

Die Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik in der Medizin haben ermöglicht, vulnerable atherosklerotische Plaques im Koronarsystem (und andernorts) sichtbar zu machen. Daher weiß man auch, dass am akuten koronaren Syndrom in der Regel nicht nur einer, sondern multiple vulnerable Plaques (Abb. 1,2) beteiligt sind.¹ Multiple Plaques kann man interventionell bisher nicht sinnvoll angehen. Zudem entwickelt sich die Mehrzahl vulnerabler Plaques zunächst unbemerkt, weshalb der Kliniker den Patienten häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sieht.

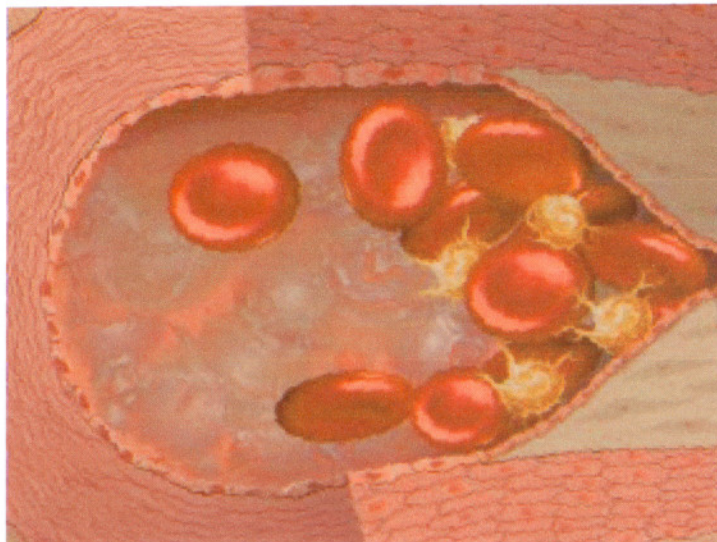
Biochemische Evidenz und klinische Relevanz

Fibrinogen und Atherothrombose

Früherkennung, Schutz vor Komplikationen

Die relevante Frage ist: »Wie erkenne ich Patienten mit vulnerablen Arterien frühzeitig,² und wie kann ich sie besser vor atherothrombotischen Komplikationen schützen?«

Im Idealfall müsste man so früh eingreifen, dass vulnerable Plaques gar nicht erst entstehen. Dazu kann der Patient durch vernünftige Lebens- und Essgewohnheiten beitragen; der wichtigste medikamentöse Ansatz liegt in der Plaque-stabilisierenden Wirkung der Statine. Die Zielrichtung ist, dauerhaft die Bildung okklusiver Thromben zu verhüten. Aus pathophysiologischer Sicht ist das nicht einfach, da das Gerinnsystem ein komplexes Reaktions-



gefüge ist, das aus mehr als 20 fein aufeinander abgestimmten Komponenten besteht und über einen Entwicklungsvorsprung von vielen Millionen Jahren verfügt.³

Bisher gelingt dies auch nur partiell, etwa mittels Hemmung der

Thrombozytenaggregation durch Acetylsalizylsäure oder Nachfolgepräparate Clopidogrel oder die GIIb/IIIa-Inhibitoren. In der Physician's Health Study⁴ war mit 100 mg Aspirin vs. Placebo die Herzinfarktrate 44 Prozent geringer.

Beate Roxane Jaeger,
Dietrich Seidel,
Institut für
Klinische Chemie,
Klinikum der
Universität München

Erfolge zeigten sich auch in der Sekundärprävention, etwa bei stabiler Angina pectoris minus 34 Prozent (SAPAT Trial⁵) oder in der Reinfarktprophylaxe minus 23 Prozent (ISIS-2-Studie⁶).

Fibrinogen als diagnostische und therapeutische Zielgröße

Die gewisse Diskrepanz in der Effizienz zwischen Primär- und Sekundärprävention weist darauf hin, dass die Thrombozytenaggregationshemmung mit zunehmender Krankheitsschwere weniger wirksam wird, weil mit der zunehmenden Endothelverletzung eine höhere Gerinnungsbereitschaft von Seiten der plasmatischen Gerinnungskaskade vorliegt.

Bekanntlich besteht ein Thrombus neben zellulären Elementen aus quervernetztem Fibrin. Dabei

entsteht das unlösliche Fibrin durch proteolytische Spaltung – katalysiert von der Serin-Protease Thrombin – aus dem löslichen Plasmaprotein Fibrinogen. Nicht zuletzt dank der jüngsten Entwicklungen oral verfügbarer Thrombininhibitoren, einer Substanzklasse, die der Klinik neue Perspektiven bietet, rückt Fibrinogen wieder in den Mittelpunkt des Interesses als diagnostische und therapeutische Zielgröße. Ätiologisch betrachtet ist Fibrinogen eine entscheidende Kenngröße für die Atherothrombose. Bemerkenswert ist hierbei das breite Spektrum von Assoziationen: Ohne Fibrinogen kein Infarkt, keine instabile Angina pectoris, keine fortgeschrittene KHK, keine ischämische Kardiomyopathie, keine Restenose, keine Bypass- und PTCA-Frühverschlüsse, kein

Vorhofflimmern, keine Herzinsuffizienz, keine konzentrische Linksherzhypertrophie beim Dialysepatienten, keine Venenthrombose, keine Transplantatvaskulopathie, keine diabetische Makroangiopathie, keine Mikroembolien, kein Koronarkalk, keine periphere und zerebrale Ischämie.⁷⁻⁴²

Besonders klar wird die prognostische Relevanz von Fibrinogen, wenn man die enge Assoziation zur Gesamtmortalität betrachtet – in Übereinstimmung mit diesen Befunden korreliert Fibrinogen enger mit den tödlichen als mit den nicht tödlichen Infarkten.⁷⁻¹⁸

Während jedoch LDL- und HDL-Cholesterin wie auch das C-reaktive Protein längst integraler Bestandteil nahezu jeder kardiologisch orientierten Basisuntersuchung sind, fristet der Risikofaktor Fibrinogen noch weitestgehend

Tab. 1: Fibrinogen und Atherothrombose – Statistische Kriterien zum Risikofaktor		
Studientypen	Prospektiv/ Cross sectional	<i>Primärprävention:</i> Gothenburg, Framingham, Northwick Park, PROCAM, Caerphilly Et Speedwell, GRIPS, Leigh, Katsuhiko <i>Sekundärprävention:</i> Scottish Heart Health, Edinburgh Artery Study, CSHDS Study
Gütekriterien	Relatives Risiko Dosis-Abhängigkeit	Das relative Risiko steigt proportional zu den Fibrinogentertilen oder -quartilen; in der oberen Tertile (>3 g/L) liegt das relative Risiko bei 2,45 lineare Beziehung zwischen Fibrinogenkonzentration und Anzahl der betroffenen Koronarien (1/2/3-Gefäß-KHK); entsprechend Fibrinogen bei instabiler Angina > als bei stabiler Angina ($\Delta = \text{-----} ???$)
Konsistenz	Versch. Populationen Versch. Methoden	Die Assoziation gilt für Männer und Frauen und verschiedenste ethnische Gruppen z.B: niedrigere Fibrinogenwerte in Japan, höhere Werte in Schottland als in Süddeutschland vergleichbare Resultate trotz unterschiedlicher Messmethoden
Epidemiologische Plausibilität	Koinzidenzen	Weitestgehend ausgeschlossen durch multivariate Analysen großer Prospektivstudien Reversibilität und Assoziationen zu anderen Risikofaktoren (Viskosität, Rauchen, Faktor VII)
Spezifität	Schwachpunkt	Relativ hohe biologische Variabilität von ca. 10 bis 20 Prozent, Beeinträchtigung des Prognostischen Wertes durch Überlagerung mit unspezifischen Infekten
Zeitverlauf	Kompatibilität	Gegeben, belegt durch genetische Fibrinogenvarianten, die mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert sind, durch langfristige Kohortenstudien zur Primärprävention, durch die biologische Plausibilität und durch Interventionsstudien

ein Schattendasein und dies aus pathophysiologischer Sicht zu Unrecht. Bereits in der Northwick-Park-Heart-Studie^{7,8} (n=1.511 Männer; n=109 Myokardinfarkte; Follow-up: 7,3–13,5 Jahre) war Plasmafibrinogen prognostisch stärker als Cholesterin. 0,6 g/l mehr Fibrinogen bedeutete ein um 84 Prozent höheres Herzinfarkttrisiko in den kommenden fünf Jahren (+43% für Cholesterin). Denn wie aus Tabelle 1 ersichtlich, erfüllt Fibrinogen nicht nur die Kriterien eines eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktors, der additive Effekt der Hyperfibrinogenämie zu anderen kardialen Risikofaktoren ist gut belegt, besonders im Hinblick auf die akuten koronaren Syndrome.

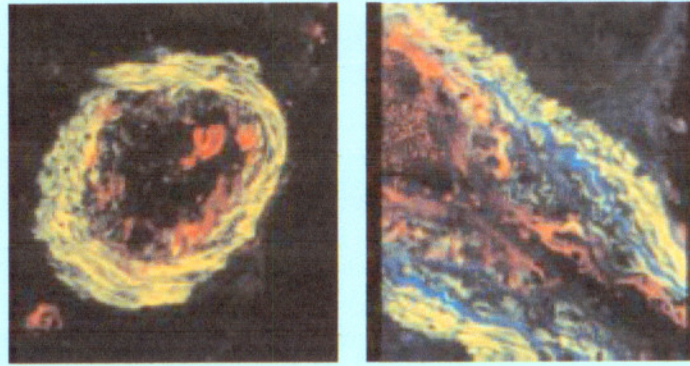
Fibrinogen und Hypertonie

In der Göteborg-Studie¹¹ beispielsweise war bei Patienten mit systolischer Hypertonie >180 mmHg und Fibrinogenspiegeln >500 mg/dl das Herzinfarkttrisiko um Faktor 12 höher als bei Hypertonikern mit normalen Fibrinogenwerten. Analog zeigte sich in der Leigh-Studie¹² bei arterieller Hypertonie der oberen Fibrinogentertile >350 mg/dL ein 12-fach höheres kardiovaskuläres Risiko als bei Patienten der unteren Tertile von <290 mg/dL.

Fibrinogen und Rauchen

Zwischen der Zahl der gerauchten Zigaretten und der Höhe des Fibrinogenspiegels besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, wie man seit der Framingham-Studie weiß. Raucher haben durchschnittlich 30 mg/dL höhere Plasmafibrinogenspiegel¹³ als Nichtraucher, und die Erhöhung des Fibrinogenspiegels ist noch vor der vasokonstriktiven Wirkung von Nikotin der wichtigste Schädigungsmechanismus.

Abb. 1 und 2: Darstellungen eines vulnerablen Plaques



Die Abbildungen zeigen links einen immunhistochemischen Quer- und rechts einen Längsschnitt einer Nierenarterie mit einem vulnerablen atherosklerotischen Plaque mit Fibrinablagerungen. Die Schnitte wurden inkubiert mit Antikörpern gegen Fibrin (rot) und gegen das für glatte Muskelzellen spezifische Alpha-Aktin (grün). Die Lamina elastica interna stellt sich blau dar.

Immunhistochemische Doppel-Antikörper Färbetechnik. Original magnification X250, Fotos aufgenommen von Carlos Labarrera.

Fibrinogen und Hyperlipidämie

Die großen prospektiven Studien wie ECAT,¹⁴ PROCAM,¹⁷ GRIPS¹⁸ belegen die additive bzw. kumulative Wirkung zwischen LDL-Cholesterin und Fibrinogen. Das gilt besonders jeweils für die oberste Fibrinogentertile, wo das Risiko fataler koronarer Ereignisse auf das sechs- bis neunfache ansteigt. Assoziationen sind auch für die Triglyzeride, Faktor VII, Antithrombin sowie eine verringerte fibrinolytische Aktivität beschrieben worden.

Fibrinogen und Diabetes

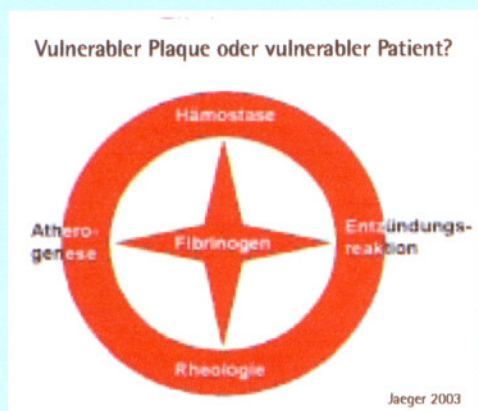
Diabetiker Typ I und II haben signifikant höhere Fibrinogenspiegel, sowie auch höhere von Willebrand-Faktor- und Faktor-VII-Spiegel, erhöhte Werte findet man auch beim metabolischen Syndrom.¹⁹

Nach heutigem Kenntnisstand ist Fibrinogen mehr als ein kardiovaskulärer Risikofaktor: Es ist das Substrat der Atherothrombose, und Thrombin ist sein Effektor.

Bedeutung des Fibrinogens für den vulnerablen Plaque

Um die Bedeutung von Fibrinogen für den vulnerablen Plaque zu erläutern, sei vorab auf die Spezifika des von Little²⁰ geprägten Begriffs »vulnerabler Plaque« eingegangen, die analog der Beschreibung der Typ VI-Läsion »complicated lesion« von Stary entspricht: kennzeichnend sind der weiche Lipid- bzw. Cholesterinesterkern, der geringe Kollagen- und Muskelzellgehalt, der mit zunehmender Instabilität abnehmende Fibrinanteil, die Invasion von Entzündungszellen T-Lymphozyten, Granulozyten, und v. a. Makrophagen, Schaumzellen mit Expression von Zytokinen wie IL-6, IL-1, IL-8, TNF-alpha, TGF-beta, sowie Komplement und CRP, der hohe Gehalt an tissue factor, Expression von CD40, sowie die ausgedünnte fibröse Kappe mit den schwachen Schultern, thrombotischen Auflagerungen, Einrissen und Einblutungen. Hier laufen apoptotische und regenerative Prozesse gleichzeitig ab, und häufig sind exogene

Abb. 3: Fibrinogen



Verschiedene Endothelnoxe wie erhöhte LDL-Cholesterinwerte, TNF-alpha oder entzündliche Prozesse schädigen das Endothel. Wenn eine Endothelverletzung vorliegt, wird die Gerinnung aktiviert. Dabei wird Fibrinogen zu Fibrin umgebaut und es bildet sich ein Thrombus, indem Fibrinogen die Thrombozyten zusammenballt über die GIIb/IIIa-Rezeptoren. Gleichzeitig wird Fibrinogen aus den alpha-Granula der Thrombozyten freigesetzt zusammen mit platelet derived growth factor (PLDF) und Thromboxan A2, die eine Thrombozytenaktivierung und eine Gefäßkontraktion verursachen.

Bei Endothelverletzungen wird Fibrinogen direkt in den Plaque bzw. den Subendothelraum inkorporiert. Es bindet wandständiges LDL und die Ablagerung erfolgt proportional zur Plasmafibrinogenkonzentration. Die gleichzeitige Vasokonstriktion bewirkt infolge der Radiusänderung eine massive Viskositätssteigerung und Druckerhöhung, wodurch mehr Fibrinogen in das Gewebe abgepresst wird. Bereits die Anlagerung von Fibrinogen an das Endothel verstärkt den Fibrinogenantrieb.

Erhöhte Fibrinogenspiegel erhöhen die Plasmaviskosität, die im Bereich der Mikrozirkulation direkt proportional zur Vollblutviskosität ist, ferner die Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenaggregation. Durch die gestörte Mikrozirkulation kann eine Minderperfusion und somit Sauerstoffmangel eintreten, was wiederum die Reinigung der Arterie von den entzündlichen Prozessen behindert. Im Normalfall dienen diese Mechanismen der Schadensbegrenzung und der schnellen Blutstillung.

Anhaltende Fibrinogenerhöhungen ihrerseits beschleunigen die Progression atherosklerotischer Erkrankungen, zudem sie auch durch Freisetzung der Spaltprodukte mitogene Eigenschaften haben und das Wachstum glatter Muskelzellen anregen.

Zeitgleich mit der Fibrinbildung werden fibrinolytische Prozesse in Gang gesetzt, die der Wundbegrenzung dienen und den Prozess auf engem Raum begrenzen.

Faktoren der Auslöser für den Übergang zum akuten koronaren Syndrom. Exogene Faktoren können z.B. Infektionen sein, die eine Akut-Phase-Reaktion mit starkem Fibrinogenanstieg triggern,²¹⁻²⁴ oder schwächere Stimuli, wie körperliche Anstrengung oder psychosozialer Stress, die beide ebenfalls die prothrombotische Seite der Gerinnungskaskade aktivieren und die fibrinolytische Seite abschwächen.

Abbildung 3 und Tabelle 2 beschreiben die zentrale Bedeutung von Fibrin(ogen) für den vulnerablen Plaque bzw. das akute koronare Syndrom.

Fibrinogen und Atherogenese

Aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist bekannt, dass Fibrinogen bereits Bestandteil der frühesten atherosklerotischen Ablagerungen ist, intimale Ödeme verursacht,²⁵⁻²⁸ und sich proportional zur Plasmakonzentration ablagert. Die Präsenz von Fibrin in Plaques wird lediglich in vielen Studien nicht erwähnt, weil es spezieller Färbungen bzw. Antikörper bedarf, um den Nachweis zu erbringen. Ferner zeigen Bindungsstudien die hohe Affinität zwischen Lipidtröpfchen-/Micellen und Fibrinogen, dessen Funktion auch nach der irreversiblen Bindung an die hydrophoben Lipide erhalten bleibt.²⁹ Dies kann im Hinblick auf den vulnerablen Plaque besonders kritisch sein, da die hohe Lipidladung zur Adsorption von Fibrinogen führt und vice versa, welches durch Thrombin aus den »plaqueständigen« Makrophagen und Plättchen, sowie durch an Stellen kleinerer Einrisse infolge der Kontaktaktivierung via CD40, tissue factor zum Gerinnsel aggregiert und so eine positive Verstärkerreaktion auslöst.

Fibrinogen und Gerinnung

Außer der Anlagerung von Fibrinogen an eine verletzte Stelle der Gefäßwand, da wo die Antihafbeschichtung der Proteoglykane aufgehoben ist, bewirkt die Adhäsion bereits eine massive Beschleunigung der prothrombotischen Kaskade. Die Blutgerinnung kann bekanntlich als eine autokatalytische Verstärkerkaskade angesehen werden, wobei Thrombin der entscheidende Effektor ist, der auch Faktor XIII aktiviert und das Gerinnsel durch Quervernetzung verfestigt und unlöslich macht.

Etwa zeitgleich mit der Aktivierung der Gerinnungskaskade wird der gegenläufige Prozess aktiviert, die Fibrinolyse. Dadurch bleibt die Gerinnung eng auf den Ort der Verletzung beschränkt, überschießenden Reaktionen wird vorgebeugt, und das Gerinnsel kann nach Abheilen der Wunde wieder abgebaut werden. Zudem behindern hohe Fibrinogenkonzentrationen die Auflösung von Thromben, und auch Lyse-therapien mit Streptokinase, Antistreptase greifen hier wesentlich schlechter.

Fibrinogen und Rheologie

Bedingt durch die lang gestreckte Struktur des Moleküls sind dauerhaft erhöhte Plasmafibrinogenspiegel schon deshalb schädlich, weil sie die Vollblut- und die Plasmaviskosität signifikant erhöhen, die Aggregation von Erythrozyten, Leukozyten und Blutplättchen determinieren, und besonders in ischämischen und poststenotischen Arealen flusslimitierend agieren können, zudem in der gesamten Mikrozirkulation negativ auf den Vasotonus und die Gefäßpermeabilität, wie auch auf die Proliferation wandständiger glatter Muskelzellen und Endothelzellen einwirken und, proportional zur Plasmakonzentration, in Plaques und

Tab. 2: Fibrinogen und Atherothrombose – Biologische Plausibilität des Risikofaktors

Hämostase	Plasmatische Gerinnung	Substrat der prothrombotischen Kaskade Substrat der fibrinolytischen Kaskade	Effektor: Thrombin Effektor: Plasmin
	Thrombozytenaggregation	Bindeglied zwischen Thrombozyten Thrombusstabilisator	Rezeptor: Glykoprotein IIb/IIIa Effektor: Faktor XIII
Rheologie	Mikrozirkulation	Determinante der Plasmaviskosität Determinante der Erythrozytenaggregation	Ursache: Molekularstruktur Wirkung: Scherstress
	Vasotonus	Gefäßpermeabilität und Vasotonus Blutfluss und Gewebsoxygenierung	Effektor: VEGF, tissue factor
Atherogenese	Plaqueswachstum	Bestandteil früher atherosklerotischer Läsionen Wachsender Anteil in komplizierten Plaques	Bindet an verletztes Endothel Proport. zum Plasmaspiegel
	Plaquesvulnerabilität	Subendothelial Bindung an LDL, Lp(a), Thrombin Wachstumsfaktor für glatte Muskelzellen (FSP)	Aktiviert IL-6 Synthese Aktiviert Makrophagen
Entzündung	Akut-Phase-Reaktion	Isolation, Begrenzung des Entzündungsherdes Wundheilung, Reparatur des Entzündungsherdes	Effektor: IL-6, TNF-alpha
	Chron.-Phase-Reaktion	Abwehr wiederkehrender Entzündungsursachen »Geprimtes« chronisch aktiviertes Gerinnungssystem	Effektor: Makrophage, TF

Blutgerinnsel inkorporiert werden und letztlich den Sauerstoffaustausch sowie Reparaturprozesse behindern können.

Fibrinogen und Entzündung

Fibrinogen ist wesentlicher Bestandteil einer mehr oder minder stereotypen Akut-Phase-Reaktion, die typischerweise ausgelöst wird durch das akute koronare Syndrom und eine Vielzahl anderer Prozesse (Trauma, Operation, Verbrennung, Gewebsinfarzierung, verschiedene immunologisch oder entzündlich getriggerte Prozesse, Malignome etc). Die entscheidenden Mediatoren sind hier IL-6 und TNF-alpha. Ihre Freisetzung führt zu einer massiven hepatischen Fibrinogensynthese (bis zu 10 g pro Tag) und Thrombozytose, die zusammenwirken in der Begrenzung von entzündlichen Prozessen durch eine starke Gerinnungsaktivierung respice Thrombusbildung. Gleichzeitig wird die Endothelzelladhäsion und -proliferation im Rahmen der Wundheilung im weiteren Sinne angestoßen. IL-6 stimuliert gleichzeitig auch die

Freisetzung von CRP.

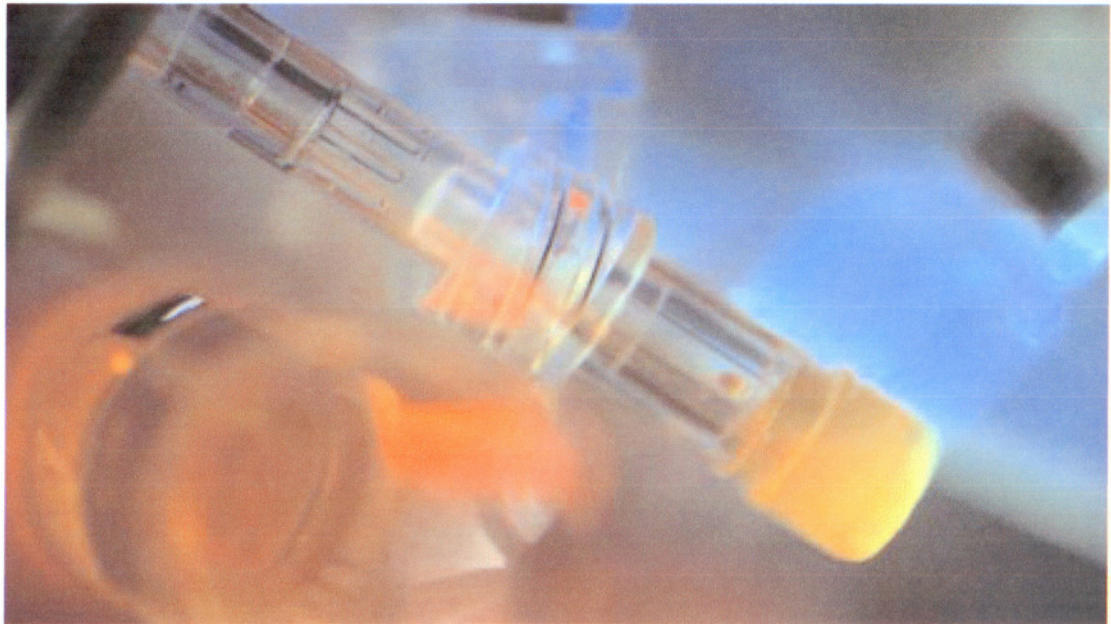
Daraus folgt, dass man das Auftreten eines akuten koronaren Syndroms auch als eine Form einer überschießenden Akut-Phase-Reaktion betrachten kann, die zu einer okklusiven Thrombosierung mit Infarzierung geführt hat. Ursache hierfür kann sein:

1. ein übermächtiger exogener Stimulus als Trigger für eine Akut-Phase-Reaktion, häufig z.B. Infektionen aber auch körperliche Anstrengungen oder psychosozialer »Stress«, welche nachweislich die prothrombotischen Faktoren verstärken und die antithrombotische Kapazität verringert oder
2. ein ausgeprägter (zumeist chronisch wirksamer) endogener Stimulus – typischerweise disseminierte Endothelschädigungen, wie sie typischerweise bei den Hochrisikogruppen Diabetiker, Dialysepatient oder nach Transplantation anzutreffen sind, weil hier neben der Atherosklerose andere endotheliale Schädigungsmuster (Glykosylierung, mangelnde Clearance, immunologische Prozesse) wirksam werden, die ih-

reits die prothrombotische Reaktionsmuster auslösen und verstärken können.

Diagnostische Aspekte der Fibrinogenbestimmung

Blut ist ein fibrinogenreiches Medium. Schon ein Fünftel (0.5 bis 1 g/L) der vorhandenen Blutkonzentration wäre ausreichend, um eine normale Blutstillung zu gewährleisten. Höhere Konzentrationen (>1,5 g/L) werden lediglich intraoperativ und in der späteren postoperativen Phase oder ähnlichen Ausnahmesituationen (Polytrauma, Sepsis, intravasaler Verbrauch) für die ungestörte Wundheilung benötigt. Auch die Reservekazität ist enorm. Im Bedarfsfall kann im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion in nur einem Tag bis zu 10 g von der Leber nachgeliefert werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Synthese der β -Kette. Plasmafibrinogen macht circa zwei bis drei Prozent des Bluteiweißes aus. Dabei ist die individuelle Plasmafibrinogenkonzentra-



tion weitestgehend unabhängig von der Nahrungsmittelzufuhr und zu 20 bis 50 Prozent genetisch determiniert.^{21,22,23}

Was kann man von Fibrinogen als diagnostische Kenngröße erwarten? Wenn es darum geht, den Gesunden vom Kranken zu unterscheiden (Sensitivität/Spezifität) und gefährdete Patienten vor dem Auftreten klinischer Komplikationen zu erkennen (prädiktiver Wert), gibt es spezifischere Parameter. Aus der Vielzahl endogener und exogener Einflussgrößen auf die Höhe des Fibrinogenspiegels (genetische Faktoren, Alter, Jahreszeit, Rauchen, Schwangerschaft, Menopause, Infektionen) resultiert eine relativ hohe intraindividuelle Variabilität von 6 bis 12 Prozent.

Im Laufe des Lebens steigt der Plasmaspiegel durchschnittlich von 200 auf 300 mg/dL an. Je nachdem, welche Studie zugrunde gelegt wird, unterscheidet sich der Gesunde vom Herzkranken um durchschnittlich 20 bis 30 mg/dL. Auf den ersten Blick erscheint diese Differenz von 10 bis 20 Prozent nicht groß zu sein, doch vergleichsweise entsprechen die Werte des Kranken denen eines Gesunden,

der 25 Jahre älter ist. Werte >300 mg/dL (koagulometrisch nach der Clauss-Methode) liegen bereits oberhalb des Medians der Verteilung und bedeuten ein erhöhtes Risiko. Berücksichtigt man die anamnestischen Angaben des Patienten sowie den Zusammenhang zu anderen Risiken, ist Fibrinogen eine einfache, kostengünstige Screeninguntersuchung. Unverzichtbar sind longitudinale Fibrinogenmessungen in der Sekundärprävention der Atherosklerose oder nach kardiologischen und kardiochirurgischen Maßnahmen, weil sie besonders auch akute Gefährdungen besser erkennen lassen.

Aus Gründen der Praktikabilität und der besseren Vergleichbarkeit in internationalen Studien wäre es wünschenswert, wenn die verschiedenen Nachweismethoden vereinheitlicht würden und international gültige Messstandards allgemeine Anerkennung fänden. Zudem unterscheiden sich auch die Referenzbereiche der verschiedenen Messprinzipien (koagulometrisch: 150–400 mg/dL versus immunologisch 200–600 mg/dL) erheblich, so dass bei der Angabe von Cut-Off-Werten jeweils das

Nachweisverfahren anzugeben ist. Außerdem beträgt der Interassay-Variationskoeffizient circa drei bis sechs Prozent, zuzüglich zur erwähnten biologischen Variabilität.

Therapeutische Aspekte der Fibrinogensenkung

Der definitive Beweis für die vorgenannten Überlegungen ist erst dann erbracht, wenn sich in randomisierten prospektiven Interventionsstudien die Fibrinogensenkung als erfolgreiche Prävention und Therapie des akuten koronaren Syndroms erweist. Der Nutzen für die Therapie ist prinzipiell erbracht. Hier haben sich fibrinolytische Therapien etabliert, die dosisabhängig einen starken Fibrinogenabfall (<0,1g/L), wie Streptokinase oder Urokinase, oder einen nur mäßigen Fibrinogenabfall wie tPA, Prourokinase hervorrufen.

Bei Ancrod oder Defibrase wird ein therapeutischer Bereich von 0,8–2 g/L Fibrinogen angestrebt. Probleme ergeben sich durch die schlechte Steuerbarkeit der Substanzen und potenziell gefährliche Blutungsrisiken. Zudem eig-

nen sich alle Präparate nicht für die Dauertherapie.

Auch bei den GIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten handelt es sich um Substanzen, die Fibrinogen kompetitiv aus seiner Rezeptorbindung am Thrombozyten verdrängen und somit die Fibrinogenwirkung aufheben. Ihre Affinität ist extrem hoch und sie haben sich in der instabilen Angina pectoris und im Myokardinfarkt bewährt. Ein wesentlicher Nachteil besteht allerdings darin, dass die Fibrinogenmoleküle selbst entfernt werden können, was zur Folge hat, dass die nachteiligen hämorrhologischen Effekte überschüssiger Fibrinogenspiegel nicht wegfallen.

Für die Prävention steht dieser Beweis letztlich noch aus, weil derzeit noch keine entsprechenden Medikamente auf dem Markt sind, die einen selektiven bezahlbaren Ansatz erlauben. Durch eine streng vegetarische Ernährung und regelmäßiges körperliches Training kann man – einigen Studien zufolge – die Fibrinogenspiegel um durchschnittlich drei bis zehn Prozent senken, zumindest wenn man Trappist ist. Fibrate sind derzeit die wirksamsten Medikamente zur Fibrinogensenkung, zwischen 15 und 30 Prozent bewegen sich die Resultate je nach der Wahl des Fibrates.¹⁵ Der Effekt ist jedoch nicht selektiv, da gleichzeitig auch das Lipoproteinprofil positiv beeinflusst wird. Auch Ticlopidin und anabole Steroide senken die Fibrinogenspiegel um rund zehn Prozent.

Die stärkste Fibrinogensenkung um 50 bis 60 Prozent lässt sich kurz- wie auch langfristig durch die Anwendung der H.E.L.P.-Apherese (Heparin-induzierte Extrakorporale LDL/Fibrinogen-Präzipitation) erzielen. (Der Erfolg basiert nicht allein auf der Fibrinogensenkung, die gleichzeitige Elimination

von löslichem Tissue-Faktor, Fibrinolyseprodukten, Prothrombin, vWF, F XIII LDL und CRP verstärkt den Effekt (eigene zum Teil unveröffentlichte Ergebnisse). Die Ergebnisse von Pilotstudien und Fallkontrollstudien zur Prävention und Therapie akuter kardiovaskulärer Komplikationen sind allerdings viel versprechend – besonders für Hochrisikopatienten – bedürfen jedoch bis zur allgemeinen Akzeptanz noch der Überprüfung in großen randomisierten Studien.⁴²⁻⁵⁰

Zusammenfassung

Fibrinogen ist wesentlich wichtiger für die Atherothrombose als häufig angenommen. Das beweist eine Metaanalyse von 22 Studien an 63.736 Menschen und 5.717 Ereignissen:¹ Bereits Fibrinogenwerte >303 mg/dL (gemessen nach Clauss) verdoppeln das Risiko, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden (Odds-ratio: 1.99, 95 prozentiges Konfidenzintervall, 1.85–2.13). Das gilt für Männer und Frauen, junge und alte Menschen, für die Primär- und die Sekundärprävention. Gerade für Hochrisikopatienten ist die Fibrinogenmessung wichtig: Konzentrationen in der oberen Tertile bedeuten ein 92 Prozent höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie eine Analyse der prospektiven Studien mit 9.639 Patienten und 671 Ereignissen erwiesen hat.¹

In Kombination mit anderen Risikofaktoren wie hohem Blutdruck, Hypercholesterinämie oder Diabetes kumuliert das Risiko für tödliche und nichttödliche atherothrombotische Komplikationen auf das 6- bis 12-fache. Dabei ist Fibrinogen ein eigenständiger Risikofaktor für kardiale und extrakardiale atherothrombotische

Komplikationen, einschließlich iatrogenen Komplikationen wie Restenose nach PTCA und Stenting.

Fibrin(ogen) und sein Effektor Thrombin bestimmen wesentlich das Ausmaß atherothrombotischer Komplikationen, weil sie Substrat und Bindeglied der beteiligten Subsysteme: Atherogenese, Gerinnung/ Fibrinolyse, Rheologie/Vasotonus und Entzündung sind. Interventionsstudien mit Fibrinolytika/ defibrinierenden Substanzen und GIIb/IIIa-Inhibitoren bei den akuten kardiovaskulären Syndromen bestätigen den Nutzen, wie sich auch der präventive Einsatz von Fibraten durch kombinierte moderate Fibrinogen- und Cholesterinsenkung dazu beiträgt, die Reinfarktrate zu senken. Der Erfolg einer massiven Senkung der Fibrinogenkonzentration mithilfe der H.E.L.P.-Apherese bestätigt in ersten Studien die Strategie zur Optimierung der Atherothromboseprävention dahingehend, dass man das Blut so effektiv wie möglich von endothelschädigenden Faktoren befreien soll, solange man die multiplen Plaques selbst nicht behandeln kann, weil Änderungen der Blutzusammensetzung rückwirken auf die Konsistenz und Festigkeit der vulnerablen Plaques.

Literatur:

1. Rioufol , Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E,desjo E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106(7):804-8.
2. Erbel R. the vulnerable patient. Editorial. *Herz* 2003.
3. D Davidson CJ, Tuddenham EG, McVey JH. 450 million years of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2003. Jul;1(7):1487-94.
4. Physician's Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
5. Juul-Möller et al. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 3540:1421-25.

6. ISIS-2 Collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither in 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2; Lancet 1988; 2(8607):349-360.
7. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG. Hemostatic function and cardiovascular death: early results of the Northwick Park Heart study. Lancet. 1980; 1: 1050-1054.
8. Meade Tw, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Hemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart study. Lancet 1986; 2: 533-537.
9. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW for the European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N Engl J Med. 1995; 332: 635-641.
10. Haines AP, Howarth D, North WRS, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, Raftery EB, Craig MWM. Hemostatic variables and outcome of acute new myocardial infarction. Throm Haemost. 1983; 50:800-803.
11. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med. 1984;311: 501-505.
12. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor. J Roy Coll Gen Pract 1985; 35:565-9.
13. Kannel WB, D'Agostini RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham study. Am Heart J. 1987; 113: 1006-1010.
14. Thompson SG, Fectrup C, Squire E, Heyse U, Breithardt G, van de Loo JCW, Kienast J. Anti-thrombin III and Fibrinogen as Predictors of Cardiac Events in Patients with Angina Pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16:357-362
15. Benderly M, Graff E, Reicher-Seiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U, for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16:351-356.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 1992; 310-318
17. Heinrich J, Funke H, Rust S, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Impact of polymorphism in the alpha- and beta-fibrinogen gene on plasma fibrinogen concentrations of coronary heart disease patients. Thromb Res. 1995; 77:209-215.
18. Cremer P, Nagel D, Labrot B et al. Lp(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL-cholesterol, and other risk factors: the results from the prospective Göttingen Risk Incidence Study (GRIPS). Europ J Clin Invest 1994; 24:444-53.
19. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. Europ Heart J 1995; 16(SupplA):21-4.
20. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 44G-47G.
21. Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation at fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. Lancet. 1987; 1: 1452-1455.
22. Roy SN, Mukhopadhyay G, Redman CM. Regulation of fibrinogen assembly: transfection of Hep G2 cells with B beta cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen. J Biol Chem. 1990; 265: 6389-6393.
23. Dalmon J, Laurent M, Courtois G. The human beta fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. Mol Cell Biol. 1993; 13: 1183-1193.
24. Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis DP, Jagroop IA, Dollery C, Moutl J, Benhizia F, Deanfield J, Jubb M, World M, McEwan JR, Winder A, Humphries S. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G-453-A polymorphism of the beta-fibrinogen gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16:386-391.
25. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. Clin Haematol. 1986; 15: 355-370.
26. Velican D, Velican C. Study of fibrous plaques occurring in the coronary arteries of children. Atherosclerosis. 1979; 33: 201-215.
27. Resch K, Ernst E, Matrai A, Paulsen H. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. Ann Intern Med. 1992; 117: 371-375.
28. Ernst E. Plasma fibrinogen: an independent cardiovascular risk factor. J Intern Med. 1990; 227: 365-372
29. Retzinger GS, DeAngelis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of hydrophobic phases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1948-57.
30. Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. Arteriosclerosis. 1990; 10: 1-7.
31. Watanabe K, Tanaka K. Influence of fibrin, fibrinogen and fibrinogen degradation products on cultured endothelial cells. Atherosclerosis. 1983; 48: 57-70.
32. Montalescot G, Ankril A, Vicaut E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. Circulation 1995; 92:31-8.
33. Lowe GDO, Fowkes W, Koenig W. (eds). Fibrinogen and cardiovascular disease. Europ Heart J 1995; 16 (Suppl A).
34. Shah P, Chander R, Daly K. Plasma fibrinogen level and other risk factor profile: association with coronary artery disease. Br Heart J. 1995; 71: 25. Abstract.
35. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors of ischemic heart disease. Circulation. 1991; 83: 836-844.
36. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino P, Bonanno G et al. Fibrinogen, mortality, and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. J Intern Med 2003; 254 (2):132-9.
37. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. BMJ. 1991; 303: 605-609.
38. Scarabin P-Y, Bara L, Ricard S, Poirier O, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Evans AE, Samama MM, Cambien F. Genetic variation at the beta-fibrinogen locus in relation to plasma fibrinogen concentrations and risk of myocardial infarction: the ECTIM study. Arterioscler Thromb. 1993; 13: 886-891.
39. Wilkes HC, Kelleher C, Meade TW. Smoking and plasma fibrinogen. Lancet. 1988; 1: 307-308.
40. Erbel R, Heusch G. Brief review: coronary microembolization. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 22-24.
41. Lorenzot R, Sobel JH, Bini A, Witte Ld. Low molecular weight fibrinogen degradation products stimulate the release of growth factors from endothelial cells. Thrombosis and Hemostasis 1992; 68 (3):357-63.
42. Seidel D. Apheresis. In: Kostner GM, Kostner KM, Atherosclerosis: Risk factors, diagnosis, and treatment Monduzzi editore. International Proceedings 2002, EAS Salzburg 2002: 609-614.
43. Jaeger BR. The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: a review. Therap Apheresis and Dialysis 2003; 7(4):391-6.
44. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Thiery J, Seidel D. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability - a different pathophysiologic approach. Therap Apheresis 2001; 5(4):252-9.
45. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matia MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing H.E.L.P. LDL apheresis. Atherosclerosis 2001; 158:495-498.
46. Jaeger BR, Isobanelis T, Bengel F, Schwaiger M, Seidel D. Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr 2002; 141(1):125-128.
47. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U, Brückner W, von Scheidt W, Kreuzer E, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D. Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. Circulation 1997; 96 (Suppl. II):154-8
48. Jaeger BR, Oberhoffer M, Kreuzer E, Überfuhr P, Reichart B, Seidel D. Postoperative lowering of fibrinogen for the prevention of early graft closure after CABG. Atherosclerosis 2002; 140 (Suppl):157.
49. Jaeger BR, Kreuzer E, Knez A, Leber A, Überfuhr P, Bömer M, Milz P, Reichart B, Seidel D. Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through Heparin mediated Low density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage. Ther Apher 2002; 6(5):394-398.
50. Pfefferkorn TK, Knüppel T, Jaeger BR, Thiery J, Hamann G. Increased CO2-reactivity after Heparin-mediated Extracorporeal LDL Precipitation in patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia. Stroke 1999;30:1802-6.