Neue Biomarker

Bessere Bewertung von Dyslipidämien und Atheroskleroserisiko?

Biomarker sind messbare biochemische oder molekulare Größen, die einen normalen oder pathologischen Prozess oder die Antwort auf eine therapeutische Intervention beschreiben. Ein Biomarker kann aus biologischem Material (Blut, Urin oder Gewebeprobe) bestimmt, direkt am Patienten gemessen (Blutdruck, EKG) oder mittels bildgebender Verfahren gewonnen werden (z.B. Computertomografie, Ultraschall).

■ Biomarker dienen dazu,

- das individuelle Risiko einer Erkrankung abzuschätzen,
- eine bestehende Erkrankung zu diagnostizieren,
- den Schweregrad einer Erkrankung zu charakterisieren,
- einen Therapieeffekt im Organismus zu beschreiben,
- die Sicherheit einer Therapie zu beurteilen,
- Patientengruppen zu identifizieren, die nicht von einer Therapie profitieren.

Krankheitsspezifische und therapiespezifische Marker

Man kann Biomarker einteilen in krankheitsspezifische Marker, die zur Diagnostik und Prognose herangezogen werden, und therapiespezifische Marker, die eine Arzneimittelwirkung widerspiegeln.

Im Normalfall werden geeignete Biomarker in Tiermodellen und in In-vitro-Modellen identifiziert. Später sollen sie dazu dienen, einen Krankheitsverlauf beim Menschen zu verfolgen und die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs zu beurteilen.

Ist ein Biomarker mit dem Auftreten einer Erkrankung assoziiert oder korreliert er mit ihrem Schweregrad, spricht man von einem Risikomarker. Eine solche Assoziation bedeutet aber nicht zwangsläufig, dass auch ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Parameter und der Erkrank-

kung besteht. Ein Marker kann den Krankheitsverlauf widerspiegeln, ohne ihn zu verursachen. Erst wenn ein kausaler Zusammenhang nachgewiesen ist, spricht man von einem Risikofaktor.

Besonders aussagekräftig sind sog. Surrogatparameter, die eng mit klassischen klinischen Endpunkten verknüpft sind. Änderungen in den Surrogatendpunkten zeigen Änderungen in den entsprechenden klinischen Endpunkten an. Die Messung solcher Surrogatmarker erlaubt es daher, einen Therapieerfolg abzuschätzen. Endgültig kann der klinische Nutzen einer neuen Therapie aber nur anhand klinischer Endpunkte beurteilt werden. Ein typischer Surrogatparameter ist das LDL-Cholesterin. Dessen Veränderungen unter Therapie korrelieren eng mit dem klinischen Ergebnis der Therapie.

Neue Marker der Atherosklerose

Die Zahl der „Neuen Biomarker der Atherosklerose“ ist inzwischen Legion. Oft handelt es sich um Plasmaproteine. Manche sind Akutphase-Proteine oder Immunmodulatoren (C-reaktives Protein, Fibrinogen, Serum-Amyloid A, Interleukin-6, Neopterin), andere Vitamine (A, C, E, D, B₁₂, B₆, Folsäure), Indikatoren der Gerinnungsaktivierung (D-Dimere, Thrombinfragmente F₁ und 2, CD40-Ligand) oder Mediatoren der Blutdruck- (Renin, Aldosteron, Cortisol, Nor-epinephrin) und Flüssigkeitsregulation (natriuretische Peptide). Aber auch neue Lipidmarker (Apolipoproteine, Fettsäuren, Sterole, Glycerphospholipide, CETP) werden lebhaft diskutiert.

Es ist allgemein akzeptiert, dass weniger der Grad der Stenosierung von Plaques, jedoch vielmehr deren Stabilität die Prognose des Patienten bestimmt. Bisher gab es keine einfache Labormethode, mit der die Stabilität von Plaques abgeschätzt werden konnte. Einen wesentlichen Fortschritt könnte in diesem Zusammenhang die Bestimmung der lipoproteinassoziierten Phospholipase

A₂ (LP-PLA₂, PLA₂G₇) darstellen. Die LP-PLA₂, auch Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, EC 3.1.1.47) genannt, ist ein im Plasma vorkommendes Protein, das hauptsächlich von Makrophagen, Monocyten, T-Zellen und Mastzellen gebildet wird.

Die LP-PLA₂ ist sowohl bei asymptomatischen Personen als auch bei Koronarpatienten ein guter prognostischer Marker, unabhängig von konventionellen Risikofaktoren. Ob sie auch kausal an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt ist, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Neue genetische Faktoren

Nicht zuletzt auch aufgrund der technischen Fortschritte in der genetischen Analytik konnten in den letzten Jahren mehrere neue genetische Faktoren der Atherosklerose identifiziert werden. Diesen Faktoren ist – wie im Fall der komplexen klinischen Entität Atherosklerose auch nicht anders zu erwarten – gemeinsam, dass sie einzeln betrachtet das Risiko nur sehr gering beeinflussen. Dies unterscheidet die neuen genetischen Marker von den bereits seit Langem gut charakterisierten „monogenen“ Störungen des Lipidstoffwechsels (z.B. familiäre Hypercholesterinämie) mit hoher Penetranz.

In vielen Fällen wird es eine Herausforderung für die nächsten Jahre sein, die funktionellen Verknüpfungen zwischen diesen Genorten und dem klinischen Geschehen herzustellen. Ein wesentliches Forschungsziel wird es sein, durch die Integration von klinischen Befunden, Bildgebung, Biochemie und Genetik die kardiovaskuläre Prognose des Patienten besser abschätzen zu können, um damit Interventionsstrategien zu individualisieren.

Prof. Dr. med. Winfried März,
Vorstandsmitglied DGFF (Lipid-Liga) e.V. ■

■ **Ärztliche Fortbildungsveranstaltung**
zum bundesweiten „Tag des Cholesterins“,
Bremen, 19. Juni 2009, www.lipid-liga.de