

# C-reaktives Protein: Neue Erkenntnisse zu der dunklen Seite dieses prähistorischen Antikörpers

## COVID-19: Therapieoption Apherese?

Das C-reaktive Protein (CRP) ist das bekannteste Akute-Phase-Protein. Es nimmt in der täglichen Klinikroutine eine wichtige Rolle als Biomarker für Inflammation und Infektion ein. Beim Menschen geht eine Entzündung typischerweise mit einem Anstieg der CRP-Konzentration im Blut einher. Das 1930 von Tillet und Francis entdeckte CRP hat sich als einer der zuverlässigsten Marker für Entzündungsprozesse erwiesen und steigt bei jeder Art von Entzündung (schlimmstenfalls dramatisch) an.

Die einzige bekannte physiologische Funktion von CRP ist die Markierung von Zellen, um deren Phagozytose einzuleiten.

Durch Aktivierung des klassischen Komplementweges werden sterbende, körpereigene Zellen und Pathogene phagozytiert. Allerdings werden auch potentiell überlebensfähige Zellen mit reduzierter Energieversorgung markiert und phagozytiert. Die Entfernung von lebensfähigen Zellen führt zu einer Funktionseinschränkung von Organen. So korreliert die Höhe des CRP nach einem Myokardinfarkt mit einer ungünstigen Prognose und einem häufigeren Auftreten von Herzinsuffizienz. In der kontrollierten Studie (CAMI1) zur Anwendung von CRP-Apherese nach einem Myokardinfarkt konnten wir zeigen, dass die CRP-Kinetik mit der Infarktgröße und der kardialen linksventrikulären Funktion korreliert. Die Entfernung von CRP mittels Apherese bewirkte ein kleineres Infarktareal (bestimmt im Kardio-MRT) und eine bessere Herzfunktion. Entgegen der weitverbreiteten Annahme, ist CRP nicht nur ein unspezifischer Biomarker, sondern nachgewiesenermaßen ein Mediator der Gewebsschädigung.

Inflammation ist eine körpereigene Schutzreaktion vor Pathogenen und Gewebsschädigungen. Das CRP ist ein archaisches Protein des angeborenen Immunsystems und beeinflusst als Akute-Phase-Mediator direkt diese pro-inflammatorischen Prozesse. Inflammation ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Atherosklerose und Diabetes verbunden. Nach einem Myokardinfarkt führt der akute Verschluss einer Koronararterie zu einem Abbruch der Versorgung der Kardiomyozyten. Es kommt zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels in die anaerobe Glykolyse, was zu einem deutlichen Energiemangel der einzelnen Kardiomyozyten führt. Danach gehen die Kardiomyozyten in einen Ruhezustand über. Wird die Durchblutung

wieder hergestellt, können die Kardiomyozyten überleben, sofern sie nicht durch CRP für die Phagozytose markiert wurden. Bleibt die Durchblutungsstörung bestehen, so sterben die Kardiomyozyten ab. Diese Zellen werden durch Phagozytose beseitigt.

Durch Remodeling entsteht eine Infarkt Narbe. Die Schwere des Infarktes wird bestimmt durch die Größe des Infarktareals, die Wandspannung des linken Ventrikels und die Ausheilung des Infarktes. Die Größe des Infarktareals kann durch frühzeitige Revaskularisierung mittels perkutaner coronarer Intervention (PCI) verkleinert werden. Die Wandspannung wird durch  $\beta$ -Blocker positiv beeinflusst. Schwieriger ist die Beeinflussung der Infarktheilung. Oft kommt es zur überschießenden Inflammation mit erhöhter Freisetzung von IL-6 und dadurch auch vermehrter Synthese von CRP in der Leber. Es folgt eine Vergrößerung des Gewebeschaadens und bringt schwere Kollateralschäden mit sich.

Auch wenn CRP und seine Korrelation mit dem Verlauf bestimmter Krankheiten offensichtlich ist, fehlte lange der Nachweis, dass CRP bei der jeweiligen Erkrankung im Menschen kausal aktiv ist, während es für verschiedene Tierspezies eindeutige Beweise dafür gibt.

Die beschriebene physiologische Wirkung von CRP tritt offenbar auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. COVID-19 auf. Ein rascher Anstieg des CRP erlaubt eine Vorhersage über Beatmungspflichtigkeit und damit eine schlechtere Prognose. Bei der COVID-19-Pneumonie entsteht zum einen eine massive Schädigung der Alveolen als auch eine Thrombenbildung in der Mikrozirkulation. Die Komplementbindung an CRP führt zu einer Einwanderung von Makrophagen und über die vermehrte Expression von tissue factor zur Thrombenbildung.



*Dr. med. Wolfgang Ries*



*Prof. Dr. med.  
Christoph Garlichs*

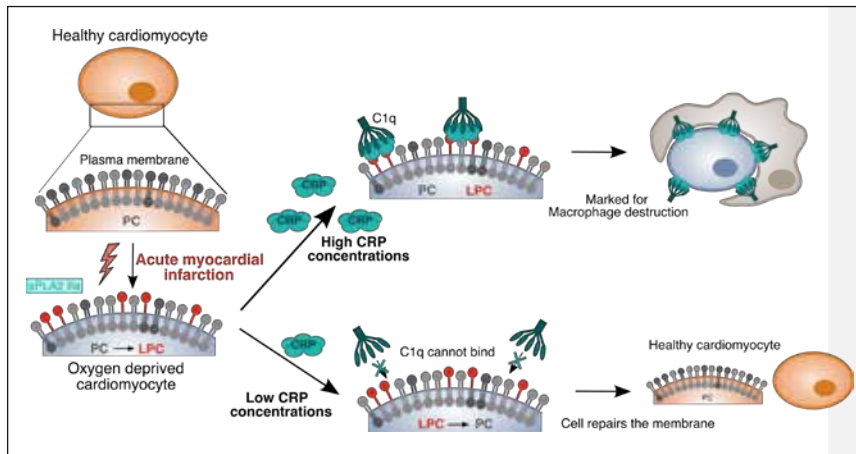


Abbildung 1: Molekularer Pathomechanismus der CRP-vermittelten Schädigung im ischämischen oder hypoxämischen Gewebe. Hier wird exemplarisch der Myokardinfarkt abgebildet. Der Infarkt führt in dem nachgeschalteten Versorgungsgebiet zu energiearmem, hypoxischem oder sogar ischämischem Gewebe und bewirkt eine Entzündungsreaktion. Die Zellen innerhalb dieses Gewebes weisen eine veränderte äußere Zellmembran auf: Phosphatidylcholin (PC) wird durch eine Phospholipase (sPLA2 IIa) in Lyso-Phosphatidylcholin (LPC) umgewandelt. Aufgrund des Energiemangels kann diese Umwandlung nicht rückgängig gemacht werden. CRP bindet daraufhin an LPC auf anaeroben Zellen und rekrutiert Komplementfaktoren (C1q-C4), wodurch der klassische Komplementweg aktiviert wird. Diese opsonierten Zellen werden von Phagozyten entsorgt, die ihrerseits die CRP-Synthese durch Sekretion von IL-6 induzieren. Hier ist stellvertretend nur C1q gezeigt.

Abbildung adaptiert aus (Kayser et al., 2020a). AMI Akuter Myokardinfarkt; CRP C-reaktives Protein; C1q Komplementkomponente 1q; IL-6 Interleukin 6; LPC Lyso-Phosphatidylcholin; PC Phosphatidylcholin; sPLA2 IIa sekretorische Phospholipase A2 Typ IIa.

Beides wird durch hohe CRP-Werte verstärkt, daher liegt die Annahme nahe, dass CRP auch hier einen großen Teil der Kollateralschäden bei COVID-19-Patienten verursacht.

### CRP ist ein aktives Entzündungsprotein

CRP wird von der Leber in den Blutkreislauf sezerniert, wo es Bakterien bei deren Infiltration effizient erkennt und opsoniert. Durch die Markierung von Erregern leitet es über die Aktivierung von Komplement deren Phagozytose ein. Dieser Mechanismus wird hauptsächlich durch die Bindung von CRP an Phosphocholingupe in der Membran der Bakterien verursacht. Diese Gruppen sind auch in allen menschlichen Zellen vorhanden, wenn auch auf gesunden Zellen nicht zugänglich. Zellen, die apoptotisch, nekrotisch, energiearm sind oder die sich in einer entzündlichen Umgebung befinden, die oft sauer und hypoxisch ist, erfahren Konformations- und biochemische Veränderungen in ihrer Membran. Eine davon ist die teilweise Hydrolyse des Lipids Phosphatidylcholin (PC) zu Lyso-Phosphatidylcholin (LPC) durch ein anderes Akute-Phase-Protein, nämlich der sekretorischen Phospholipase A2 Typ IIa (sPLA2 IIa). Dadurch wird die Phosphocholingupe für die Bindung von CRP zugänglich. Somit werden sterbende, tote, geschädigte oder hypoxische/ischämische Zellen irreversibel von CRP markiert. Anschließend wird der klassische Komplementweg aktiviert und die CRP-markierten Zellen werden durch Phagozytose beseitigt.

Im Rahmen eines Infarktes kommt es im nachgeschalteten Versorgungsgebiet zu einer Ischämie und zum anaeroben Stoffwechsel und damit zu einer Entzündung. IL-6 vermittelt bei einer größeren Schädigung einen deutlichen Anstieg des CRP.

Eine hohe CRP-Konzentration führt dazu, dass sehr viele Zellen markiert werden. Anders ist die Situation, wenn der Blutfluss durch eine Intervention oder durch eine Autolyse wieder hergestellt wird. Es befinden sich im Infarktgebiet dann mehr überlebenschfähige Zellen, die nach Wiederherstellung des Sauerstoffflusses und Umschaltung auf aeroben Stoffwechsel (16x mehr Energie) ihre Membran regeneriert hätten. Bei der Phagozytose

dieser Zellen wird wiederum IL-6 produziert, welches die Synthese von zusätzlichem CRP induziert und somit die Immunantwort verstärkt. Dadurch trägt CRP kausal zur Gewebeschädigung und Narbenbildung nach einem ischämischen Ereignis bei (Abbildung 1).

### CRP als therapeutisches Zielmolekül am Beispiel Myokardinfarkt

Tierexperimentelle Studien konnten durch Blockade von CRP zeigen, dass CRP kausal zur verstärkten Gewebeschädigung beiträgt. Beim Menschen war der Einsatz von CRP-senkenden Medikamenten nach einem Myokardinfarkt bisher nicht erfolgreich, da CRP als Akute-Phase-Protein innerhalb von Stunden drastisch ansteigt und in einer akuten Situation schnell gesenkt werden muss. Dies kann nicht erreicht werden, indem man auf eine Synthese abzielt oder Ansätze verwendet, die mehrere Tage benötigen, um den CRP-Spiegel zu beeinflussen.

Die selektive Immunadsorption von CRP aus dem Serum überwindet diese Hürden und senkt die CRP-Konzentration nachweislich effizient um ~60 % – innerhalb von nur wenigen Stunden. Dadurch ist es erstmals möglich geworden diese Hypothese im klinischen Alltag zu überprüfen. Die Eliminierung von unterschiedlichen pathogenen Substanzen aus dem Blut mittels extrakorporaler Apherese ist eine effektive etablierte Therapieoption bei zahlreichen Erkrankungen.

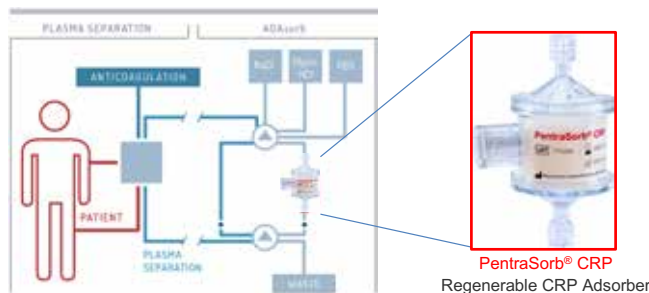
Die CRP-Apherese zielt darauf ab, CRP aus dem Blutplasma nach z. B. einem Infarkt zu entfernen, um akute Gewebeschäden und ischämische Reperfusionsschäden zu reduzieren. Am häufigsten wird diese Form der therapeutischen Blutwäsche nach dem akuten Myokardinfarkt (AMI) eingesetzt.

Patienten, die sich von einem Herzinfarkt erholen, leiden oft unter einer verminderten Lebensqualität und einem sehr hohen Risiko für nachfolgende schwerwiegende Komplikationen: Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Herzinfarkt, Tod. Dies stellt eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Es wurde beobachtet, dass dieses Risiko signifikant mit der Größe der Myokardschädigung und der Vernarbung korreliert.

Ein hoher CRP-Spitzenwert in den ersten 72 h nach AMI korreliert mit einer großen Infarkt Narbe und einer hohen Sterblichkeit sowie der Inzidenz zusätzlicher unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

Bisher gab es keine wirksame Therapie um CRP nach einem Myokardinfarkt therapeutisch zu senken. Dies änderte sich, als gezeigt werden konnte, dass die gezielte extrakorporale Entfernung von CRP durch Apherese in einer präklinischen Studie an Schweinen zu einer signifikanten Reduktion der Infarktfläche und zu einer Stabilisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) führte. Weiterhin wurde beobachtet, dass sich die Narbenmorphologie der Tiere nach der CRP-Apherese positiv entwickelt hatte und völlig anders aussah als bei

## Therapeutic CRP Apheresis – An Innovative Treatment



- Therapeutic apheresis is clinically established
- All required equipment and disposables are commercially available

Untersuchungen mit einem hochspezifischen Adsorber in einer klinischen Studie an Patienten mit einem schweren Herzinfarkt (STEMI), zeigen eine signifikante und relevante Reduktion der Narbengröße sowie eine bessere Herzleistung nach CRP-Reduktion. Bei der extrakorporalen Anwendung wird zunächst das Blutplasma abgetrennt und durch den PentraSorb® CRP- Adsorber geleitet. Das von dem pathogenen Protein gereinigte Plasma wird dann wieder an den Patienten zurückgegeben. Der PentraSorb® CRP kann regeneriert werden, so dass mehrere Zyklen der CRP-Abreicherung möglich sind.

den vorausgegangenen Untersuchungen. Dies unterstützt die Hypothese, dass CRP direkt an der Gewebedestruktion und der Narbenbildung beteiligt ist.

In der CAMI1-Studie wurde untersucht, ob eine spezifische Abreicherung von CRP die Größe des Myokardinfarkts beim Menschen reduzieren kann. 83 Patienten wurden eingeschlossen und alle Behandlungen waren sicher und gut verträglich. Das Ausmaß des Anstiegs der CRP-Konzentration während der ersten 32 h nach STEMI korrelierte signifikant mit der Infarktgröße bei Kontrollpatienten. Patienten mit ähnlichem initialen CRP-Anstieg, die sich anschließend einer CRP-Apherese unterzogen, hatten im Vergleich zu den Kontrollpatienten kleinere Infarktgrößen und eine bessere LVEF sowie Herzwandbeweglichkeit. Überraschenderweise hatten einige mit CRP-Apherese behandelte Patienten keine nachweisbaren Infarktfolgen und eine normale LVEF.

### CRP und Gewebeerstörung bei COVID-19

Bei knapp 20% der an COVID-19 erkrankten Patienten kommt es zu einem schweren Verlauf. Im Extremfall kann dieses zur Beatmungspflichtigkeit mit ernster Prognose führen. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz konzentriert sich dabei auf die Behandlung des akuten Lungenversagens – eine Hauptursache für Mortalität, gefolgt von kardialen und septischen Komplikationen. Im schweren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem massiven Anstieg der CRP-Konzentration, begleitet von einem initialen Zytokinsturm, gefolgt von einer pulmonalen Fibrose. Intraalveoläre Ödeme und Blutungen sind eine häufige Beobachtung in der Lunge von COVID-19-Patienten, was zu ischämischen Alveolargewebe führt. Es ist zu vermuten, dass CRP selbst Gewebeschäden auslöst, indem es an diese ischämischen Zellen bindet und somit auch kausal an der Vergrößerung des zerstörten Gewebes beteiligt ist und somit zur irreversiblen Gewebeerstörung beiträgt. Sowohl IL-6 als auch CRP steigen im Verlauf der klinischen Manifestation von COVID-19 dramatisch an und es konnte gezeigt werden, dass steigende CRP-Werte den respiratorischen Verfall

der Patienten signifikant vorhersagen. CRP-Werte korrelieren des Weiteren mit CT-Befunden von COVID-19-Patienten. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass ein signifikanter Anstieg von CRP ein Signal für eine Verschlechterung der Lunge und ein Fortschreiten der Erkrankung ist.

In den Lungen verstorbener COVID-19-Patienten wurden Komplementablagerungen gefunden. Darunter befand sich vor allem C1q. Es ist bekannt, dass C1q CRP bindet, nachdem CRP an LPC auf den ischämischen Zellen gebunden hat.

Die CRP-Apherese bietet einen therapeutischen Ansatz, um die hohen CRP-Werte bei COVID-19-Patienten schnell zu senken, bevor sich der Zustand der Lunge dramatisch verschlechtern kann. Bisher wurde die therapeutische Option, den extrem hohen CRP-Wert zu senken, siebenmal in der Frühphase von COVID-19 und viermal bei Patienten im Endstadium eingesetzt, wobei über zwei Fälle berichtet wurde. Eine klinische Studie in dieser Indikation wäre vorteilhaft und ist derzeit in Planung.

### Zusammenfassung und Ausblick

Die Charakterisierung von CRP nicht nur als Biomarker, sondern auch als Mediator oder sogar Auslöser von Gewebedestruktionen beim Menschen, konnte in der CAMI1-Studie eindrucksvoll gezeigt werden. Zunächst wurde CRP als allgemeiner Biomarker für Entzündungen und Infektionen in der klinischen Praxis etabliert. Dann wurde seine Rolle als stabiler und äußerst nützlicher prognostischer Faktor für kardiovaskuläre und zerebrale Erkrankungen bei gesunden Personen anerkannt und genutzt. Die Absenkung des CRP im Plasma mittels CRP-Apherese zeigte nach einem akuten Myokardinfarkt ein kleineres Infarktareal und eine bessere Herzfunktion.

Die Erkenntnis, dass CRP ein aktives Entzündungsprotein ist, bietet die vielversprechende Option, CRP therapeutisch bei einer überschießenden Entzündungsreaktion zu senken, um die Prognose zu verbessern. Laufende und zukünftige klinische Studien (Pankreatitis, Schlaganfall und COVID19) werden diesen therapeutischen Ansatz im Sinne betroffener Patienten weiterverfolgen.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Dr. med. Wolfgang Ries  
Ltd. Oberarzt Medizinische Klinik  
Prof. Dr. med. Christoph Garlichs  
Chefarzt der Medizinischen Klinik  
Ev.-Luth. Diakonissenkrankenhaus  
zu Flensburg  
Knuthstr. 1  
24939 Flensburg  
www.diako-krankenhaus.de

■ Selective Apheresis of C-Reactive Protein for Treatment of Indications with Elevated CRP Concentrations  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932587/>  
Ries, W., Torzewski, J., Heigl, F., Pfluecke, C., Kelle, S., Darius, H., et al. (2021). C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8(155). doi: 10.3389/fcvm.2021.591714.  
Sheriff A, Kayser S, Brunner P, Vogt B. C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells. *Front Immunol.* (2021) 12:e630430. doi: 10.3389/fimmu.2021.630430

### ■ Weitere Informationen

Pentacor GmbH  
CRP-Apherese  
PentraSorb®  
Neuendorfstr. 23 b/d  
16761 Hennigsdorf  
www.pentacor.de