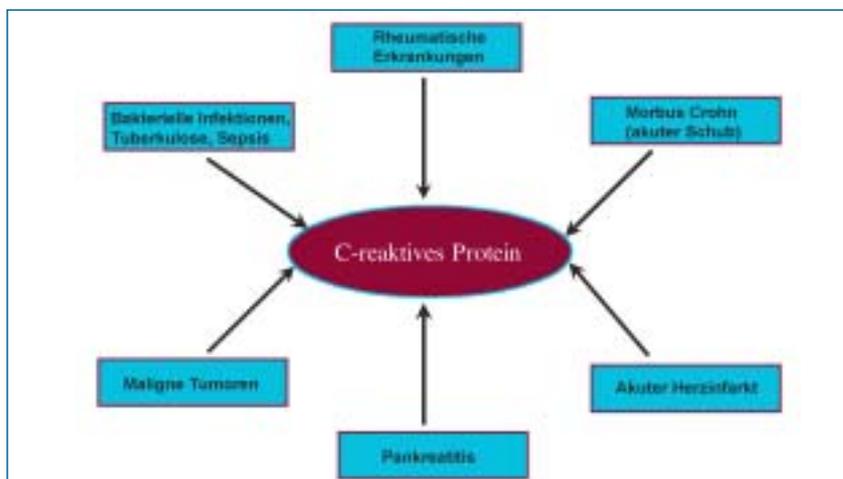
##### abfallende Konzentration

Albumin, Transferrin, Faktor XII

sehr rasch. Darüber hinaus wird CRP bei einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden auch relativ rasch wieder abgebaut. Ein ähnliches Verhalten zeigt das Akute-Phase-Protein Serumamyloid A, während andere Proteine dieser Gruppe, z.B. Fibrinogen, deutlich weniger und langsamer ansteigen und auch langsamer wieder abfallen. Diese Eigenschaften machen CRP zu einem Spiegel des Entzündungsgeschehens und damit auch zu einem verlässlichen Marker für die Beurteilung und Verlaufskontrolle **akuter Entzündungen**. Aber auch der Verlauf **chronischer Entzündungen** lässt sich durch die Konzentration von CRP im Serum beurteilen. Insbesondere seit der Verfügbarkeit hochsensitiver und einfach durchzuführender Labortests hat sich die CRP-Messung zur Verlaufskontrolle chronischer Entzündungen wie Rheuma oder Morbus Crohn in der ambulanten Medizin als praktikabel und nützlich erwiesen. Dagegen spielen Änderungen des CRPs bei Asthma kaum eine Rolle. Interessant ist auch, dass CRP bei viralen Infektionen im Allgemeinen nicht oder nur wenig ansteigt, so dass die Messung von CRP auch helfen kann, zwischen bakteriellen und viralen Infektionen zu unterscheiden.

### CRP bei kardiovaskulären Erkrankungen

Eine Reihe klinischer Untersuchungen hat gezeigt, dass die Serumkonzentration von CRP auch bei kardiovaskulären Erkrankungen geringfügig erhöht ist (**Abb. 1**). Dies wurde u.a. bei Patienten mit akuter Ischämie oder Myokardinfarkt beobachtet (Kasten 2). Gleichzeitig ließ sich



**Abbildung 1: Erkrankungen, die ein erhöhtes CRP verursachen.**

Dargestellt ist eine Auswahl von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Konzentration von CRP im Serum einhergehen (nach Gabay C, Kushner I, NEJM 1999;340:448). Dabei hängt die Stärke der Erhöhung oft direkt mit der Schwere der Erkrankung zusammen (siehe auch Kasten 2).



EIN BERICHT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

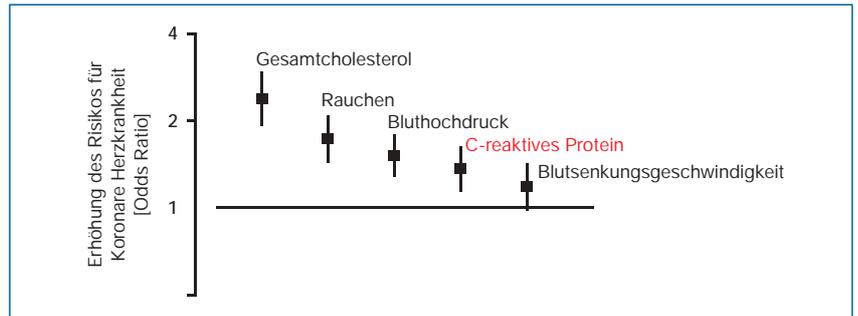


zeigen, dass eine höhere Serumkonzentration von CRP bei Angina pectoris mit einer größeren Gefahr der Entwicklung eines Myokardinfarktes assoziiert ist. Diese Beobachtungen stimmen auch mit Erkenntnissen überein, nach welchen Entzündungsvorgänge ein wichtiger Bestandteil der Pathophysiologie der Atherosklerose sind. Demnach könnte CRP nicht nur als Verlaufskontrolle für die koronare Herzkrankheit verwendet werden, sondern sich auch eignen, bei Gesunden das Risiko eines Myokardinfarktes vorherzusagen.

Im Jahr 1997 berichteten Ridker et al., dass die Basalwerte des Serum-CRP tatsächlich das Risiko eines Myokardinfarktes bei Gesunden vorhersagen können. So traten Myokardinfarkte bei Männern mit dem höchsten Viertel der Gesamtverteilung von CRP (Quartile, CRP  $\geq$  2,11 mg/l) dreimal häufiger auf als bei Männern, deren CRP in der niedrigsten Quartile lag (CRP  $\leq$  0,55 mg/l). Der Beobachtungszeitraum lag bei 8 Jahren. Für das Schlaganfallrisiko ergab sich in derselben Zeit eine Verdopplung, während das Risiko venöser Thrombosen unverändert blieb. Einige Jahre später publizierten Ridker et al. dann einen Vergleich zwischen CRP und LDL-Cholesterol („low density lipoprotein“), nach welchem CRP ein stärkerer Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse ist als LDL (NEJM 2002;347:1557). Allerdings lag der Vorhersagewert des LDL-Cholesterols in dieser Studie vergleichsweise niedrig. Dennoch wurden von der American Heart Association nur ein Jahr später Empfehlungen veröffentlicht, die CRP-Messungen als zusätzliche Quelle zur Erfassung des Gesamtrisikos von Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulären Risiko vorsehen. Nun zeigt eine kürzlich publizierte größere Studie mit einem längeren Beobachtungszeitraum, dass diese generelle Empfehlung wahrscheinlich angepasst werden muss (Danesh et al., NEJM 2004;350:1387).

### CRP als Prädiktor kardiovaskulärer Erkrankungen

In die erwähnte „Reykjavik Prospective Cohort Study“ wurden aus einer Grundgesamtheit von 18.569 Männern und Frauen 2.459 KHK-Patienten (tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt) und 3.969 Menschen ohne ein solches koronares Ereignis einbezogen. Bei Studienbeginn im Jahr 1967 lag das Durchschnittsalter bei 55 Jahren. In dieser Kohorte traten also bei 13,2 % der Beobachteten koronare Ereignisse innerhalb eines mittleren Zeitraumes von 17 Jahren auf (Stichtag 31.12.1995). Das CRP wurde in Serumproben von 1967 gemessen und in Relation zur 20-Jahresinzidenz der koronaren Herzkrankheit untersucht. Die mittleren CRP-Konzentrationen waren  $1,75 \pm 5,6$  mg/l in den Patienten und  $1,28 \pm 5,2$  mg/l in den Kontrollen ( $P < 0,001$ ). Die Zahlen der Studie bestätigen grundsätzlich, dass die Serum-CRP-Konzentration ein Indikator für das Auftreten koronarer Ereignisse ist. Allerdings steigt das Risiko bei erhöhtem CRP nur etwa um das 1,5-Fache und nicht um das 2,9-Fache an, wie vorher berichtet wurde. Derselbe niedrige Zahlenwert ergibt sich auch aus einer in die Studie von Danesh et al. integrierten Metaanalyse. Daraus kann insgesamt abgeleitet werden, dass der Stellenwert von CRP als Prädiktor koronarer Ereignisse eher überschätzt wurde. Daher sind nun weitere Studien notwendig, um endgültige Klarheit zu gewinnen. So ist z.B. gänzlich unbekannt, ob und inwieweit genetische Faktoren den Serumspiegel von CRP beeinflussen können. Es gibt mehrere Gründe, die dafür sprechen, dass die erwähnte Studie tatsächlich zu einer Änderung



**Abb. 2: Erhöhung des Koronarrisikos durch CRP im Vergleich.** Dargestellt ist das Odds Ratio (mit Konfidenzintervallen) für 2459 KHK-Patienten und 3969 Kontrollen. Während das Koronarrisiko bei Hypercholesterolämie um das ca. 2,5-Fache ansteigt, ist dieses Risiko bei erhöhtem CRP ( $>2$ mg/l) nur um ca. das 1,45-Fache erhöht. Daher muss der Vorhersagewert des CRP als deutlich geringer eingeschätzt werden als ursprünglich vermutet. Demnach erfordert die Empfehlung der regelmäßigen Messung des CRP zur Einschätzung des Herzinfarkt- bzw. Reinfarkttrisikos weitere große klinische Untersuchungen.

bisheriger Empfehlungen führen könnte. Neben der Größe und des langen Beobachtungszeitraumes gilt auch die isländische Studienpopulation mit hohen Beteiligungsraten über die gesamte Studiendauer hinweg als wichtiges Qualitätskriterium. Weiterhin entsprechen die aus diesen Daten generierten Zahlenwerte für verschiedene gut bekannte Risikofaktoren wie LDL-Cholesterol oder Rauchen recht gut den Werten, die sich aus epidemiologischen und prospektiven Studien in der europäischen Bevölkerung ergeben haben (Abb. 2). Schließlich sollte erwähnt werden, dass dauerhaft erhöhtes CRP möglicherweise sogar eine **kausale Rolle** bei kardiovaskulären Erkrankungen spielen könnte.

#### Kasten 2: Anstieg des Serum-CRPs

**bis 50 mg/l**  
leichte Entzündungen

u.a. Bronchitis, Harnwegsinfekte, Herzinfarkt, Venenthrombosen

**bis 100 mg/l**  
schwerere Entzündungen

**bis 1000 mg/l (und höher)**  
schwer wiegende Erkrankungen

u.a. Sepsis, Meningitis, Pneumonie, akute Schübe bei Morbus Crohn und Rheuma, Morbus Hodgkin

#### Fazit

C-reaktives Protein ist ein Prädiktor für das Auftreten koronarer Ereignisse. Dabei liegen die „erhöhten“ CRP-Spiegel im Bereich der Referenzwerte von 1-10 mg/l und damit bei weitem unter den CRP-Erhöhungen, die sich bei akuten entzündlichen Erkrankungen messen lassen. Frühere Studien hatten den Vorhersagewert des CRP für koronare Ereignisse noch über den Vorhersagewert von LDL-Cholesterol gestellt. Dies lässt sich nach einer großen Studie mit sehr langer Beobachtungsdauer nicht bestätigen. Danach ist das KHK-Risiko „nur“ um das 1,5-Fache erhöht, wenn die basalen CRP-Spiegel im oberen Drittel des Referenzbereiches der Kohorte liegen. Grundsätzlich leitet sich daraus aber auch ab: je niedriger der Basal-CRP, umso besser die kardiovaskuläre Prognose.

Herzlichst  
Ihr



Diesen und weitere Artikel finden Sie auch im Internet unter [www.kojda.de](http://www.kojda.de)