

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Schunkert)

**Fibrinogenkonzentrationen und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit  
koronaren Herzerkrankungen**

Dritan Keta

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E.J. Rumenny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. A. Kastrati
2. Univ.- Prof. Dr. K. - L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 22.08.2014 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2014 angenommen.

## Zusammenfassung

### Hintergrund und Ziele:

Der Nutzen von Fibrinogen zur Risikostratifizierung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bislang nicht belegt. Die Ziele dieser Studie bestehen aus:

- 1) Der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Konzentration des im Blut zirkulierenden Fibrinogens und der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung, welche einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden.
- 2) Der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Fibrinogenkonzentration im Blut und der ein Jahres Mortalität verschiedener Subgruppen von Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung, welche einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden.
- 3) Der Untersuchung des möglichen prognostischen Wertes von Fibrinogen im Vergleich zum C-reaktiven Protein (CRP) bei der Risikoevaluation von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Beurteilung ob die Nutzung beider Biomarker einen Vorteil gegenüber der getrennten Nutzung dieser Marker birgt.
- 4) Den prognostischen Wert von Fibrinogen zusätzlich zu traditionellen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren zu bewerten.

**Methodik:** In diese Studie wurden 13195 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung bei denen Fibrinogenwerte zur Verfügung standen eingeschlossen.

Die ROC-Kurvenanalyse zeigt, dass die geeignete Fibrinogen-Toleranzgrenze für die Prognose der Mortalität bei 402,0 mg/dl liegt. Dem entsprechend wurde das Patientenkollektiv zur Untersuchung der Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand dieser Toleranzgrenze in zwei Gruppen aufgeteilt: einer Gruppe mit Fibrinogen  $\geq 402,0$  mg/dl (n=5198) und einer Gruppe mit Fibrinogen  $< 402,0$  mg/dl (n=7997).

Für den Vergleich von Fibrinogen mit CRP als prognostischen Faktor wurden (13100 Patienten waren für diese Analyse verfügbar) die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. (Fibrinogen  $>/\leq 350$  mg/dl beziehungsweise CRP  $>/\leq 3$  mg/L aufgeteilt; Patienten mit CRP  $\leq 3$  mg/L und Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl (n=4206); Patienten mit CRP  $\leq 3$  mg/L und Fibrinogen  $> 350$  mg/dl (n=3132); Patienten mit CRP  $> 3$  mg/L und Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl (n=1273) und Patienten mit CRP  $> 3$  mg/L und Fibrinogen  $> 350$  mg/dl (n=4489)). Die Primärvariabel ist die ein Jahres Gesamtmortalität.

**Ergebnisse:** Todesfälle traten bei 393 Patienten mit Fibrinogenkonzentrationen  $> 402,0$  mg/dl und bei 246 Patienten mit Fibrinogenkonzentrationen  $\leq 402,0$  mg/dl auf (Kaplan-Meier-Analyse der Sterblichkeitsrate 7,7% und 3,1%, Logrank-Test  $P < 0,001$ ). Die Korrelation von Fibrinogen und Mortalität folgt einem "J-förmigen" Muster, mit der niedrigsten Mortalität bei Fibrinogenkonzentrationen von 295 mg/dl bis 369 mg/dl.

Nach Adjustierung kardiovaskulärer Risikofaktoren und relevanter klinischer Variablen zeigt sich auch weiterhin eine Korrelation zwischen Fibrinogen und der gesamten Mortalität (angepasste Hazard-Ratio =1,07; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04-1,10;  $P < 0,001$ ). Für jede Erhöhung der Fibrinogenkonzentration um 50 mg/dl verbessert sich die Trennschärfe des Sterblichkeitsvorhersagemodells (die eingebundene Auflösungsverbesserung [IDI]=0,002;  $P = 0,32$ ) jedoch nicht.

In der Vergleichsanalyse von Fibrinogen mit CRP als prognostischen Faktor

(n=13100 Patienten) zeigte sich eine gesamt Mortalität von 0.48% (=634 Patienten: 75 Patienten mit CRP  $\leq$ 3 mg/L und Fibrinogen  $\leq$ 350 mg/dl, 91 Patienten mit CRP  $\leq$ 3 mg/L und Fibrinogen  $>$ 350 mg/dl, 87 Patienten mit CRP  $>$ 3 mg/L und Fibrinogen  $\leq$ 350 mg/dl sowie 381 Patienten mit CRP  $>$ 3 mg/L und Fibrinogen  $>$ 350 mg/dl (Kaplan-Meier-Analyse Mortalität respektive 1,8%, 3,0%, 7,0% und 8,7%; Logrank-Test  $P < 0,001$ ).

Die multivariate Analyse zeigt, dass zwar CRP (Hazard-Ratio [HR] =1,31; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,18-1,45) aber nicht Fibrinogen (Hazard-Ratio [HR]=0,99 [0,90-1,09]) ein unabhängige Variable zur Prognose der Mortalität darstellt.

Der c-Index (Kontingenzkoeffizient) [95% Konfidenzintervall] der alleinig Basismerkmale (Basisvariablen) betrachtenden Variante liegt bei nur 0,837 [0,818-0,956] und ist unerheblich angestiegen, nachdem Fibrinogen hinzugefügt wurde (c-Index 0,838 [0,819–0,857];  $P=0,096$  verglichen mit der alleinig Basismerkmale betrachtenden Variante). Das Hinzufügen von CRP zu derselben Variante hat den c-Index hingegen deutlich erhöht (c-Index 0,845 [0,826–0,864];  $P=0,032$  verglichen mit der alleinig Basismerkmale betrachtenden Variante). Demzufolge scheint CRP die Trennschärfe in Bezug auf die Vorhersage der einjährigen Sterblichkeitsrate zu erhöhen, Fibrinogen jedoch nicht.

**Schlussfolgerungen:** 1) Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist Fibrinogen ein unabhängige Variable zur Prognose der Mortalität, bietet aber keine zusätzlichen prognostischen Informationen zu den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. 2) CRP ist besser für die Vorhersage der Mortalität geeignet als Fibrinogen und bietet mehr prognostischen Informationen als konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	2
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Glossar	8
1. Einleitung	9
1.1. Die Rolle der Inflammation bei Atherosklerose	9
1.2. Fibrinogen und koronare Gefäßerkrankungen	15
2. Ziele der Thesis	18
3. Methoden	19
3.1. Untersuchte Patientendaten der Studien	19
3.2. Definitionen	20
3.3. Laborspezifikationen	21
3.4. Klinische Ergebnisse und Nachbeobachtung	22
3.5. Statische Analyse	23
4. Resultate	25
4.1 Patientencharakteristika	25
4.2. Klinische Ereignisse innerhalb eines Jahres	28
4.3. Schema des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und Mortalität	31
4.4. Subgruppenanalyse des Zusammenhangs zwischen Mortalität und Fibrinogen	32
4.5. Fibrinogen und Mortalität nach Anpassung für kardiovaskulären Risiken	34
4.6. Gegenüberstellung der prognostischen Wertes von Fibrinogen mit CRP	36
5. Diskussion	43
5.1. Wesentliche Ergebnisse	43
5.2. Zusammenhang zwischen Fibrinogen und koronaren Gefäßerkrankungen	45
5.3. Vergleich der prognostischen Werte von Fibrinogen und CRP	48
5.4. Limitierungen der Studien	52
5.5. Schlussfolgerungen	53
Referenzen	54

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 (A-D)	11
Abbildung 2	26
Abbildung 3	28
Abbildung 4	29
Abbildung 5	30
Abbildung 6	30
Abbildung 7	32
Abbildung 8	33
Abbildung 9	34
Abbildung 10	40
Abbildung 11	42

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	15
Tabelle 2	27
Tabelle 3	31
Tabelle 4	35
Tabelle 5	35
Tabelle 6	38
Tabelle 7	39
Tabelle 8	41
Tabelle 9	43

## Glossar

ACS	akutes Koronarsyndrom
AUC	area under curve
BMI	Body Mass Index
CAD	Koronare Herzerkrankung
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktive Protein
EC	endothelial cell
Fib	Fibrinogen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard-Ratio
ICAM	intracellular cell adhesion Molekül 1
IEL	internal elastic lamina
LDL	low density lipoprotein
LMPG	Laboratory Medicine Practice Guideline
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MFC	macrophage foam
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
OxLDL	oxidized low density lipoprotein (oxidiertes LDL)
PCI	Percutane Intervention
PRIME	Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve (Grenzwertoptimierungskurve)
ROS	reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)
SMC	smooth muscle cells (glatte Muskelzelle)
TNF $\alpha$	Tumor Nekrosefaktor alpha
VCAM 1	vascular cell Adhesionsmolekül



## 1. Einleitung

### 1.1. Die Rolle entzündlicher Prozesse bei der Entstehung von Atherosklerose

Unser Verständnis der Atherosklerose hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt. Die Lipid-Hypothese von Anitschkow und Chaladow von 1913 sah Atherosklerose als Prozess an, der in Verbindung zu einer passiven graduellen Lipidansammlung stand, welche die fortschreitende Stenose auslöste und letztendlich zum Verschluss der Gefäße führte. Diese Hypothese scheint veraltet.

Auch wenn andere Hypothesen wie die thrombogene und die verletzungsinduzierte existieren, erklärt keine von ihnen hinreichend die Genese, die Progression und die klinische Ausprägung der Atherosklerose.<sup>1</sup>

Aktuelle Theorien besagen, dass Atherosklerose ein dynamischer Prozess ist, der Wechselwirkungen zwischen Blutbestandteilen wie Zellen, Proteinen, kleinen Molekülen und intrinsischen lokalen Zellen, welche die Arterienwand besiedeln, beinhaltet. Bei dieser Theorie spielt die Inflammation eine entscheidende Rolle.

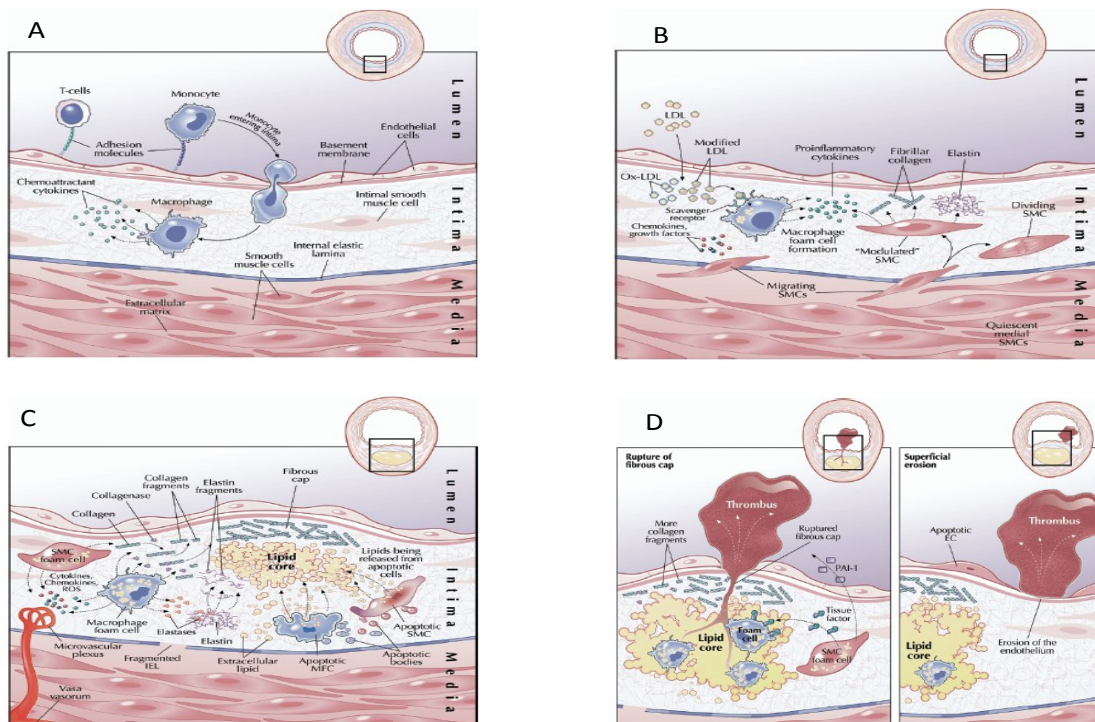
Sie dient als zusammenführender Mechanismus, der Risikofaktoren mit der Läsionsentstehung verbindet und erklärt die Neigung von Läsionen, thrombotische Komplikationen zu verursachen.<sup>2</sup>

Das normale Endothelium besitzt mächtige sehr wirksame antithrombotische, vasodilatorische und antiinflammatorische Eigenschaften. Wenn diese Eigenschaften durch verschiedene lokale und systemische Einflüsse, die zu einer sogenannten Endotheldysfunktion führen, verloren gehen, werden pro-inflammatorische Transkriptionsfaktoren aktiviert, was zu einer erhöhten Ausschüttung von Verwachsungsmolekülen und der Produktion von Zytokinen und Chemokinen führt,

die die Anheftung von Leukozyten an das Endothelium und deren Auswanderung in die Arterienwand erleichtert.<sup>1,2</sup>

Tatsächlich stellt die Anwerbung von Leukozyten eine der frühesten Ereignisse im atherosklerotischen Prozess dar (Abbildung 1A). Einmal in der Arterienwand verändern sich die nicht mehr zirkulierenden Leukozyten von mononukleären Zellen in Gewebemakrophagen (Abbildung 1B).

Der Übergang vom fettigen Streifen zu einem fettig-fibrösen Belag involviert die Aktivierung und Wanderung von kleinen Muskelzellen in den inneren Bereich unter dem Einfluss von verschiedenen Chemokinen und Wachstumsfaktoren. Glatte Muskelzellen sondern extrazelluläre Matrixkomponenten ab – wie etwa Kollagen und Elastin – und können sich als Reaktion auf mitogene Reize teilen. Die einkernigen Phagozyten absorbieren vom Blut veränderte Lipid-Protein-Komplexe (wie etwa oxidiertes LDL) durch ihre Fressrezeptoren und verwandeln sich in Schaumzellen. Die nun aktivierten einkernigen Phagozyten schütten in den Läsionen chemotaktisch anziehend wirkende Zytokine, proinflammatorische Mediatoren, wiederum einschließlich Zytokinen, sowie kleine lipide Moleküle wie Leukotriene und Prostaglandine und auch freie Sauerstoffradikale (ROS) aus.<sup>2-4</sup>



**Abbildung 1:** Immanente Rolle der Inflammation bei Atherosklerose; Tafel A: Von normaler Arterienwand zu aufkommenden atherosklerotischen Läsionen; Tafel B: Entstehung von fettig-fibrösem Belag; Tafel C: Reifung des atherosklerotischen Belags; Tafel D: Reißen des Belags und thrombotische Komplikationen der Atherosklerose.

Abkürzungen: EC=endothelial cell; IEL=internal elastic lamina; MFC=macrophage foam cell; OxLDL=oxidized low-density lipoprotein; ROS= reactive oxygen species; SMC smooth muscle cells. Stand von Libby and Ridker<sup>2</sup>

Die Entwicklung von Fettschicht zu fettig-fibrösem Belag und zu komplexeren Läsionen ist geprägt von der Ausbreitung der glatten Muskelzellen, deren Wanderung zur Intima und der Verwandlung vom Ruhestadium, in welchem diese sich in unbeeinträchtigten Arterien befinden, in sekretorische Zellen in der Intimaumgebung.<sup>3,5</sup> Angeregte glatte Muskelzellen produzieren relativ große Mengen von extrazellulären Matrixkomponenten einschließlich Kollagen, Elastin und Glukoseaminoglycan. Die fortwährende Ausschüttung von inflammatorischen

Zytokinen in der atherosklerotischen Plaque hält die Inflammation in diesem aufrecht und dient wiederum als Reiz für die glatten Muskelzellen.<sup>6,7</sup> Fortgesetzte Anhäufung von inflammatorischen und glatten Muskelzellen, größere Mengen von extrazellulären Matrix und Lipidkomponenten führen zum Wachstum des Plaques (Abbildung 1C). Während dieser Entwicklung, einhergehend mit dem Wachstum, bilden sich schrittweise architektonische Charakteristiken des Atheroms aus. Hierbei inbegriffen ist die Bildung einer fibrösen Abdeckung, die das Schichtmaterial bedeckt, welches bei fortgeschrittenen atherosklerotischen Schichten aus lipidreichen Materialien oder einem nekrotischen Kern besteht.<sup>2</sup>

Pro-inflammatorische Mediatoren, die von aktivierten Makrophagen ausgeschüttet werden, glatte Muskelzellen und andere Quellen sind bei allen Stufen der Schichtentwicklung beteiligt. Es wurde experimentell bewiesen, dass viele antiinflammatorischen Medikamente, welche die inflammatorischen Signalwege innerhalb des Plaques unterbrechen, das Potential haben, das Wachstum abzuschwächen.<sup>4</sup> In dieser Hinsicht bemerkenswert sind die Statine. Durch ihre pleiotropen, anti-inflammatorischen Eigenschaften können sie die Entwicklung aufhalten und sogar eine Rückbildung des Plaques an den Gefäßwänden bewirken, insbesondere wenn sie in hoher Dosierung eingesetzt werden.<sup>8</sup> Dies konnte unter klinischen Bedingungen am Menschen gezeigt werden.

Wenn die atherosklerotischen Läsionen aufgrund des ungehinderten Wachstums in das arterielle Lumen von Koronararterien eindringen, können die distalen Ausgleichsmechanismen die durchflussbegrenzenden Hindernisse nicht ausgleichen und der Zustand wird klinisch als Angina bekundet. Durch den Umstand, dass die glatten Muskelzellen mit zunehmendem Verlauf des Prozesses absterben, wird die Leistung des Plaques, neue Komponenten der extrazellulären Matrix zu erneuern, verringert.

Außerdem sondern inflammatorische Zellen, besonders Makrophagen, verschiedene Enzyme wie Proteinase ab, welche die Komponenten der extrazellulären Matrix abbauen und zur Ausdünnung und Schwächung in der fibrösen Abdeckung führen.<sup>4,5</sup> Es wurde hinreichend bewiesen, dass diese inflammatorischen Prozesse den entscheidenden Faktor bei der Denaturierung der fibrösen Plaqueabdeckung mit Rissbildung in derselben darstellt.<sup>9</sup> Besonders die Matrixmetalloproteinasen, die von inflammatorischen Zellen produziert werden, sind in atherosklerotischen Schichten überexprimiert und verringern die mechanische Beständigkeit der fibrösen Abdeckung, welche dadurch anfällig für Rissbildung wird. Die Myeloperoxidase, welche von aktivierten Leukozyten ausgeschüttet wird, aktiviert durch sein Produkt Hypochlorsäure die Matrixmetalloproteinasen und trägt hierdurch zur Verwundbarkeit der Plaque bei.<sup>10</sup> Proinflammatorische Zytokine wie etwa Gamma-Interferon I können Wucherungen glatter Muskelzellen und die Kollagensynthese hemmen.<sup>11</sup> T-Zellen können den Fas-Rezeptor überexprimieren und somit den Zelltod auslösen.<sup>12</sup> All das führt zur verringerten Zellularität von atherosklerotischen Plaques und infolgedessen zur verminderten Fähigkeit des Plaques seine Bestandteile zu erneuern, insbesondere die fibröse Abdeckung (Abbildung 1D). Überdies kann erhöhtes Zellsterben das Volumen des nekrotischen Kernmaterials erhöhen.<sup>2</sup>

Eine der möglichen Konsequenzen der geschwächten fibrösen Abdeckung ist das Aufbrechen dieser und somit die Freigabe der zuvor versiegelten inneren Bestandteile, welche hochthrombogen auf zirkulierendes Blut und dessen Gerinnungsfaktoren wirken. Tatsächlich bestehen zahlreiche experimentelle und klinische Beweise zur Existenz einer engen Beziehung zwischen Inflammation, dem Aufbrechen der Plaque und einer Thrombose.<sup>3-5</sup> Klinisch betrachtet kann das beschriebene Aufbrechen von atherosklerotischen Plaques unsichtbar bleiben oder

sich durch den plötzlichen Tod des Patienten oder ein akutes Koronarsyndrom äußern.<sup>13</sup>

Im Fokus unserer Betrachtungen lagen bisher der Einfluss von lokaler Inflammation auf die atherosklerotische Plaque. Jedoch nehmen auch systembedingte Inflammation oder systembedingte proinflammatorische Geschehen an der Entstehung von atherosklerotischen Ereignissen teil. Es ist wohlbekannt, dass erhöhte systemische Inflammation wie etwa bei Patienten mit erhöhten Niveaus von atherogenen Lipoproteinen, schädlichem Gebrauch von Tabakprodukten, Diabetes, metabolisches Syndrom, Fettleibigkeit, Homocystein-Werten, Infektionserregern oder einer genetischen Veranlagung mit lokalen inflammatorischen Prozessen in den atherosklerotischen Plaques zusammenspielen und/oder Atherosklerose oder deren klinische Folgen begünstigen kann.<sup>2</sup>

Über die Jahre wurde eine große Zahl von im Blutkreislauf zirkulierenden Biomarkern für Inflammation identifiziert. Die am häufigsten verwendeten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Inflammatorischer Mediator	Etablierte Biomarker
Akute-Phase-Protein	C-reaktive Protein
	<u>Fibrinogen</u>
	Leukozytenanzahl
	Serum-Amyloid A
	Albumin
Inflammatorische Zytokine	IL-6
	IL-18
	TNF $\alpha$
Lösbare Zelladhäsionsmoleküle	CD40L
	P-selectin
	E-selectin
	VCAM-1
	ICAM-1
Leukozytenenzyme	Myeloperoxidase
	Metalloproteinase-9

**Tabelle 1:** Im Blutkreislauf zirkulierende Biomarker und Mediatoren für Inflammation;  
 Abkürzungen: ICAM-1 = intracellular cell adhesion molecule-1; TNF $\alpha$  = tumor necrosis factor  
 alpha; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1; Tiong and Brieger<sup>1</sup>

In den letzten Jahrzehnten wurden Fibrinogen und hochsensitives C-reaktives Protein (CRP) aus einer Reihe von Inflammationsmarkern als nützlichste Hinweisträger für systembedingte Inflammation mit einer engen Beziehung zu Atherosklerose und dessen klinischen Erscheinungsformen identifiziert. Insbesondere aufgrund seiner Rolle bei Inflammation und Gerinnungsprozessen scheint in Fibrinogen ein weiterer potentieller Biomarker mit prognostischem Wert bei der Entstehung von Atherosklerose und koronarer Herzerkrankung gefunden.

## 1.2. Fibrinogen und koronare Gefäßerkrankungen

Fibrinogen ist ein lösliches, längliches Plasma-Glycoprotein mit einem molaren Gewicht von 340 kDa. Es enthält zwei alpha-, zwei beta- und zwei gamma-Ketten, wobei jede Kette von einem eindeutigen Gen verschlüsselt wird.

Fibrinogen wird in der Leber von Hepatozyten synthetisiert und durch Thrombin während der Gerinnung zu Fibrin umgewandelt. Die Konzentration von Fibrinogen im Blutplasma, gemessen mit der Clauss-Methode, beträgt 200–400 mg/dl. Vorangegangene Studien haben die Verbindung zwischen Fibrinogen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht und unzählige Mechanismen beleuchtet, bei denen Fibrinogen in der Pathogenese von Atherosklerose mitwirkt, einschließlich seiner Rolle bei der Entwicklung von verschlossenen Thromben und Inflammation, erhöhter Blutviskosität, der Förderung von Plättchenaggregation und von Endotheldysfunktion, der Proliferation von glatten Muskelzellen, sowie der Migration und Inkorporation in entstehende atherosklerotische Schichten.<sup>14</sup> Andere Studien schlagen einen Synergismus zwischen Fibrinogen und konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren vor<sup>15</sup>, im Speziellen mit Lipoproteinen<sup>16</sup>, welcher so einen prothrombotischen und atherogenen Zustand unterstützt und zeigen das Verhalten von Fibrinogen bei der Fibrinolyse.<sup>17</sup> Es wurde ebenso vorgeschlagen, dass erhöhte Niveaus von Fibrinogen oder CRP das Vorhandensein eines aktiven atherosklerotischen Prozesses andeuten,<sup>18</sup> und deshalb als Vorboten von nachteiligen klinischen Ereignissen angesehen werden könnten.

Vielzählige frühere Studien haben demonstriert, dass Plasma-Fibrinogen mit den Risiken für koronare Arterienerkrankungen, Schlaganfall und vaskulärer und nicht-vaskulärer Sterblichkeit in Zusammenhang stehen.<sup>19,20</sup> Eine aktuelle Metaanalyse, die 52 prospektiven Studien mit 246 669 Patienten ohne Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen betrachtet zeigt dass durch Zugabe von C-reaktivem Protein (CRP) oder Fibrinogen zu einem Modell, welches traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren einschließt, die Aussagekraft des Modells bezüglich der Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen über einen Zeitraum von zehn



Jahren verbessert und dass etablierte Risikofaktoren durch die Bestimmung von CRP und Fibrinogen ergänzt, bezüglich der Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen im 10 Jahres Follow-up aussagekräftiger sind.

Durch die Bestimmung der zusätzlichen Biomarker konnte bei 400-500 Patienten mit einem mittleren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ein weiteres Ereignis im Zeitraum von 10 Jahren verhindert werden.<sup>20</sup>

Atherosklerotische Läsionen enthalten eine große Menge von Fibrin, entweder in Form von Thromben oder diffus verteilt über die Plaqueoberfläche.<sup>21</sup> Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen wurden mit kardiovaskulären Ereignissen nach koronarer Stent-Implantation in Verbindung gebracht, was auf einen möglichen negativen Einfluss von Fibrinogen auf den Erfolg von perkutanen Koronarinterventionen (PCI) hinweist.<sup>22</sup>

In viele dieser Studien waren Patienten eingeschlossen, die nicht repräsentativ für die gegenwärtige westliche Bevölkerung sind. Neuere Studien zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und kardiovaskulären Ereignissen entweder seine Signifikanz verliert, wenn es für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert wird,<sup>23</sup> oder dass Fibrinogen keine zusätzlichen Informationen zu denen von herkömmlichen Risikofaktoren bietet.<sup>24</sup> Genetische Studien und Metaanalysen von Studien, die beta-Fibrinogen-Genotypen umfassen, deuten an, dass Genotypen, welche lebenslange Unterschiede in der Fibrinogenkonzentration hervorrufen, kein wichtiger Bestimmungsfaktor für das Risiko koronarer Arterienerkrankungen sind.<sup>25</sup>

Aus diesen Gründen hat die National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) der Vereinigten Staaten von Amerika, Sektion „Laboratory Medicine Practice Guidelines“ (LMPG), kürzlich festgestellt, dass die Beweise für die Nützlichkeit von Fibrinogen in der Risikostratifizierung von Patienten mit einem Risiko an kardiovaskulären

Vorfällen nicht eindeutig sind.<sup>26</sup> Zusätzlich bleiben andere Gesichtspunkte der Relation zwischen Fibrinogen und kardiovaskulären Ereignissen, wie etwa das Muster der Beziehung von Fibrinogen und der Sterblichkeitsrate oder die Stärke der Verbindung zwischen verschiedenen Untergruppen von Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, dürftig untersucht. Abschließend haben Studien, welche Fibrinogen und CRP direkt verglichen haben, gegensätzliche Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft hinsichtlich zukünftiger Vorfälle geliefert, obwohl sowohl Fibrinogen als auch CRP Akute-Phase-Proteine sind und folglich ähnliche Informationen enthalten sollten.<sup>18,27-32</sup>

## **2. Zielsetzung**

Der Nutzen von Fibrinogen zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzarterien ist bislang nicht belegt. Die Ziele dieser Studie bestehen aus der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Konzentration des im Blut zirkulierenden Fibrinogens und der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, nach perkutaner Koronarintervention (PCI).

Der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Fibrinogenkonzentration im Blut und der ein Jahres Mortalität verschiedener Subgruppen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung, nach PCI.

Der Untersuchung des möglichen prognostischen Wertes von Fibrinogen im Vergleich zum C-reaktiven Protein (CRP) bei der Risikoevaluation von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Sowie den prognostischen Wert von Fibrinogen zusätzlich zu traditionellen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren zu bewerten.

### **3. Methoden**

#### **3.1. Studienkollektiv**

Diese Studie schließt 13195 Patienten mit durch Angiographie festgestellten koronaren Gefäßerkrankungen ein, die einer perkutanen Koronarintervention (PCI) im Deutschem Herzzentrum München, respektive in der 1. Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar in München, zwischen März 2000 und Dezember 2009 unterzogen wurden. Um in die Studie aufgenommen zu werden müssen die Patienten erhebliche Erkrankungen der Koronararterien haben, die koronarangiographisch zur Zeit der Krankenhausaufenthalte bestätigt wurden. Sowohl Patienten, die einer koronaren Angiographie und PCI in der Situation einer fehlgeschlagenen Thrombolyse oder einer routinemäßigen PCI nach einer Thrombolyse unterzogen werden, als auch diejenigen ohne verfügbare Fibrinogenmessungen, mit akuten Infektionen, mit Serum-Kreatininkonzentrationen  $\geq 2$  mg/dl und bekannten bösartigen Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr werden ausgeschlossen. Von den 13195 Patienten in dieser Studie verfügen 8116 über eine stabile koronare Gefäßerkrankung und 5079 über ein akutes koronares Syndrom. Alle Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur angiographischen Untersuchung, Durchführung der PCI, Blutprobenentnahme und Aufnahme in die Studie abgegeben. Die Studie wurde anhand der Richtlinien der Vereinbarung von Helsinki durchgeführt und durch das Institutional Ethics Committee genehmigt.

#### **3.2. Definitionen**

Stabile koronare Gefäßerkrankungen werden diagnostiziert, wenn Patienten Brustschmerzen aufführen, deren Muster sich in den letzten zwei Monaten nicht verändert hat und eine angiographische Bestätigung der koronaren Erkrankung

vorliegt. Akutes Koronarsyndrome werden anhand von Mustern bestimmter Kriterien diagnostiziert.<sup>33</sup> In allen Fällen wird die Diagnose anhand von angiographischen Kriterien bestätigt, welche die folgenden beinhalten: Gegenwart von koronaren Stenosen mit  $\geq 50\%$  Lumenobstruktion in mindestens einer der drei Hauptkoronararterien und/oder Dokumentation von auslösenden Läsionen im Fall von akuten Koronarsyndrom. Digitale Angiogramme werden offline mit einem automatisierten Kantenerkennungssystem (CMS; Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande) im angiographischen Kernlabor analysiert. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion werden mit der Flächen-Länge-Methode anhand von linksventrikulären Angiogrammen berechnet.<sup>34</sup>

Die kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren werden anhand von Standardkriterien festgelegt. Hypercholesterinämie wird durch einen dokumentierten Gesamtcholesterinwert von  $\geq 220$  mg/dl oder durch eine vorhergehende oder bestehende Behandlung mit Lipidsenkern definiert. Arterielle Hypertonie wird festgestellt, wenn ein Patient in aktiver Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten steht, oder wenn jeweils der systolische Blutdruck über 140 mmHg oder der diastolische Blutdruck über 90 mmHg bei mindestens zwei unterschiedlichen Anlässen liegt. Patienten wurden als aktive Raucher definiert, wenn sie in den letzten 6 Monaten regelmäßig geraucht haben. Die Diagnose von Diabetes mellitus setzt eine aktive Behandlung mit Insulin oder einem oralen Antidiabetikum, einen nüchtern durchgeführten Blutglukose-Test mit einem festgestellten Wert der Glukose  $\geq 126$  mg/dl, zu irgendeiner Zeit ein Blutglukosewert von  $> 200$  mg/dl oder einen pathologischen Glukosetoleranztest anhand der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation voraus. Gewicht und Größe der Patienten werden während des Krankenhausaufenthaltes gemessen und der Body-Mass-Index wird berechnet. Die

glomeruläre Filtrationsrate wird anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung abgeschätzt.<sup>35</sup>

Der PCI und die periprozedurale Pflege werden anhand von Standardkriterien durchgeführt. Koronare Stents wurden bei 90,5% der Patienten eingesetzt. Die Antithrombotische Therapie beinhaltet Clopidogrel (300 mg oder 600 mg als Initialdosis, gefolgt von 75 mg/Tag für mindestens vier Wochen) und Aspirin (200 mg/Tag oral verabreicht und unbefristet fortgesetzt).

### **3.3. Laborspezifikationen**

Venöse Blutproben werden allen Patienten mittels des S-Monovettes-Blutentnahmesystems (Sarstedt), welches 0,106 mmol/L Natriumcitrat enthält, vor der Angiographie entnommen. Neun Teile Blut werden mit einem Teil Natriumcitrat vermischt. Plasma wird nach sofortiger Zentrifugation bei 1500g für 10 Minuten getrennt. Die Fibrinogenkonzentration wird im Citrat-Plasma durch eine Modifikation der Clauss-Methode<sup>36</sup> mithilfe eines BCS-Analysators (Multifibren U, Siemens Health-care) bestimmt. Der Messbereich liegt zwischen 80 und 1200 mg/dl. Zu erwartende Werte liegen zwischen 180 und 350 mg/dl. Heparinkonzentrationen von unter 2 U/ml im Plasma beeinflussen den Test nicht. Plasmakonzentrationen von hoch-sensitivem CRP werden mit einem vollautomatisierten, latexverstärkten und immunturbidi-metrischen Assay auf einem Cobas Integra (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen. Das Assay hat eine analytische Empfindlichkeit von 0,085 mg/L und einen Messbereich von bis zu 160 mg/L. Das obere Limit des Referenzbereichs bei gesunden Erwachsenen beträgt 5 mg/L. Kreatinin wird anhand eines kolorimetrischen Assays gemessen, welches auf der kompensierten Jaffe-

Methode basiert. Das Laborpersonal ist verblindet bezüglich klinischen, angiographischen oder follow up Informationen.

### **3.4. Klinische Ergebnisse und Nachbeobachtung**

Das primäre Ergebnis ist eine Gesamtmortalität bei einem Jahr nach Durchführung der PCI. Sekundärergebnisse schließen das Auftauchen von kardial induzierter Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle innerhalb eines Jahres ein. Informationen zu den Toden werden von Krankenhausaufzeichnungen, Sterbeurkunden oder Telefonkontakten mit den behandelnden Ärzten, Verwandten des Patienten, Versicherungsgesellschaften und/oder Einwohnermeldeämtern eingeholt. Kardial induzierte Todesfälle werden anhand von Kriterien des Academic Research Consortium<sup>37</sup> definiert und beinhalten jeden Todesfall nach einem vom Herzen ausgehenden Grund (z.B. Herzinfarkt, low-output Versagen oder maligne Arrhythmie), nichtbeobachtete Todesfälle und Todesfälle ohne bekannten Grund sowie alle eingriffsbezogenen Todesfälle, einschließlich derer, die mit den Begleitbehandlungen verbunden sind. Die Diagnose eines Myokardinfarkts verlangt: Entwicklung von neuen abnormalen q-Wellen in  $\geq 2$  benachbarten Brustwandableitungen oder in  $\geq 2$  benachbarten Extremitätenableitungen oder eine Erhöhung im Kreatin-Kinase-Herzmuskel-Band (CK-MB)  $> 2$  mal ( $> 3$  mal für die ersten 48 Stunden nach einem PCI-Eingriff) an die obere Grenze des normalen Bereichs. Ein Schlaganfall benötigt das Auftreten von akuten neurologischen Defiziten, die von einer CT-Schichtaufnahme oder einer Kernspintomografie des Kopfes bestätigt werden. Das Verhaltensprotokoll für die Nachbeobachtung nach der Entlassung beinhaltet ein Telefoninterview nach einem Monat, einen Besuch nach sechs Monaten und ein weiteres Telefoninterview nach zwölf Monaten. Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Nachbeobachtung von Herzbeschwerden

berichten, unterziehen sich einer vollständigen klinischen, elektrokardiographischen und laboratorischen Auswertung. Nachbeobachtung und Entscheidungen in Zusammenhang mit Nebenwirkungen werden von medizinischem Personal durchgeführt, welche nicht über klinische Diagnosen oder Fibrinogenkonzentrationswerte informiert werden.

### 3.5. **Statistische Analyse**

Werte werden als Mediane dargestellt (25. - 75. Perzentil), zudem die numerische Anzahl der Patienten/Vorfälle oder als Verhältnis (in Prozent).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wird benutzt, um die Normalverteilung zu testen. Stetige Werte werden mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Nominalskalierte Werte werden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Kurvenanalysen der Grenzwertoptimierungskurve (ROC für Receiver Operating Characteristic) werden durchgeführt, um den besten Wert für die Fibrinogentoleranzgrenze für die Vorhersage der Gesamtsterblichkeit zu finden und gleichzeitig die Sensitivität und Spezifität zu maximieren.

Die Überlebensanalyse wird anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und Unterschiede in der Überlebensdauer werden mit dem Logrank-Test verglichen. Der Zusammenhang von Fibrinogenkonzentration zur Sterblichkeitsrate (Gesamtsterblichkeitsrate beziehungsweise kardial induziert) wird mit dem proportionalen Hazardmodell nach Cox getestet. Alle Variablen aus Tabelle 2 werden in das Modell eingegeben.

Die Trennschärfe des proportionalen Modells bezüglich der Sterblichkeitsvorhersage wird durch Berechnung der eingebundenen Differenzierungsverbesserung (IDI), übereinstimmend mit Pencina et al.<sup>38</sup>, beurteilt. Differenzierungen im Zusammenhang

zwischen Fibrinogenkonzentration und Überlebensdauer bei verschiedenen Patientenuntergruppen erhalten durch die Dichotomisierung von Patienten anhand des Alters [bei 65 Jahren abgeschnitten], Geschlecht, Diabetes, arterielle Hypertension, schädlichem Gebrauch von Tabakprodukten, Hypercholesterinämie, glomeruläre Filtrationsrate [cut off bei 60 ml/min], Body-Mass-Index [cut off bei bei 30 kg/m<sup>2</sup>] und linksventrikulärer Ejektionsfraktion [cut off bei 50%]) werden mittels Interaktionstest untersucht.

Für die vergleichenden Analysen zwischen Fibrinogen und CRP wird die Korrelation zwischen den Biomarkern durch Berechnung des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten sichergestellt. Das proportionale Hazardmodell nach Cox wird hier wiederholt eingesetzt, um die Unabhängigkeit der Verbindung von Fibrinogen, CRP oder beiden Biomarkern mit dem primären Ergebnis (Gesamtmortalität) zu testen. Fibrinogen sowie CRP werden hierbei in die Modelle als dauerhafte Variablen, nach logarithmischer Transformation (3 unterschiedliche Modelle), eingeführt. Die Hazard-Ratios für die Verbindung der Mortalitätsrate werden mittels Standardabweichungserhöhung in der natürlichen logarithmischen Skalierung berechnet.

Die Methode der Ureingabe (400 Proben) wird benutzt, um die Stabilität des Modells durch Sicherstellung der Genauigkeit der Vertrauensintervalle zu bestätigen. ROC-Kurven (ein Plot, der die Testsensitivität gegenüber seiner Genauigkeit oder seines falsch positiven Anteils über eine Serie von Toleranzgrenzen gegenüberstellt) und entsprechende Flächen unter den ROC-Kurven werden aufgestellt, um die Treffergenauigkeit von CRP mit der von Fibrinogen für die Primärzielvorhersage zu vergleichen. Der Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven für CRP gegenüber



Fibrinogen wird mithilfe des pROC-Programmpakets und der Ureingabemethode (n=400 Proben) durchgeführt.

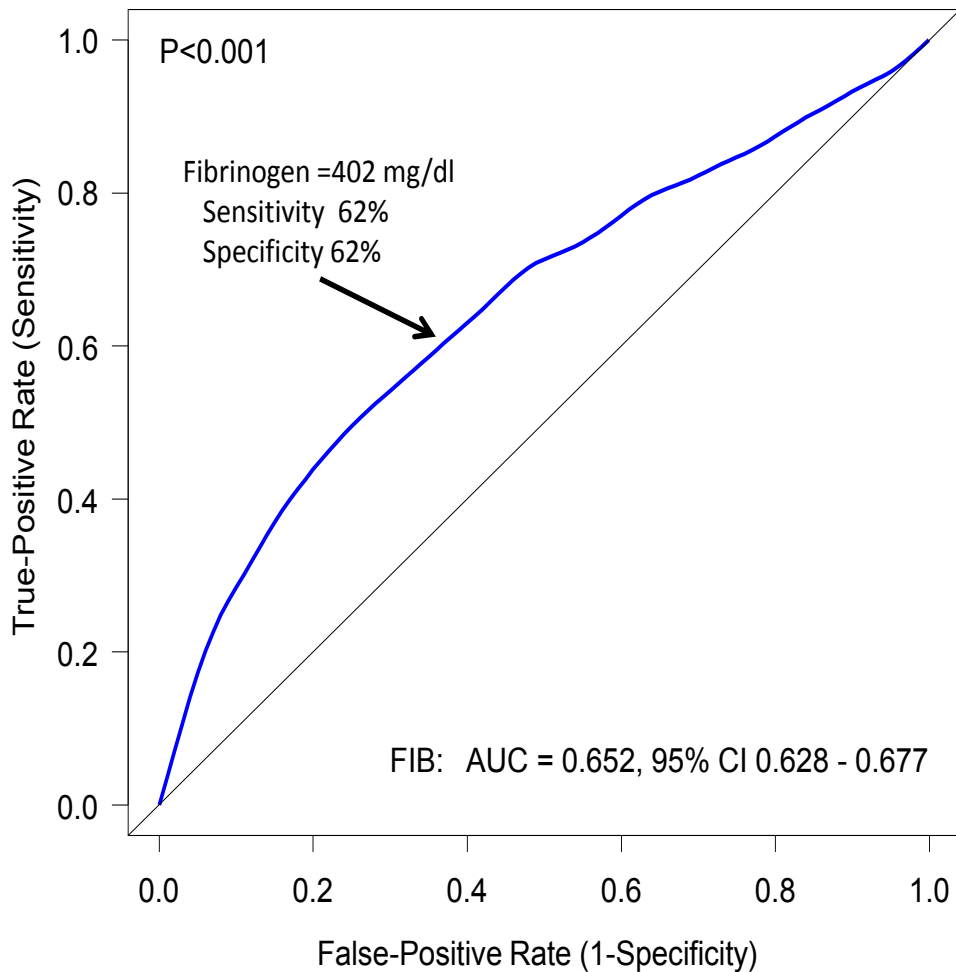
Die Trennschärfe des Cox-Modells zur Primärzielvorhersage wird durch Berechnung des Harrell'schen c-Index, der Modelle vor und nach Einbeziehung von Fibrinogen, CRP oder beiden Biomarkern sichergestellt. Der 95% Konfidenzintervall des c-Indexes wird mithilfe der Ureingabemethode (400 Proben) berechnet. Der Vergleich der c-Indices der Modelle vor und nach Einbeziehung von Fibrinogen, CRP oder beider Biomarker wird mithilfe des Somer'schen D-Programmpakets durchgeführt.

Alle Analysen werden unter Verwendung des S-plus-Programmpakets (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Washington) oder des R-Pakets durchgeführt. Ein zweiseitiger  $P < 0,05$  wird berücksichtigt, um statistische Signifikanz anzuzeigen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Die ROC-Kurvenanalyse zeigt die Fibrinogen-1-Jahres-Morbiditätsvorhersage mit einer Fläche unter der ROC Kurve von 0,652 (95% Konfidenzintervall [CI] 0,628-0,677). Der beste Wert für die Toleranzgrenze von Fibrinogen zur 1-Jahres-Gesamtmortalitätsrate mit maximaler Empfindlichkeit (62%) und Genauigkeit (62%) ist 402,0 mg/dl (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** ROC-Kurvenanalyse mit entsprechendem Bereich unter der ROC-Kurve zeigt den besten Wert für die Toleranzgrenze des Fibrinogenniveaus bezüglich der einjährigen Mortalitätsvorhersage

Anhand des Werts von 402,0 mg/dl für die Toleranzgrenze werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe mit Fibrinogen  $\geq 402,0$  mg/dl (5198 Patienten) und eine Gruppe mit Fibrinogen  $\leq 402,0$  mg/dl (7997 Patienten). Basismerkmale der Patienten sind in Tabelle 2 zu finden.

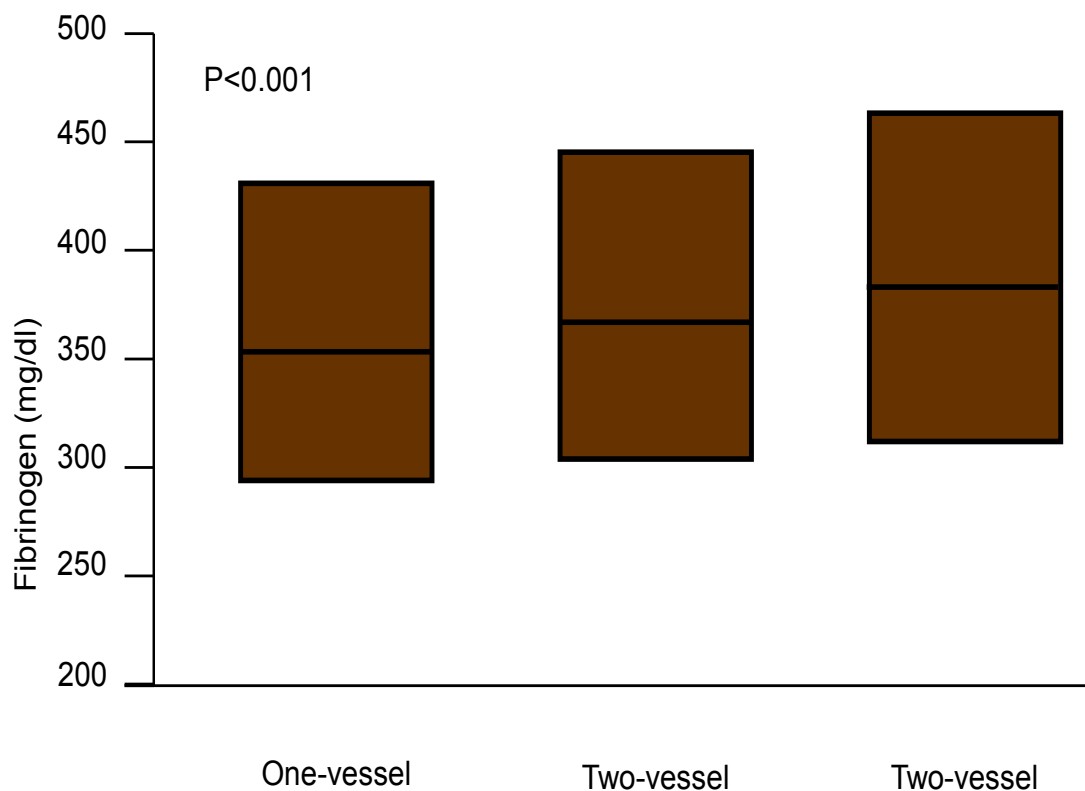
Basismerkmale	Fibrinogenwerte		
	≤402,0 mg/dl (n = 7997)	>402,0 mg/dl (n = 5198)	P
Alter (Jahre)	66,2 [58,4 - 73,2]	69,7 [61,8 - 76,4]	<0,001
Weiblich	1511 (19,0)	1574 (30,0)	<0,001
Typ-2-Diabetes mellitus	1930 (24,0)	1756 (34,0)	<0,001
Unter Insulinbehandlung	530 (6,6)	650 (12,5)	<0,001
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 [24,6 - 29,4]	27,1 [24,7 - 30,0]	<0,001
Arterielle Hypertonie	5490 (69,0)	3580 (69,0)	0,79
Aktiver Raucher	1167 (14,6)	911 (17,5)	<0,001
Hypercholesterinämie	5663 (71,0)	3577 (69,0)	0,01
Zustand nach Myokardinfarkt	2580 (32,0)	1601 (31,0)	0,08
Zustand nach Koronararterien- Bypass-Operation	1209(15,1)	774 (14,9)	0,72
Klinische Präsentation			<0,001
Stabile koronare Herzerkrankung	5219 (65,3)	2897 (55,7)	
Akutes Koronarsyndrom	2778 (34,7)	2301 (44,3)	
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,0 [0,8 - 1,1]	1,0 [0,8 - 1,2]	<0,001
Kreatinin-Clearance (ml/min)	83,3 [64,9; 104,0]	73,2 [53,5; 96,6]	<0,001
Fibrinogen (mg/dl)	324,0 [279,0 - 358,0]	483,0 [436,0 - 552,0]	<0,001
Ausmaß der koronaren Herzkrankheit			<0,001
Ein-Gefäßerkrankung	1519 (19,0)	784 (15,1)	
Zwei-Gefäßerkrankung	2168 (27,1)	1331 (25,6)	
Drei-Gefäßerkrankung	4310 (53,9)	3083 (59,3)	
Mehrgefäßerkrankung	6478 (81,0)	4414 (84,9)	<0,001
Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (in Prozent)	58,0 [49,0 - 63,0]	55,0 [44,0 - 61,0]	<0,001

Werte sind die Patientenanzahl (in Prozent) oder der Median [25.-75. Perzentil]; Daten des Body-Mass-Index, glomeruläre Filtrationsrate und linksventrikulärer Ejektionsfraktion sind für 13160 Patienten (99,7%) bzw. 13161 Patienten (99,7%) respektive 11599 Patienten (87,9%) verfügbar

**Table 2: Basismerkmale der Patientengruppen aufgeteilt nach Fibrinogentoleranzgrenze.**

Mit der Ausnahme der Verhältnisse von Patienten mit arterieller Hypertonie, zurückliegendem Myokardinfarkt und derer mit einer zurückliegenden Koronararterien-Bypass-Operation zeigen alle anderen Variablen signifikante Abweichungen zwischen den Patienten in den zwei Gruppen. Bemerkenswerterweise zeigen Patienten mit einem

Fibrinogenkonzentrationsniveau >402,0 mg/dl ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risikoprofil verglichen mit Patienten der anderen Gruppe. Bei Patienten mit Ein-/Zwei-/Drei-Gefäßkrankungen liegt das Fibrinogenniveau bei 355,0 [293,0-437,0] mg/dl beziehungsweise 364,0 [303,0-447,0] mg/dl respektive 376,0 [318,0-466,0] mg/dl ( $P < 0,001$ ; Abbildung 3). 12041 Patienten (91,2%) werden Statine bei der Entlassung verschrieben.

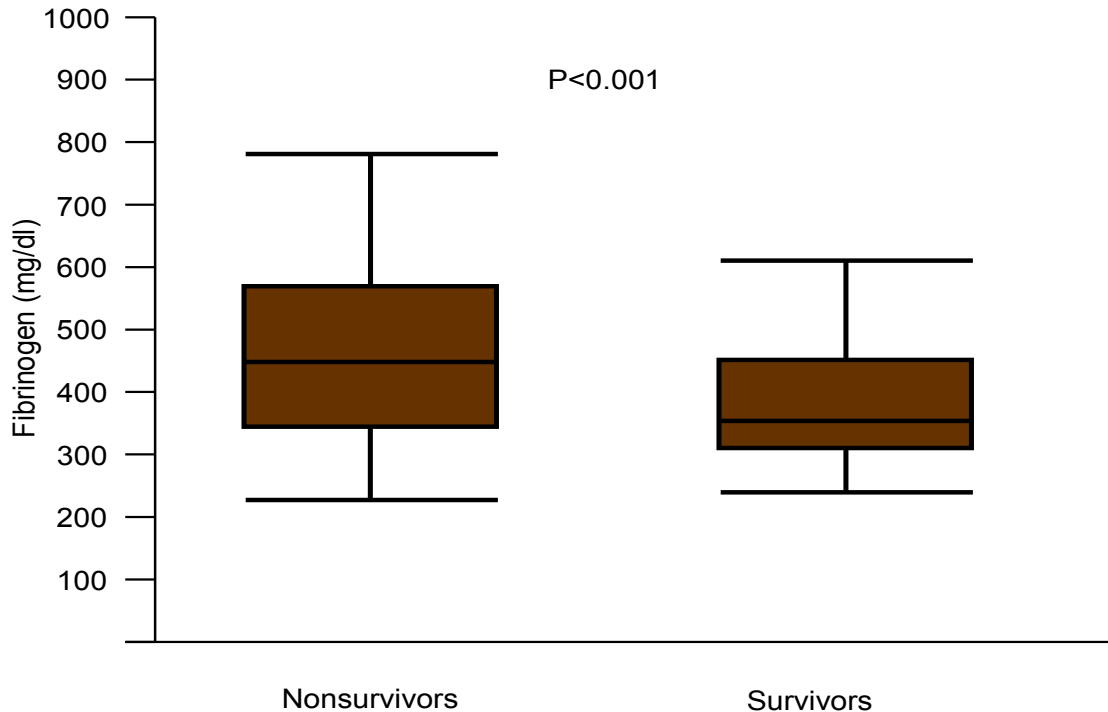


**Abbildung 3:** Fibrinogenkonzentration bei Patienten mit Ein-/Zwei-/Drei-Gefäßkrankung

#### 4.2. Eines Jahres klinische Ereignisse

Innerhalb eines Jahres nach der Vornahme der PCI gibt es 639 Tode. Die Fibrinogenkonzentration liegt bei 366,0 [308,0-450,0] mg/dl unter den

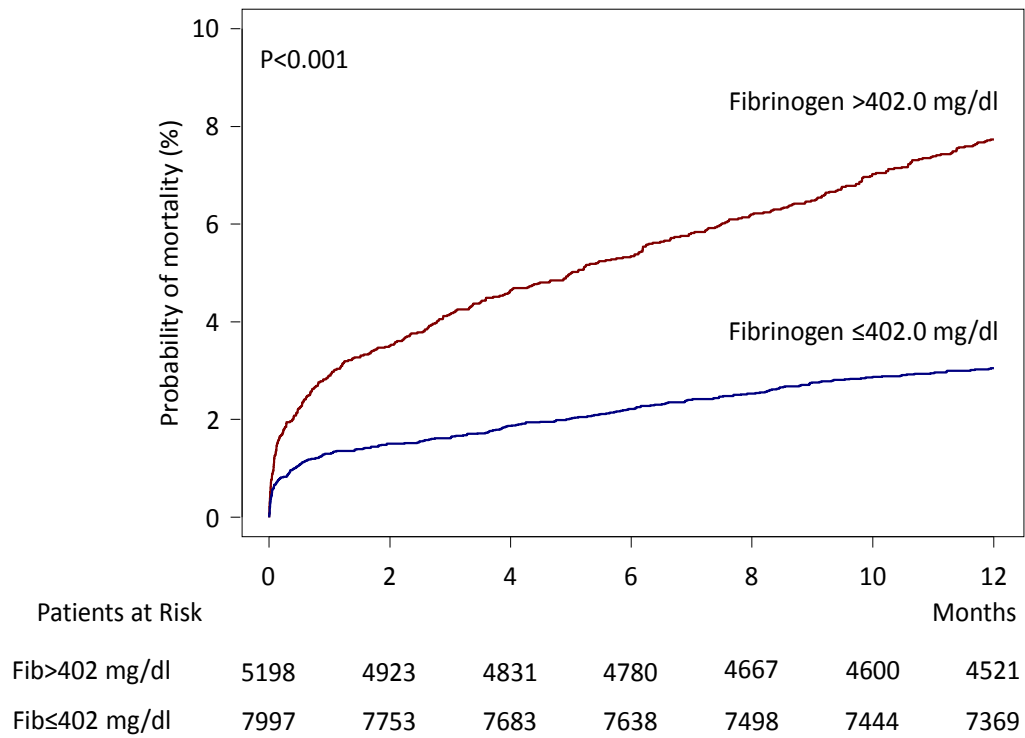
Überlebenden und 449,0 [347,0-576,7] mg/dl unter den Verstorbenen (P<0,001; Abbildung 4).



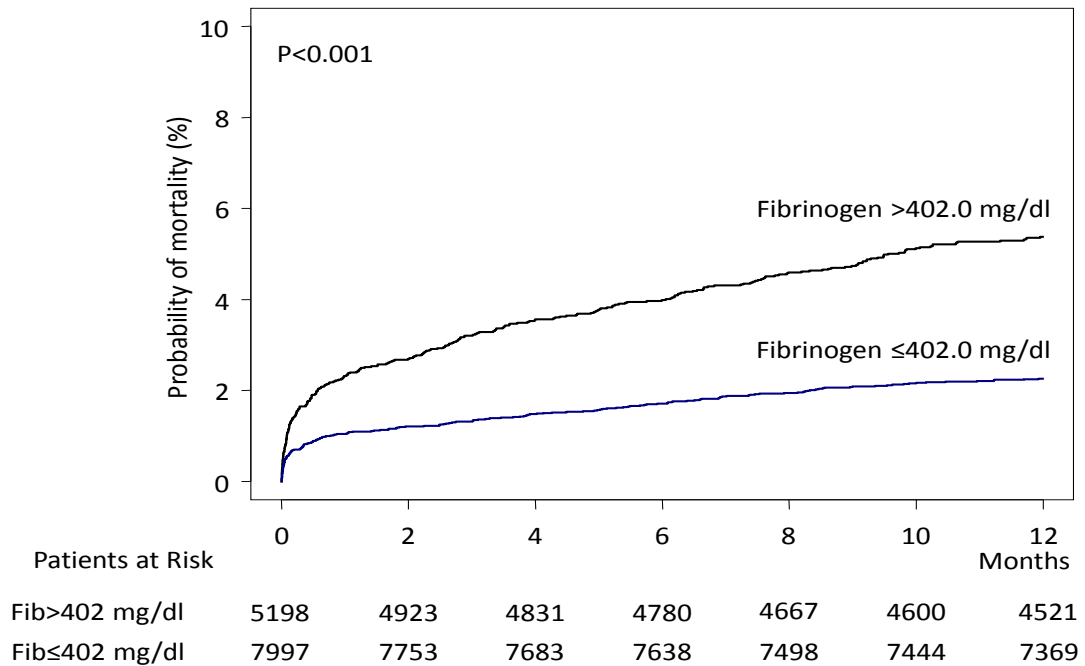
Werte sind Mediane mit 25.-75. und 5.-95. Perzentilen

**Abbildung 4:** Fibrinogenkonzentration bei Überlebenden und Verstorbenen

Es treten insgesamt 393 Todesfälle bei Patienten mit Fibrinogen >402,0 mg/dl und 246 Todesfälle bei Patienten mit Fibrinogen  $\leq$ 402,0 mg/dl (Kaplan-Meier-Abschätzung der Mortalität bei 7,7% respektive 3,1%, unangepasste Hazard-Ratio [HR]=2,52, 95% CI 2,16-2,94; P<0,001; Abbildung 5) auf. Todesfälle mit einem kardialen Ursprung treten bei 451 Patienten auf: 273 bei Patienten der ersten Gruppe, 178 bei Patienten der zweiten Gruppe (Kaplan-Meier-Abschätzung der Mortalität 5,4% respektive 2,3%; unangepasste HR=2,41, 95% CI 2,01-2,90; P<0,001; Abbildung 6).



**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurven für die einjährige Gesamtmortalität



**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurven für die einjährige kardiale Mortalität

Nicht-letale Myokardinfarkte treten bei 213 Patienten mit Fibrinogen >402,0 mg/dl und bei 204 Patienten mit Fibrinogen ≤402,0 mg/dl (Kaplan-Meier-Abschätzung eines Vorfalls von nichttödlichem Myokardinfarkt 4,2% respektive 2,6%; unangepasste HR=1,63, 95% CI 1,35-1,97; P<0,001) auf. Ein Schlaganfall trat bei 42 Patienten mit Fibrinogen >402,0 mg/dl und 51 Patienten mit Fibrinogen ≤402,0 mg/dl (Kaplan-Meier-Abschätzung eines Schlaganfalls 0,8% respektive 0,6%; unangepasste HR=1,29, 95% CI 0,86-1,94; P=0,22) auf.

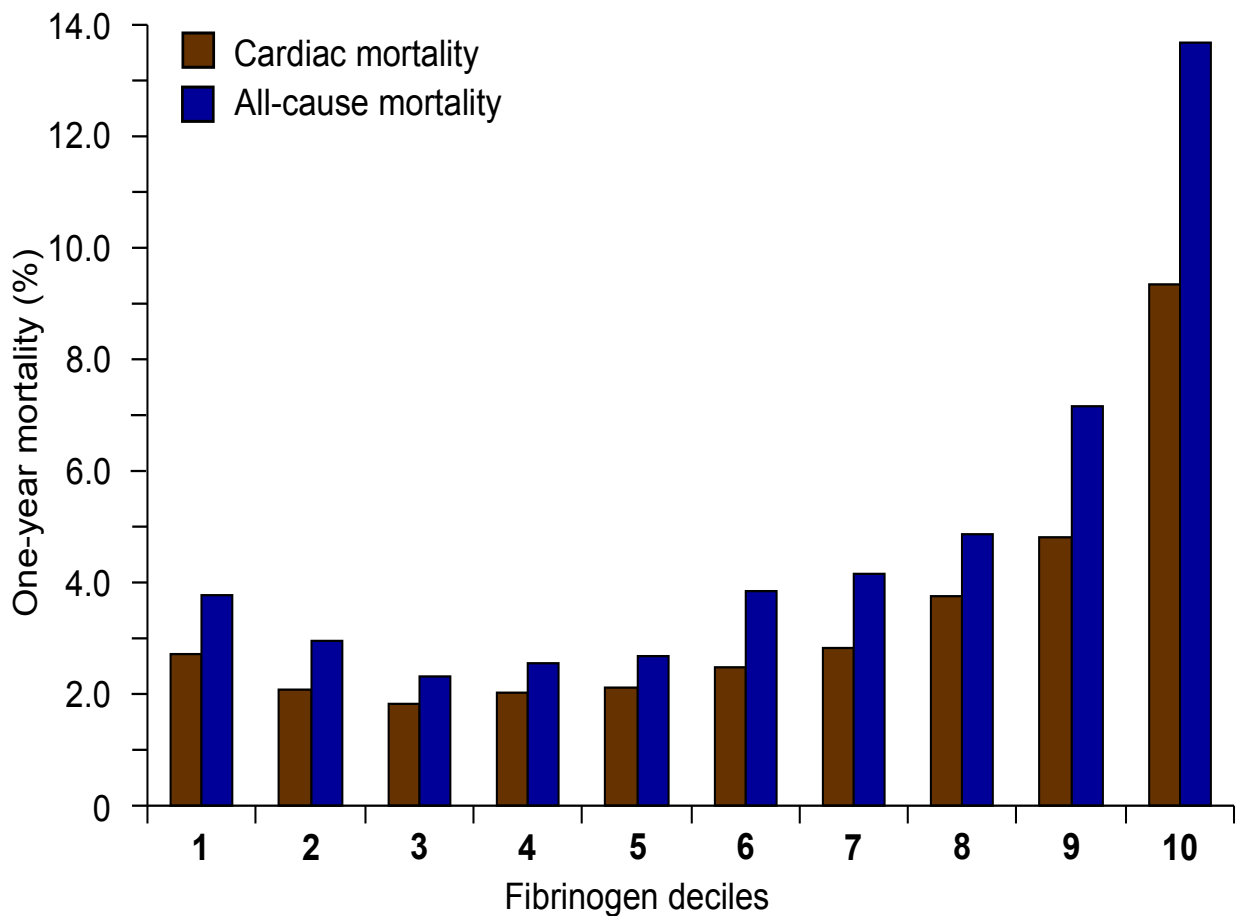
### 4.3. Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Mortalität

Das Schema des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und Mortalität wird für die Analyse der Mortalitätsraten für jedes Dezil der Fibrinogenkonzentration angelegt (Tabelle 3). Die niedrigsten Raten für die Gesamttodesfälle (2,34% bis 2,72%) und die kardial induzierten Todesfälle (1,89% bis 2,10%) können im dritten Dezil der Fibrinogenkonzentration beobachtet werden. Beide Mortalitätsraten steigen auf beiden Seiten des Konzentrationsspanne an und zeigen graphisch ein J-förmiges Schema des Zusammenhangs der untersuchten Werte (Abbildung 7).

Fibrinogendezil	Fibrinogenkonzentration (mg/dl)	Patienten	Mortalität (Patientenanzahl; %)	
			Gesamt	Kardial induziert
1.	<262	1278	49 (3,83)	35 (2,74)
2.	262 to <295	1341	40 (2,98)	28 (2,09)
3.	295 to <323	1324	31 (2,34)	25 (1,89)
4.	323 to <346	1330	34 (2,56)	27 (2,03)
5.	346 to <369	1288	35 (2,72)	27 (2,10)
6.	369 to <400	1351	53 (2,92)	34 (2,52)
7.	400 to <435	1307	54 (4,13)	37 (2,83)
8.	435 to <482	1324	66 (4,98)	50 (3,78)
9.	482 to <551	1332	96 (7,21)	64 (4,80)
10.	551 to 2190	1320	181 (13,71)	124 (9,39)

Werte sind Bereiche oder Anzahl der Patienten (in Prozent)

**Tabelle 3:** Einjährige Mortalität gemäß Dezile der Fibrinogenkonzentration



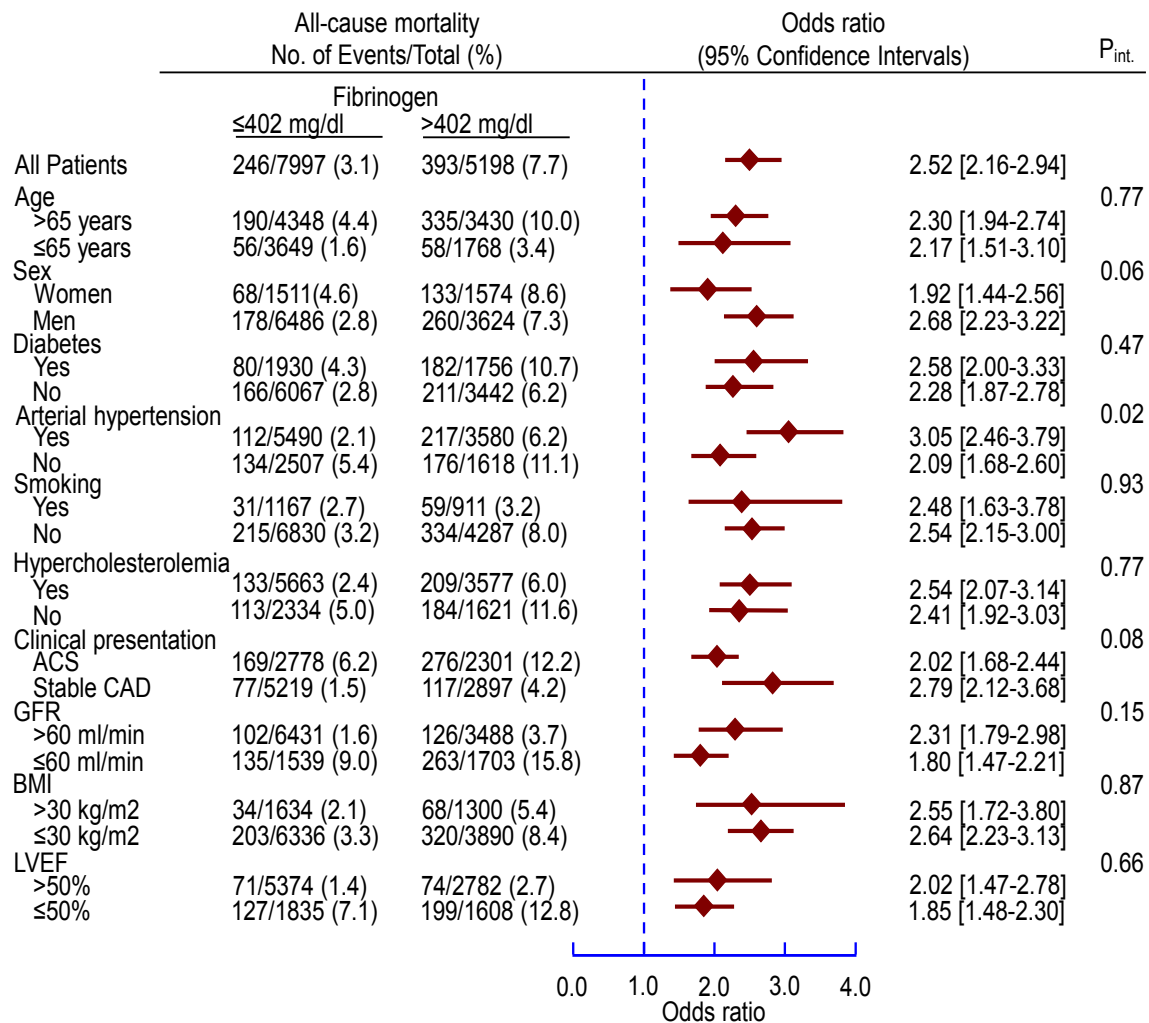
**Abbildung 7:** Einjährige Gesamt- und kardiale Mortalität bei verschiedenen Fibrinogendecilen

#### 4.4. Subgruppenanalyse des Zusammenhangs zwischen Mortalität und Fibrinogen

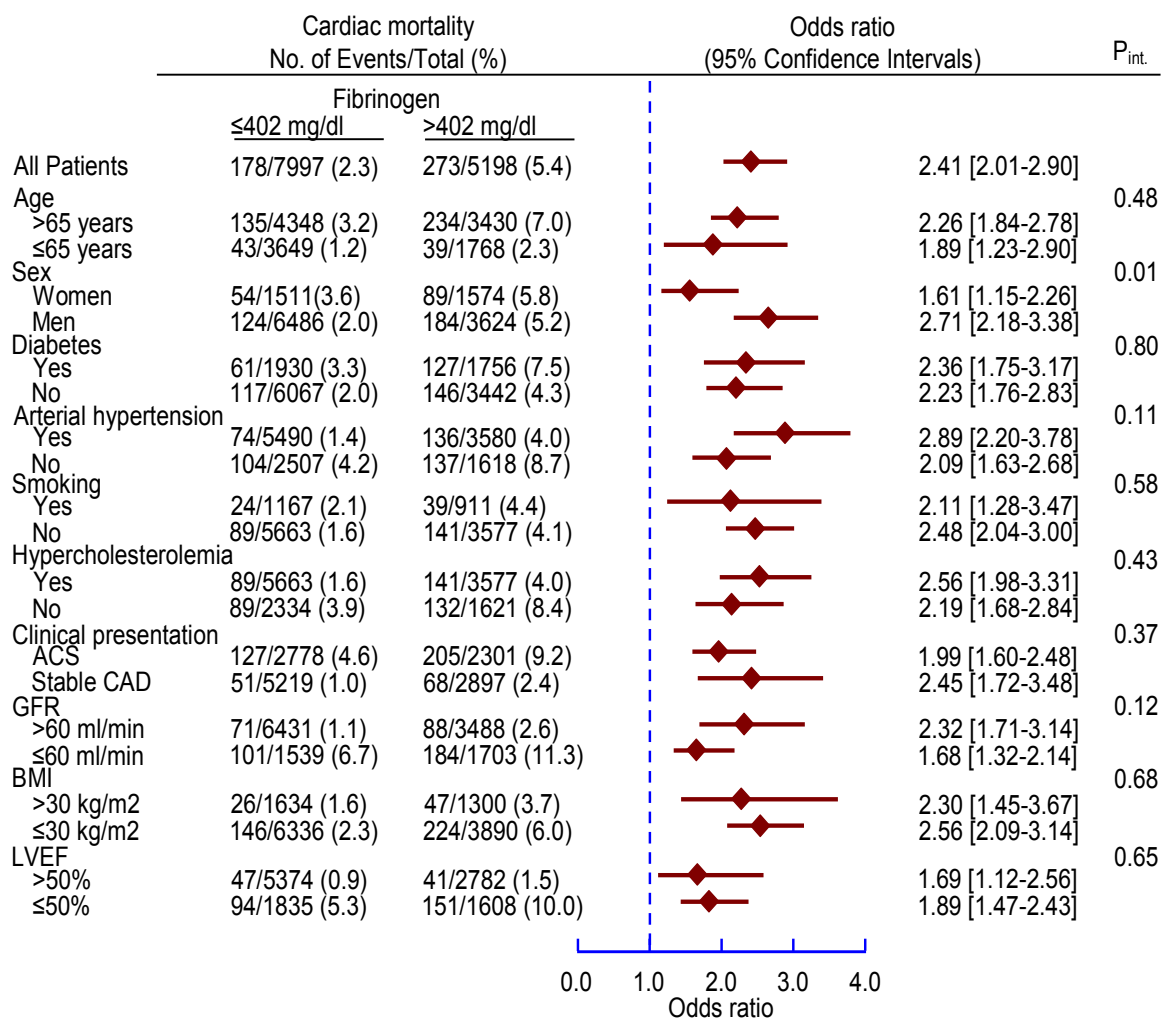
Dieser Zusammenhang wird in den weiteren Patientenuntergruppen analysiert (siehe Methoden für die Kriterien der Toleranzgrenze). Die Resultate dieser werden in Abbildung 8 und 9 dargestellt. Es zeigt sich, dass die Fibrinogenkonzentration eine erhöhte Mortalitätsrate in allen Subgruppen voraussagt. Zusätzlich wird eine Korrelation zwischen der Fibrinogenkonzentration und dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertension aufgedeckt: Bei Patienten mit arterieller Hypertension ist die Gesamtsterblichkeit erhöht ( $P=0,02$ ; Abbildung 8). Zudem zeigte sich eine stärkere



Assoziation zwischen der kardialen Mortalität und der Fibrinogenkonzentration bei Männern als bei Frauen (P=0,01; Abbildung 9).



**Abbildung 8:** Allgemeine Todesfälle bei den Patientensubgruppen. Anzahl der Tode werden als Zahlen mit Kaplan-Meier-Abschätzungen gemäß der Analyse der Überlebten dargestellt  
Abkürzungen: ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; GFR = glomerular filtration rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; Pint = P for interaction



**Abbildung 9:** Kardiale Todesfälle in den Patientenuntergruppen. Anzahl der Tode werden als Zahlen mit Kaplan-Meier-Abschätzungen gemäß der Analyse der Überlebten dargestellt  
 Abkürzungen: ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; GFR = glomerular filtration rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; Pint = P for interaction

#### 4.5. Fibrinogen und Mortalität nach Anpassung für kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das proportionale Hazardmodell nach Cox wird verwendet, um den Zusammenhang zwischen Fibrinogenkonzentration und Mortalität zu bewerten, während diese gleichzeitig für potentielle Confounder anzupassen (siehe Methoden für eingegebene Variablen im Justierungsmodell). Nach der Anpassung im multivariablen Cox-Modell zeigt sich der Zusammenhang zwischen Fibrinogenkonzentration und Mortalität weiterhin signifikant und wirkt sich in einem erhöhten, angepassten Mortalitätsrisiko

um sieben Prozent in der allgemeinen Sterblichkeitsrate und um fünf Prozent bei kardial induzierten Toden für jede Erhöhung der Fibrinogenkonzentration um 50 mg/dl. Resultate für diese Anpassung sind in Tabellen 4 und 5 zu finden.

Charakteristikum	Mortalität (Patientenanzahl; %)	
	angepasste HR [95% Konfidenzintervall]	P
Fibrinogen (für jede Erhöhung um 50 mg/dl)	1,07 [1,04-1,10]	<0,001
Alter (für jede Erhöhung um 10 Jahre)	1,15 [1,01-1,30]	0,03
Weiblich	1,08 [0,87-1,33]	0,49
BMI (für jede Erhöhung um 5 kg/m <sup>2</sup> )	1,11 [0,98-1,26]	0,11
Diabetes mellitus	1,53 [1,26-1,86]	<0,001
Arterielle Hypertension	0,61 [0,51-0,75]	<0,001
Hypercholesterinämie	0,74 [0,61-0,90]	0
Aktiver Raucher	1,05 [0,79-1,40]	0,72
Zustand nach Myokardinfarkt	0,88 [0,72-1,08]	0,23
Zustand nach Koronararterien-Bypass-Operation	0,93 [0,71-1,22]	0,59
Klinische Präsentation (ACS Vs. stabile CAD)	2,03 [1,65-2,49]	<0,001
Kreatinin-Clearance (per 30 ml/min)	2,27 [1,51-2,70]	<0,001
LVEF (für jede Verringerung um 10%)	1,54 [1,44-1,65]	<0,001
Mehrgefäßerkrankung	1,70 [1,23-2,36]	0

ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; LVEF = left ventricular ejection fraction

**Tabelle 4:** Resultate des prop. Hazardmodells nach Cox hinsichtlich Gesamtmortalität

Charakteristikum	Kardialinduzierte Mortalität	
	Angepasste HR [95% Konfidenzintervall]	P
Fibrinogen (für jede Erhöhung um 50 mg/dl)	1,05 [1,01-1,09]	0,01
Alter (für jede Erhöhung um 10 Jahre)	1,07 [0,93-1,24]	0,36
Weiblich	1,09 [0,85-1,39]	0,52
BMI (für jede Erhöhung um 5 kg/m <sup>2</sup> )	1,18 [1,02-1,36]	0,03
Diabetes mellitus	1,53 [1,22-1,93]	<0,001
Arterielle Hypertension	0,55 [0,43-0,69]	<0,001
Hypercholesterolämie	0,77 [0,61-0,97]	0,02
Aktiver Raucher	0,94 [0,67-1,32]	0,72
Zustand nach Myokardinfarkt	0,82 [0,64-1,05]	0,12
Zustand nach Koronararterien-Bypass-Operation	0,79 [0,56-1,11]	0,17
Klinische Präsentation (ACS vs. stabile CAD)	2,27 [1,76-2,91]	<0,001
Kreatinin-Clearance (per 30 ml/min)	2,32 [1,92-2,86]	<0,001
LVEF (für jede Verringerung um 10%)	1,64 [1,51-1,78]	<0,001
Mehrgefäßerkrankung	1,89 [1,27-2,81]	0

ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; LVEF = left ventricular ejection fraction

**Tabelle 5:** Resultate des prop. Hazardmodells nach Cox hinsichtlich kardialer Mortalität

Die Aufnahme von Fibrinogen in das multivariable Modell verbessert nicht die Trennschärfe des Modells hinsichtlich der Gesamt- (absolute IDI=0,002, relative IDI=1,4%, P=0,32) oder kardialen (absolute IDI=0,0003, relative IDI=0,25%, P=0,84) Mortalität.

#### **4.6. Vergleich des prognostischen Wertes von Fibrinogen mit CRP**

Für diesen Teil der Analyse stehen Daten von 13100 Patienten zur Verfügung. Bei einer angesetzten Toleranzgrenze von 350 mg/dl für Fibrinogen<sup>39</sup> und 3 mg/L für CRP<sup>40</sup> werden die Patienten nominal in vier Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 - Patienten mit normalen Biomarkern (CRP  $\leq$ 3 mg/L und Fibrinogen  $\leq$ 350 mg/dl; n=4206 Patienten; 32,1%)

Gruppe 2 - Patienten mit alleinig erhöhtem Fibrinogen (CRP  $\leq$ 3 mg/L und Fibrinogen >350 mg/dl; n=3132 Patienten; 23,9%)

Gruppe 3 - Patienten mit alleinig erhöhtem CRP (CRP >3 mg/L und Fibrinogen  $\leq$ 350 mg/dl; n=1273 Patienten; 9,7%)

Gruppe 4 - Patienten mit erhöhten Werten beider Biomarkern (CRP >3 mg/L und Fibrinogen > 350 mg/dl; n=4489 Patienten; 34,3%)

Die Basismerkmale der Patienten sind in Tabelle 6 zu finden.

Im Vergleich mit den anderen Gruppen zeigt die Gruppe der Patienten mit erhöhten Fibrinogen- sowie CRP-Werten (Gruppe 4) die gravierendsten Risikoprofile im kardiovaskulären Bereich. Vornehmlich eingenommene kardiovaskuläre Medikamente bei der Entlassung sind Statine (n=12198; 93,1%), Beta-Blocker (n=12312; 94,0%) und Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (n=10648; 81,0%). Koronarstents sind bei 11583 Patienten (90,5%) implantiert, mit Medikamenten beschichtete Stents bei 8986 Patienten (76,0%).

Beim Vergleich der Basismerkmale von Patienten aus der Gruppe mit alleinig erhöhtem Fibrinogen (Spalte 2 in Tabelle 6; Gruppe 2) und alleinig erhöhtem CRP (Spalte 3 in Tabelle 6; Gruppe 3) sind folgende Evaluationen festzuhalten: Die Patienten der Gruppe 2 sind im Durchschnitt älter ( $P < 0,001$ ), häufiger weiblich ( $P < 0,001$ ), leiden häufiger an Diabetes ( $P < 0,001$ ), arterieller Hypertonie ( $P < 0,001$ ), Hypercholesterinämie ( $P < 0,001$ ), Mehrgefäßerkrankungen ( $P < 0,001$ ) und zeigten häufiger ein stabiles Koronarsyndrom ( $P < 0,001$ ). Patienten der Gruppe 3 zeigten hingegen höheren Anteil von aktiven Raucher ( $P < 0,001$ ) häufiger ein akutes Koronarsyndrom ( $P < 0,001$ ; Tabelle 6).

Charakteristikum	Fib ≤ 350 mg/dl CRP ≤ 3 mg/L (n=4206)	Fib > 350 mg/dl CRP ≤ 3 mg/L (n=3132)	Fib ≤ 350 mg/dl CRP > 3 mg/L (n=1273)	Fib > 350 mg/dl CRP > 3 mg/L (n=4489)
Alter (Jahre)	65,7 [57,8-72,2]	68,7 [61,9-75,6]	65,8 [57,4-73,6]	69,2 [60,7-76,4]
Weiblich	669 (15,9%)	845 (27,1%)	260 (20,4%)	1282 (28,6%)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 [24,4-28,9]	26,8 [24,4-29,4]	27,4 [24,8-29,9]	27,4 [24,9-30,5]
Diabetes	925 (22,0)	934 (29,8)	295 (23,2)	1500 (33,4)
Insulinbedürftig	231 (6,9)	315 (10,0)	80 (6,3)	543 (12,1)
Arterielle Hypertonie	2889 (68,7)	2373 (75,8)	779 (61,2)	2967 (66,1)
Aktive Raucher	483 (11,5)	387 (12,4)	266 (20,9)	925 (20,6)
Hypercholesterinämie	3057 (72,7)	2364 (75,5)	919 (64,3)	2940 (65,5)
Zustand nach Myokardinfarkt	1388 (33,0)	1014 (32,4)	380 (29,9)	1374 (30,6)
Zustand nach Koronararterien-Bypass- Operation	650 (15,5)	471 (15,0)	193 (15,2)	655 (14,6)
Klinische Präsentation				
Stabile Koronare Herzkrankung	2916 (69,3)	2206 (70,4)	668 (52,5)	2284 (50,9)
Akutes Koronarsyndrom	1290 (30,7)	926 (29,6)	605 (47,5)	2205 (49,1)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	85,7 [68,7-105,3]	78,4 [60,4-99,3]	79,0 [59,9-102,2]	73,8 [53,1-100,0]
C-reaktives Protein (mg/L)	0,9 [0,4-1,5]	1,5 [0,9-2,1]	6,5 [4,2-11,1]	8,5 [5,0-20,0]
Fibrinogen (mg/dl)	296,0 [263,2-325,0]	405,0 [373,0- 453,0]	306,0 [265,0- 331,0]	476,0 [410,0-557,0]
Ausmaß der koronaren Herzkrankheit				
Ein-Gefäßerkrankung	826 (19,6)	452 (14,4)	275 (21,6)	737 (16,4)
Zwei-Gefäßerkrankung	1168 (27,8)	799 (25,5)	368 (28,9)	1133 (25,2)
Drei-Gefäßerkrankung	2212 (52,6)	1881 (60,1)	630 (49,5)	2619 (58,4)
Mehrgefäßerkrankung	3380 (80,4)	2680 (85,6)	998 (78,4)	3752 (83,6)
Linksventrikulärer Ejektionsfraktion	59,0 [50,3-64,0]	58,0 [49,0-63,0]	56,0 [45,0-62,0]	54,0 [42,0-61,0]

Werte sind Mediane [25. bis 75. Perzentil] oder proportional (gilt bei in Klammern angegebenen Prozentwerten). CRP = C-reaktives Protein; Fib. = Fibrinogen

**Tabelle 6: Basismerkmale der untersuchten Gruppen**

Es besteht eine geringe Korrelation zwischen CRP und Fibrinogen ( $R^2=0,21$ - $P<0,001$ ). Das klinische Ergebnis wird in Tabelle 7 dargestellt.

Die allgemeine Sterblichkeitsrate liegt bei 4,8 Prozent der Patienten ( $n=634$ ). Bei den Patienten der Gruppe 1 zeigen sich 75 Todesfälle, bei den Patienten der Gruppe 2 91 Todesfälle, bei den Patienten der Gruppe 3 87 Todesfälle und bei den Patienten der Gruppe 4 381 Todesfälle (Kaplan-Meier-Abschätzung der allgemeine Sterblichkeit: 1,8%, 3,0%, 7,0% und 8,7%: Logrank-Test  $P<0,001$ , Abbildung 10).

Verglichen mit den Patienten der Gruppe 2 zeigen die Patienten der Gruppe 3 eine erhöhte Gesamtmortalität sowie erhöhte kardiale Mortalität. Auch wenn die Patienten der Gruppe 4 wiederum ein ungünstigeres klinisches Ergebnis als die Patienten der Gruppe 3 zeigen wird bei diesen Werten keine statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 7).

Ergebnis	Fib $\leq 350$ mg/dl	Fib $>350$ mg/dl	Fib $\leq 350$ mg/dl	Fib $>350$ mg/dl	P
	CRP $\leq 3$ mg/L ( $n=4658$ )	CRP $\leq 3$ mg/L ( $n=4289$ )	CRP $>3$ mg/L ( $n=821$ )	CRP $>3$ mg/L ( $n=3332$ )	
Gesamtmortalität	97 (2,1)	135 (3,2)*	65 (8,0)**	337 (10,4)†	$<0,001$
Kardiale Mortalität	72 (1,6)	91 (2,2)*	49 (6,1)**	235 (7,3)†	$<0,001$
nicht-tödlicher Myokardinfarkt	113 (2,5)	143 (3,4)*	26 (3,3)	133 (4,1) †	$<0,001$
Schlaganfall	23 (0,5)	23 (0,5)	9 (1,2)	34 (1,2) †	$<0,001$

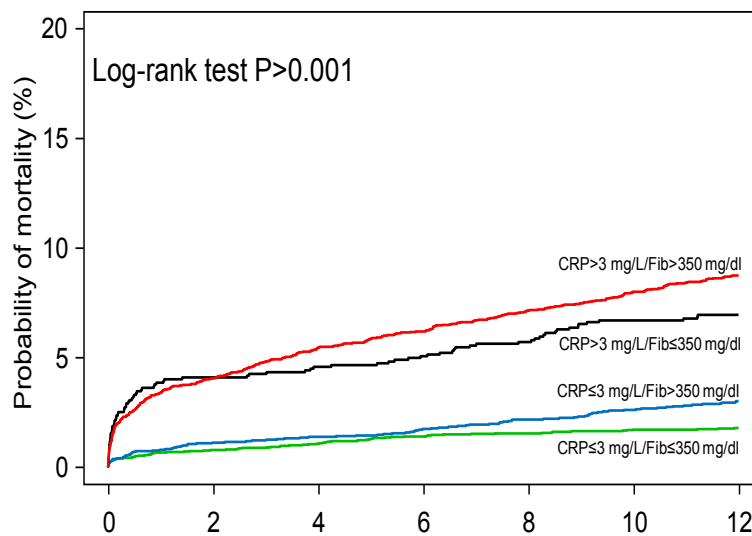
Werte stellen die Quantität eines jeweiligen Ereignisses dar (Kaplan-Meier-Überschläge); Fib=Fibrinogen

\*  $P=0,001$  (Gesamtmortalität),  $P=0,04$  (Kardiale Mortalität) und  $P=0,01$  (nicht-tödliche Myokardinfarkte) – Vergleich der Patienten mit (CRP)  $\leq 5$  mg/L und Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl

\*\*  $P<0,001$  – Vergleich der Patienten mit CRP  $\leq 5$  mg/L und Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl

†  $P>0,06$  – alle Vergleiche der Patienten mit CRP  $>5$  mg/L und Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl

**Tabelle 7: einjähriges klinisches Ergebnis**



Patients at risk	Months						
CRP > 3 mg/L/Fib > 350 mg/dl	4489	4215	4113	4070	3956	3893	3831
CRP > 3 mg/L/Fib ≤ 350 mg/dl	1273	1207	1194	1181	1151	1133	1120
CRP ≤ 3 mg/L/Fib > 350 mg/dl	3132	3055	3038	3020	2968	2945	2901
CRP ≤ 3 mg/L/Fib ≤ 350 mg/dl	4206	4111	4083	4061	4004	3987	3953

**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurven für die einjährige Gesamtmortalität

Der Zusammenhang von CRP und Fibrinogen mit der Gesamtmortalität wird weiterhin im proportionalen Hazardmodell nach Cox getestet. Fibrinogen und CRP werden neben anderen Variablen entweder getrennt oder gemeinsam in das Modell eingegeben. Das erste Modell wird für Alter, Geschlecht und Anzahl aktiver Raucher angepasst. In diesem zeigen sowohl Fibrinogen (angepasste Hazard-Ratio [HR] = 1,50, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,39-1,63,  $P < 0,001$  als Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung) als auch CRP (angepasste HR=2,00 [1,87-2,14],  $P < 0,001$  als Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung) einen unabhängigen Zusammenhang mit einer Erhöhung der einjährigen Mortalität. In einem zweiten Modell, das für alle Basismerkmale



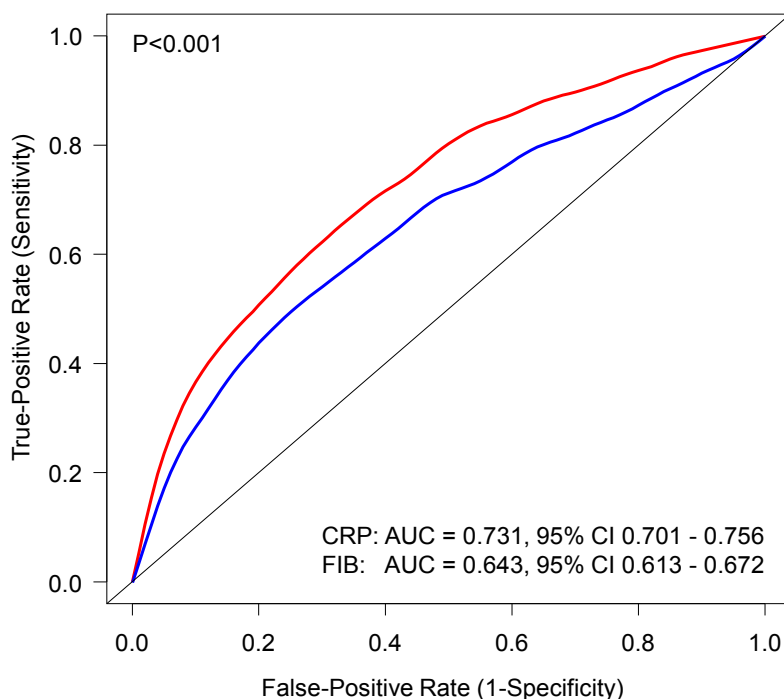
(siehe Tabelle 6) sowie der Therapie bei Entlassung angepasst wurde, war Fibrinogen ein unabhängiges Korrelat der allgemeinen Sterblichkeitsrate (angepasste HR=1,15 [1,05-1,25], P=0,001, für jede Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung). Ebenso ist CRP ein unabhängiges Korrelat der allgemeinen Sterblichkeitsrate in einem Modell, das CRP sowie alle Basismerkmale und die Therapie bei Entlassung inkludiert (angepasste HR=1,34 [1,19-1,42], P<0,001, für jede Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung). Werden beide Biomarker gleichzeitig im Modell berücksichtigt so verbleibt nur CRP (angepasste HR=1,31 [1,18-1,45, P<0,001, als Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung), nicht jedoch Fibrinogen (angepasste HR=0,99 [0,90-1,09], P=0,812, für jede Standardabweichungs-erhöhung in logarithmischer Skalierung) als signifikantes Korrelat der allgemeinen Sterblichkeit. Das Ergebnis des letztgenannten Modells mit CRP und Fibrinogen ist in Tabelle 8 ersichtlich.

Variable	Angepasste HR [95% CI]	P
C-reaktives Protein (per Erhöhung um 5 mg/L)	1,01 [1,00-1,02]	0,05
Fibrinogen (per Erhöhung um 50 mg/dl )	1,02 [0,98-1,07]	0,29
Alter (per Erhöhung um 10 Jahre)	1,14 [1,01-1,30]	0,03
Body mass index (per Erhöhung um 5 kg/m <sup>2</sup> )	1,19 [1,02-1,37]	0,02
Diabetes	1,59 [1,26-2,00]	<0,001
Arterielle Hypertonie	0,55 [0,44-0,70]	<0,001
Hypercholesterinämie	0,79 [0,62-0,99]	0,04
Aktiver Raucher	0,94 [0,67-1,33]	0,72
Zustand nach Myokardinfarkt	0,84 [0,66-1,08]	0,18
Zustand nach Koronararterien-Bypass-Operation	0,74 [0,53-1,05]	0,09
Klinische Präsentation (Akutes Koronarsyndrom vs. stabile Angina)	2,22 [1,72-2,86]	<0,001
Glomeruläre Filtrationsrate (pro Verringerung um 30 ml/min)	2,27 [1,85-2,77]	<0,001
Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (pro Verringerung um 10%)	1,63 [1,50-1,76]	<0,001
Mehrgefäßerkrankung (versus. Eingefäßerkrankung)	1,89 [1,27-2,81]	0

**Tabelle 8:** Ergebnisse des multivariablen proportionalen Hazardmodell nach Cox für die allgemeine Mortalitätsrate

Das proportionale Hazardmodell nach Cox nach der Bootstrapping-Methode bestätigt die Stabilität des Modells für die Korrelation zwischen der Mortalität von Fibrinogen (angepasste HR=1,15 [1,04-1,26], P=0,016), CRP (angepasste HR=1,34 [1,21-1,47], P<0,001) und beiden Markern zusammen (HR=0,99 [0,88-1,09] P=0,293 für Fibrinogen und HR=1,31 [1,16-1,47], P<0,001 für CRP), bei dem alle Kalkulationen als Standardabweichungserhöhung in logarithmischer Skalierung durchgeführt wurden.

Für CRP und Fibrinogen werden eine allgemeine Sterblichkeitsrate entsprechend der Fläche unter der ROC-Kurve =0,731 [0,701-0,756] beziehungsweise =0,643 [0,613-0,672] prognostiziert (P<0,001; Abbildung 11). Die beste Toleranzgrenze – bei Maximierung der Sensitivität und Genauigkeit – bildet somit der Wert 402 mg/dl für Fibrinogen (Sensitivität 62% und Genauigkeit 62%) sowie der Wert 4,4 mg/L für CRP (Sensitivität 67% und Genauigkeit 67%).



**Abbildung 11:** ROC-Kurve mit den jeweiligen Bereichen unter der Kurve, die Exaktheit von CRP und Fibrinogen in Hinblick auf die einjährige Mortalitätsrate zeigend; Abkürzungen: AUC=area under curve; CI=Konfidenzintervall; CRP=C-reaktives Protein; FIB=Fibrinogen

Die Trennschärfe der Modelle mit Fibrinogen, CRP oder beiden Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der ein-Jahres-Sterblichkeit wurde durch die Berechnung des c-Indexes in der jeweiligen Cox-Modellen beurteilt. Der c-Index [95% Konfidenzintervall] des Modells mit ausschließlicher Beachtung der Basisvariablen lag bei 0,837 [0,818-0,956]. Der c-Index des Modells inklusive Fibrinogen lag bei 0,838 [0,819–0,857] (P=0,096 verglichen mit erstgenanntem Modell), der c-Index des Modells inklusive CRP lag bei 0,845 [0,826–0,864] (P=0,032 verglichen mit erstgenanntem Modell). Der c-Index des Modells inklusive simultan inkludiertem CRP und Fibrinogen lag bei 0,846 [0,827–0,864] (P=0,013 verglichen mit erstgenanntem Modell). Es gibt einen signifikanten Unterschied im c-Index des Modells mit CRP verglichen mit dem des Modells mit Fibrinogen (P=0,037), das eine bessere Trennschärfe zugunsten des erstgenannten Modells in Hinsicht auf die ein-Jahres-Sterblichkeit anzeigt. Die Werte der Indizes sind in Tabelle 9 zu finden.

Modell	c-Index	Differenz*	P
Basisvariablen	0,837	-	-
Basisvariablen plus CRP	0,845	0,0047	0,032
Basisvariablen plus Fibrinogen	0,838	0,0033	0,096
Basisvariablen plus Fibrinogen und CRP	0,846	0,0052	0,013

\* Differenzen jeweils verglichen mit dem obersten Modell. Die Differenz zwischen c-Index des Modells mit CRP plus Fibrinogen gegenüber dem c-Index des Modells mit CRP beträgt =0,0005.

**Tabelle 9:** C-Indizes der multivariablen Modelle vor und nach Inkludierung des C-reaktiven Proteins respektive Fibrinogens.

## 5. Diskussion

Die Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1) Bei Patienten mit bestätigten koronaren Herzerkrankungen prognostizierte eine erhöhte Fibrinogenkonzentration im Blutplasma ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität sowie der kardialen Mortalität. Dies zeigte sich unabhängig von

traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, angiographischen Ausprägung der koronaren Gefäßerkrankung, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Nierenfunktion.

2) Die Korrelation zwischen Fibrinogenkonzentration im Blutplasma und der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität folgt einem "J-förmigen" Muster. Die niedrigste Mortalität wurde bei Fibrinogenkonzentrationen zwischen 295 mg/dl und 369 mg/dl beobachtet. Für Werte unter 295mg/dl und über 369 mg/dl nimmt sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardialen Mortalität zu.

3) Erhöhte Fibrinogenwerte lassen eine Prognose für eine erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit in allen untersuchten Untergruppen mit koronarer Herzerkrankung zu. Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Fibrinogen sowie arterieller Hypertonie und Fibrinogen zeigt eine stärkere Assoziation zwischen kardialer Mortalität und Fibrinogen bei Männern als bei Frauen. Zusätzlich wird eine stärkere Verbindung zwischen der gesamte Mortalität und Patienten mit Bluthochdruck beobachtet.

4) Die Beachtung von Fibrinogen in multivariablen Modellen neben anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und relevanten klinischen Variablen verbesserte nicht die Trennschärfe des Modells für die Vorhersage der Mortalität. In der vorliegenden Studie wurde der Prognostische Wert von CRP und Fibrinogen im Hinblick auf das Auftreten klinischer Ergebnisse in einer großen Zahl von Patienten mit koronarer Herzerkrankung, welche mittels PCI behandelt wurden, verglichen.

5) Sowohl CRP als auch Fibrinogen werden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb eines Jahres in Zusammenhang gebracht. Dies schein zudem unabhängig konventionellen kardiovaskulärer Risikofaktoren zu sein. Jedoch konnte nur CRP nach der simultaner Eingabe beider Biomarker in das multivariate Modell seine

unabhängige Korrelation mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit aufrechterhalten. So scheint nur CRP eine echte Testgröße für die Mortalität darzustellen.

6) CRP, aber nicht Fibrinogen, erhöht signifikant die Trennschärfe der Modelle zur Vorhersage der Mortalitätswahrscheinlichkeit. So scheint CRP einen prognostischen Wert über konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren hinaus zu besitzen.

7) Fibrinogen zeigt eine stärkere Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren als CRP. Folglich haben Anpassungen dieser Risikofaktoren einen größeren Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Mortalitätswahrscheinlichkeit als CRP und der Mortalitätswahrscheinlichkeit.

### **5.1. Zusammenhang zwischen Fibrinogen und koronaren Gefäßerkrankungen**

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Fibrinogenwerten und Myokardinfarkten wurde bereits 1954 von Losner et al.<sup>41</sup> beschrieben. Später führten Eastham et al.<sup>42</sup> Fibrinogenserienmessungen bei 45 Patienten mit akuten Myokardinfarkt durch. Die Autoren schlossen, dass anhaltend erhöhte Fibrinogenwerte im Blutplasma (> 500 mg/dl) auf einen schweren Infarkt, pulmonale Embolie, eine Infektion oder deren Kombination hinweisen und zudem einen unspezifischen Nachweis einer unvollständigen Genesung darstellen. Zahlreiche Folgestudien haben gezeigt, dass die Fibrinogenkonzentration mit kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Krankheiten und/oder unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang steht.<sup>19,20</sup> Eine Reihe von Mechanismen, auf welche Weise Fibrinogen mit Atherosklerose, thrombotischen Ereignissen und darauf folgenden kardiovaskulären Ereignissen steht, wurden bereits beschrieben.<sup>43,44</sup>

Doch bestehen Bedenken darüber, dass viele frühere Studien Patienten eingeschlossen haben, die nicht repräsentativ für die gegenwärtige westliche

Bevölkerung sind.<sup>24</sup> Zudem wurden die Studienresultate über den Zusammenhang zwischen Fibrinogen und kardiovaskulären Ereignissen auch durch die Anpassung in den multivariablen Modellen beeinflusst. Mehrere kürzlich veröffentlichte Studien, mit verbesserter Patientenauswahl oder weiterentwickelter Methodik kamen zu gegensätzlichen Schlussfolgerungen. In der „Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction“ (PRIME) Studie, welche sich auf Männer mittleren Alters ohne bekannte kardiale Erkrankung untersuchte und bei der eine Anpassungen für kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Interleukin-6 erfolgte, widerlegte eine unabhängige Beziehung zwischen Fibrinogen oder CRP mit dem Risiko eines Myokardinfarkts oder koronarinduzierten Todes.<sup>23,45</sup> Die AtheroGene-Studie, welche sich auf Patienten mit einer bestätigten kardialen Erkrankungen bezieht, zeigt, dass Fibrinogen und CRP zukünftige kardiovaskuläre Risiken voraussagen können und dies unabhängig von weiteren kardiovaskulärer Risikofaktoren. Jedoch keinen zusätzlichen Informationsgewinn über den der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bietet.<sup>24</sup> Die „International Studies of Infarct Survival“ (ISIS) Studie und eine Meta-Analyse von 19 Studien über beta-fibrinogene Genotypen deuten darauf hin, dass Genotypen, die eine anhaltend veränderte Fibrinogenkonzentration zur Folge haben, das Auftreten einer koronaren Gefäßerkrankungen nicht beeinflussen.<sup>25</sup>

Unsere Daten scheinen die Untersuchungsergebnisse der AtheroGene-Studie in Hinblick auf den unabhängigen Zusammenhang zwischen Fibrinogen im Blutplasma und einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie der Feststellung, dass Fibrinogen die Trennschärfe der multivariablen Modelle zur Mortalitätswahrscheinlichkeitsvorhersage nicht verbessert, zu unterstützen. Auch wenn die genauen Gründe für das Versagen von Fibrinogen als prognostischem

Faktor über traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren hinaus unbekannt bleiben, können zwei mögliche Erklärungen angeboten werden: Zum einen wurde bereits eine enge Beziehung zwischen Fibrinogen und einer Reihe von kardiovaskulärer Risikofaktoren beschrieben.<sup>46</sup> Dementsprechend könnten erhöhte Fibrinogenwerte als Folge erhöhter kardiovaskulärer Risikofaktoren angesehen werden. Im Unterschied zu vielen früheren Studien, wurden in der vorliegenden Studie Statine, welche für ihren starken antiinflammatorischen Einfluss bekannt sind, von über 90% der untersuchten Patienten eingenommen. Dieser medikamentöse Einfluss könnte die Korrelation zwischen Fibrinogen und kardiovaskulären Ereignissen abschwächen.

Nach unserem Wissen ist die "J-förmigen" Beziehung zwischen Fibrinogenkonzentration und der Mortalitätsrate in dieser Arbeit erstmals beschrieben worden. Diese könnte bei der Bestimmung der Fibrinogenkonzentrationen mit der geringsten Mortalität eine zentrale Rolle spielen. Auch wenn verschiedene Mechanismen das erhöhte Risiko bei erhöhten Fibrinogenwerten erklären können, bleiben die Gründe für ein erhöhtes Risiko bei zu niedrigen Fibrinogenwerten unbekannt. Maßnahmen, um die Fibrinogenkonzentration zu senken, werden bis dato nicht als Erhöhung des kardiovaskulären Risikos angesehen.<sup>43,44</sup> Alternativ könnten niedrige Fibrinogenwerte aber auch nicht diagnostizierte Komorbiditäten wie Lebererkrankungen widerspiegeln. Analysen zeigen, dass Fibrinogen ein erhöhtes Risiko kardialer und allgemeiner Mortalität in allen Patientenuntergruppen mit koronaren Gefäßerkrankungen vorhersagen könnte. Insbesondere bei männlichen Patienten besteht ein stärkerer Zusammenhang zwischen Fibrinogen und kardialer Mortalität als bei weiblichen Patienten besteht. Des Weiteren zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen Fibrinogen und kardialer Mortalität bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Fibrinogen (oder CRP), was darauf schließen lässt, dass diese inflammatorischen Biomarker die Risikounterscheidung bei Männern, aber nicht bei Frauen verbessert.<sup>20</sup> In der „Cardiovascular Health Study“, welche sich auf Subjekte im Alter von über 65 Jahren bezieht, hatte Fibrinogen einen prognostischen Wert bezüglich der Mortalität bei Männern, nicht jedoch bei Frauen.<sup>47</sup>

Warum in dieser Studie ein stärkerer Zusammenhang zwischen Fibrinogen und der kardialen Mortalität bei Männern sowie ein stärkere Zusammenhang zwischen Fibrinogen und der Gesamtmortalität bei Patienten mit arteriellen Hypertonie festgestellt wurden, könnten aktuell nicht ausreichend erklärt werden und wird Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Forschung sein.

## **5.2. Vergleich des prognostischen Werts von Fibrinogen und CRP**

Frühere Studie, die CRP mit Fibrinogen als Indikator kardiovaskulärer Krankheiten Ereignisse betrachten, haben bislang gegensätzliche Ergebnisse hervorgebracht.<sup>8-15</sup> In einer Studie von Ridker et al.<sup>27</sup> zeigte sowohl Fibrinogen als auch CRP einen starken prognostischen Wert im Bezug auf Lipidmarker (Gesamtcholesterin beziehungsweise Verhältnis zwischen Gesamtcholesterin und Lipoprotein-Cholesterin-Dichte), mit einem stärkeren Zusammenhang für CRP ( $P < 0.001$ ) als für Fibrinogen ( $P = 0.04$ ).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Mora et al.<sup>18</sup>, welche gesunde Frauen untersuchte, zeigten sowohl Fibrinogen als auch CRP denselben prognostischen Wert für kardiovaskuläre Erkrankungen. Darüber hinaus war der Effekt bei der simultanen Beachtung beider Biomarkern größer als der Effekt bei separat betrachteten Markern und sowohl Fibrinogen als auch CRP stellten prognostische



Informationen bereit, die der traditioneller Risikofaktoren bei der Vorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen überlegen war.<sup>18</sup> In der bereits erwähnten PRIME-Studie, welche Männer zwischen 50 und 59 ohne koronare Gefäßerkrankungen untersuchte, wurden CRP, Fibrinogen und Interleukin-6 als Vorhersagewerte für den klinischen Endpunkt Myokardinfarkt, Herztod oder Angina pectoris getestet.<sup>23</sup> Alle drei Biomarker zeigten auch nach Anpassung für kardiovaskuläre Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit diesen Endpunkten. Allerdings zeigt nur Interleukin-6 einen signifikanten Zusammenhang, wenn alle drei Marker gleichzeitig in das Modell einbezogen wurden.<sup>23</sup>

Daten der „National Health and Nutritional Examination Survey III“ zeigen, dass weder CRP noch Fibrinogen einen signifikanten Zusammenhang mit Angina pectoris besitzen, wenn sie gleichzeitig im Modell betrachtet werden. Für beide Biomarker besteht ein Zusammenhang mit dem auftreten von Myokardinfarkten wenn sie getrennt voneinander in die Modelle einbezogen werden. Jedoch zeigte nur CRP, einen signifikanten Zusammenhang mit Myokardinfarkten wenn CRP und Fibrinogen gleichzeitig im Modell beachtet wurden.<sup>29</sup> Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wird bei CRP, aber nicht bei Fibrinogen, ein prognostischer Wert bezüglich dem kombinierten Endpunkt der Allgemeinsterblichkeit oder nicht-letalen vaskulären Ereignissen festgestellt.<sup>30</sup> In der Edinburgh Artery Study zeigen CRP, Fibrinogen und Interleukin-6 nur moderate prognostische Informationen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (unabhängig von bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren) die über die traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren hinaus gehen.<sup>31</sup> In der AtheroGene-Studie, welche Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersuchte, zeigten CRP und Fibrinogen eine prognostische Information bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse, boten aber keine zusätzliche Information

gegenüber traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und unterstützt so die Wichtigkeit der etablierten Risikofaktoren für die Risikobetrachtung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.<sup>24</sup>

In der vorliegenden Studie, mit einem großem Patientenkollektiv von Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte beobachtet werden, dass CRP eine stärkere Beziehung mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres hat als Fibrinogen. Dies zeigt sich durch eine signifikant größere Fläche unter der ROC-Kurve, einem größeren Einfluss erhöhter CRP-Konzentrationen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und durch die Stabilität des Zusammenhangs mit der Mortalität nach der Anpassung für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Weiterhin bietet CRP einen, wenn auch schwachen, zusätzlichen prognostischen Wert über den kardiovaskulärer Risikofaktoren hinaus. Dennoch bleibt der klinische Nutzen einer solchen verbesserten Voraussage basierend auf CRP-Werte unklar.

Auch wenn es aktuell keine gute Begründung für den unterschiedlich starken Vorhersagewert von CRP und Fibrinogen bezogen auf die Mortalität gibt könnten zwei andere Ergebnisse dieser Studie zum Verständnis beitragen: Erstens, im Hinblick auf die Basalcharakteristika zeigt sich bei Patienten mit erhöhten Fibrinogen eine ebenfalls starke Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie eine ausgeprägte koronare Herzerkrankungen und ein höheres Alter. Dies wurde bereits in früheren Studien beobachtet<sup>20</sup> und könnte auf einen größeren Einfluss der Anpassung für kardiovaskuläre Risikofaktoren auf den Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Mortalität schließen lassen. Zweitens, fanden wir sowie andere Autoren<sup>24</sup> eine schwach bis mäßige Korrelation zwischen CRP und Fibrinogen. Die Möglichkeit, dass CRP und Fibrinogen verschiedene Aspekte einer entzündliche Reaktion

repräsentieren wurde bereits an diskutiert.<sup>18</sup> Fibrinogen stellt einen Hauptfaktor bei der Blutgerinnung dar, somit ist eine Plasmafibrinogenerhöhung nur in definierten Grenzen tolerabel. Umgekehrt kann die CRP-Konzentration nach und während entzündlicher Reaktionen innerhalb von 24-48 Stunden um mehr als das Hundertfache ansteigen, was diesen Biomarker zu einem besseren Korrelat für die Größe eines entzündlichen Prozesses macht.<sup>44,48</sup>

Schlussendlich wird eine Geschlechterdifferenz für den Zusammenhang zwischen CRP und kardiovaskulärer Risikofaktoren beobachtet. Es besteht bei Frauen, eine engere Korrelation zwischen erhöhter CRP-Konzentration und dem bestehenden kardiovaskulären Risikoprofil wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertension. Im Gegensatz dazu besteht bei Männern ein starker Zusammenhang zwischen erhöhter CRP-Konzentration und der bestehenden kardiovaskulären Herzerkrankung und der linksventrikulären Pumpfunktion.<sup>49</sup>

### **5.3. Limitationen der Studie**

Ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr könnte einen zu kurzen Zeitraum zur Erfassung aller relevanten klinischen Ereignisse darstellen. Insbesondere im Hinblick auf die Kaplan-Maier Analyse zeigen sich die einzelnen Kurven nach Ablauf eines Jahres weiter expandierend und deuten auf einen wachsenden Unterschied bezogen auf die Mortalität nach längerem Betrachtungszeitraum hin. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sollten auch in Anbetracht möglicher Fehlerquellen durch multiples Testen mit Vorsicht bewertet werden. Diese Analyse betrachtet ausschließlich Patienten mit koronarer Herzerkrankung, dies lässt eine

Extrapolation der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung nicht ohne weiteres zu. Einmalige CRP-Messungen können wichtige Informationen zur Risikovorhersage beinhalten,<sup>50</sup> eine Veränderung der Ergebnisse durch schwankende CRP-Konzentration im Verlauf wurden in dieser Analyse nicht erfasst.

#### **5.4. Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Fibrinogenwerte im Blutplasma unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren einen Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung darstellen. Doch bringt dies keinen zusätzlichen Informationsgewinn im Vergleich zu etablierten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Studie zeigt erstmalig, dass die Korrelation zwischen Fibrinogenkonzentration und Mortalität nicht linear verläuft sondern einem „J-förmigen“-Muster folgt, mit der geringsten beobachteten Mortalität zwischen Fibrinogenkonzentrationen von 295 mg/dl und 369 mg/dl.

Diese Analyse zeigt, dass CRP einen besserer Indikator für die Mortalität nach einem Jahr als Fibrinogen darstellt. Auch wenn nicht signifikant, verbessert CRP die Trennschärfe der Modelle der Mortalitätsvorhersage. Dies deutet darauf hin, dass CRP-Spiegel prognostische Informationen bieten die konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren überlegen sein könnten. Trotz dieser vielversprechenden Resultate bleibt der prognostische Wert des C-reaktiven Proteins bei Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse Gegenstand zukünftiger Studien.

## Referenzen

1. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *American heart journal* 2005;150:11-18.
2. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherosclerosis. From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33-A46.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:115-126.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2005;352:1685-1695.
5. Libby P, Warner SJ, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth-muscle cells from human atheroma. *The New England journal of medicine* 1988;318:1493-1498.
6. Lafont A, Libby P. The smooth muscle cell: sinner or saint in restenosis and the acute coronary syndromes? *J Am Coll Cardiol* 1998;32:283-285.
7. Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports* 2000;2:422-429.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM, Investigators A. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;295:1556-1565.
9. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction--the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovascular research* 1999;41:345-360.

- 10.** Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:41279-41287.
- 11.** Hansson GK, Hellstrand M, Rymo L, Rubbia L, Gabbiani G. Interferon gamma inhibits both proliferation and expression of differentiation-specific alpha-smooth muscle actin in arterial smooth muscle cells. *The Journal of experimental medicine* 1989;170:1595-1608.
- 12.** Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovascular research* 1999;41:361-368.
- 13.** Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-366.
- 14.** Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Qjm-Int J Med* 2003;96:711-729.
- 15.** Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, Massaro JM, Wilson PFW, Muller JE, D'Agostino RB. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102:1634-1638.
- 16.** Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, Stoel MG, Eggebrecht H, Wieneke H, Fahy M, Neumann T, van der Palen J, Louwerenburg HW, Verhorst PMJ, Erbel R. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:446-452.
- 17.** Fatah K, Hamsten A, Blomback B, Blomback M. Fibrin Gel Network Characteristics and Coronary Heart-Disease - Relations to Plasma-Fibrinogen

Concentration, Acute Phase Protein, Serum-Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis. *Thromb Haemostasis* 1992;68:130-135.

**18.** Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:381-387.

**19.** Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MP, Fowkes FG, Lee AJ, Smith FB, Salomaa V, Harald K, Rasi R, Vahtera E, Jousilahti P, Pekkanen J, D'Agostino R, Kannel WB, Wilson PW, Tofler G, Arocha-Pinango CL, Rodriguez-Larralde A, Nagy E, Mijares M, Espinosa R, Rodriguez-Roa E, Ryder E, Diez-Ewald MP, Campos G, Fernandez V, Torres E, Marchioli R, Valagussa F, Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Eriksson H, Cremer P, Nagel D, Curb JD, Rodriguez B, Yano K, Salonen JT, Nyssonen K, Tuomainen TP, Hedblad B, Lind P, Loewel H, Koenig W, Meade TW, Cooper JA, De Stavola B, Knottenbelt C, Miller GJ, Bauer KA, Rosenberg RD, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Palosuo T, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Evans AE, Ferrieres J, Juhan-Vague I, Bingham A, Schulte H, Assmann G, Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR, Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Palmieri V, Yeh JL, Rudnicka A, Ridker P, Rodeghiero F, Tosetto A, Shepherd J, Ford I, Robertson M, Brunner E, Shipley M, Feskens EJ, Kromhout D, Dickinson A, Ireland B, Juzwishin K, Kaptoge S, Memon A, Sarwar N, Walker M, Wheeler J, White I, Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294:1799-1809.

**20.** Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB, Sr., Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *The New England journal of medicine* 2012;367:1310-1320.

**21.** Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clinics in haematology* 1986;15:355-370.

**22.** Germing A, von Dryander S, Machraoui A, Bojara W, Lawo T, Grewe P, Barmeyer J, Lemke B. Hyperfibrinogenemia increases the risk of cardiac events after coronary artery stenting. *Heart Vessels* 2000;15:263-267.

**23.** Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetiere P. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1255-1261.



- 24.** Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Lackner KJ, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;27:2962-2968.
- 25.** Keavney B, Danesh J, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, Delepine M, Lathrop M, Peto R, Collins R. Fibrinogen and coronary heart disease: test of causality by 'Mendelian randomization'. *Int J Epidemiol* 2006;35:935-943.
- 26.** Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, Grundy SM, Labarthe DR, Levy D, Rifai N, Wilson PW. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-384.
- 27.** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis - A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama-J Am Med Assoc* 2001;285:2481-2485.
- 28.** Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetiere P, Grp PS. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease - The PRIME study. *Arterioscl Throm Vas* 2003;23:1255-1261.
- 29.** Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction - Findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol* 2000;53:95-102.
- 30.** Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-138.

- 31.** Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke - The Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2007;115:2119-2127.
- 32.** Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Lackner KJ, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *European Heart Journal* 2006;27:2962-2968.
- 33.** Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, Schulz S, Ranftl S, Hadamitzky M, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:1260-1265.
- 34.** Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *American heart journal* 1968;75:325-334.
- 35.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 36.** Clauss A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta haematologica* 1957;17:237-246.
- 37.** Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
- 38.** Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-172; discussion 207-112.

- 39.** Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes care* 1998;21:649-654.
- 40.** Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.
- 41.** Losner S, Volk BW, Wilensky ND. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction; comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate. *AMA Arch Intern Med* 1954;93:231-245.
- 42.** Eastham RD, Morgan EH. Plasma-Fibrinogen Levels in Coronary-Artery Disease. *Lancet* 1963;2:1196-1197.
- 43.** Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003;96:711-729.
- 44.** Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89:601-609.
- 45.** Empana JP, Jouven X, Canoui-Poitrine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, Arveiler D, Ferrieres J, Ruidavets JB, Montaye M, Yarnell J, Morange P, Kee F, Evans A, Amouyel P, Ducimetiere P. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2047-2052.
- 46.** Folsom AR. Fibrinogen and cardiovascular risk markers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10 Suppl 1:S13-16.
- 47.** Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1776-1783.

- 48.** Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in immunology* 1983;34:141-212.
- 49.** Ndrepepa G, Braun S, Cassese S, Fusaro M, King L, Kastrati A, Schmidt R. C-reactive protein and prognosis in women and men with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2013;14:264-269.
- 50.** Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005;112:25-31.