



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Pressetext DGK 04/2006

Pregnancy-associated-Plasma-Protein A (PAPP-A) als Biomarker eines vulnerablen oder akut rupturierten Koronarplaques

Dr. Miriam Puls et al., Göttingen

Samstag, 22. April 2006 (Saal 7), 8.30 – 10 Uhr

Dank der heute weit verbreiteten Bestimmung der kardialen Troponine bei Patienten mit akuten thorakalen Schmerzen konnten innerhalb der vergangenen zehn Jahre große Fortschritte in der Diagnostik und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms, eines Krankheitsbildes von weltweit höchster gesundheitsökonomischer Bedeutung, erzielt werden. Allerdings weisen maximal 50 Prozent aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Troponin-Erhöhung auf, wobei nach Studienlage immerhin 8,4 Prozent der troponin-negativen Patienten innerhalb der nächsten Monate verstirbt oder einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt erleidet. Daher besteht weiterhin eine große Herausforderung in der Charakterisierung neuer Biomarker, die bereits vor dem Auftreten myokardialer Nekrosen im Kreislauf nachweisbar sind. Diese könnten unter den zahlreichen Personen, die sich Tag für Tag aufgrund pectangiformer Beschwerden auf Notaufnahmen vorstellen, die Identifizierung jener Hochrisikopatienten mit vulnerablen oder kürzlich rupturierten Plaques ermöglichen.

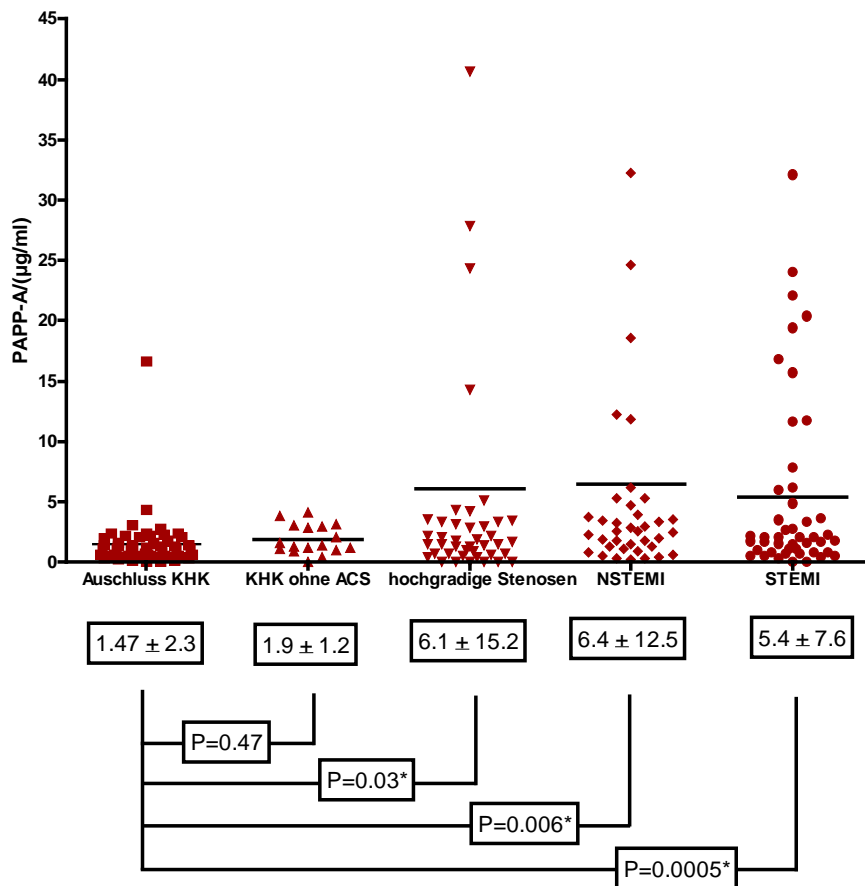


Dr. Miriam Puls

Ein diesbezüglich vielversprechender Kandidat ist das Pregnancy-associated-Plasma-Protein A (PAPP-A), eine Metalloproteinase, die bereits histochemisch in instabilen menschlichen Plaques nachgewiesen werden konnte. Daher untersuchten wir die PAPP-A-Konzentrationen im bei Aufnahme entnommenem Serum von 197 konsekutiven Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil

(Durchschnittsalter $61,7 \pm 11,3$ Jahre, 136 Männer und 61 Frauen), die aufgrund pectanginöser Beschwerden innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine Koronarangiografie erhielten. Die PAPP-A-Spiegel wurden mittels ELISA (Ultra-Sensitive PAPP-A-ELISA, Fa. DSL) gemessen und mit anderen Biomarkern wie dem hochsensitiven CRP als Inflammationsmarker, dem Heart-type-fatty-acid-binding-Protein (H-FABP, einem sehr früher Marker myokardialer Schädigung), dem Troponin T sowie der CK und der CK-MB (etablierte Nekrosemarker) verglichen. Die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen wurden mit klinischen und koronarangiografischen Charakteristika der Patienten korreliert.

Bei 53 Patienten mit thorakalen Beschwerden, bei denen koronarangiografisch das Vorliegen einer KHK ausgeschlossen werden konnte (23 Männer, 30 Frauen, Durchschnittsalter $59,7 \pm 10,6$ Jahre), war die PAPP-A-Konzentration mit $1,47 \pm 2,30$ $\mu\text{g/ml}$ niedrig. Bei den übrigen 144 Patienten (31 Frauen, 113 Männer, Durchschnittsalter $62,5 \pm 11,5$ Jahre) wurde eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert. Unter ihnen zeigten 17 Patienten ohne akutes Koronarsyndrom (kein diagnostisches Ruhe-EKG, keine Enzymerhöhung, keine interventionsbedürftigen Stenosen in der Koronarangiografie) einen mit $1,90 \pm 1,21$ $\mu\text{g/ml}$ ebenfalls niedrigen PAPP-A-Spiegel ($P = 0,47$ im Vergleich zu Patienten mit Ausschluss KHK). Dagegen wurden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (neu aufgetretene thorakale Schmerzen ohne Enzymerhöhung, aber mit interventionsbedürftigen Stenosen in der Koronarangiografie; $n = 42$) mit $6,13 \pm 15,20$ $\mu\text{g/ml}$ signifikant höhere PAPP-A-Spiegel gemessen ($P = 0,03$). Es ist hervorzuheben, dass sich die Werte der letztgenannten Gruppe nicht signifikant unterscheiden von den Konzentrationen bei Patienten mit bereits erhöhten kardialen Nekrosemarkern, das heißt den 38 Patienten mit NSTEMI ($6,43 \pm 12,49$ $\mu\text{g/ml}$; $P = 0,006$ zur Gruppe ohne KHK) oder den 46 Patienten mit STEMI ($5,42 \pm 7,62$ $\mu\text{g/ml}$; $P = 0,0005$ zur Gruppe ohne KHK).



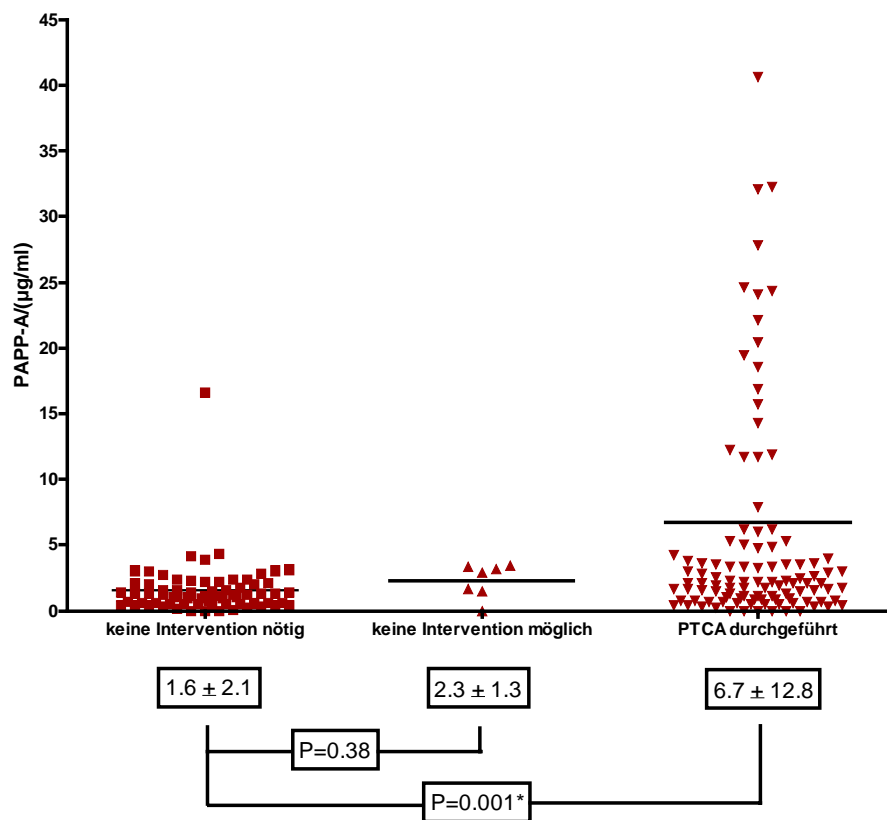
Abhängigkeit der PAPP-A-Konzentrationen vom koronarangiografischen und klinischen Befund; mittlere Konzentrationen sowie P-Werte sind in den Textfeldern angegeben, der Mittelwert ist als Balken angezeigt

Darüber hinaus zeigten die 107 Patienten, bei denen die Indikation zur PTCA bestand, signifikant höhere PAPP-A-Spiegel als die 70 Personen ohne Interventionsindikation ($6,7 \pm 12,8 \mu\text{g/ml}$ vs. $1,6 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$, $P = 0,001$). Von den 29 Patienten mit einer PAPP-A-Konzentration von über $4,5 \mu\text{g/ml}$ bei Aufnahme lag bei 28 eine PTCA-Indikation vor, was einer Spezifität von 98,6 Prozent entspricht. Allerdings hatten 95 Patienten mit Interventionsindikation einen PAPP-A-Wert unterhalb dieses Limits, so dass der hier skizzierte Test nur eine Sensitivität von 22,8 Prozent besitzt.

Wir fanden eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen PAPP-A und H-FABP (einem sehr frühen Marker myokardialer Nekrosen) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ($r = 0,23$; $P = 0,0015$), jedoch keine signifikante Korrelation mit den kardialen Troponinen, was die These unterstützt, dass es sich bei PAPP-A um einen sehr frühen Marker der Plaqueruptur handeln könnte. Eine Korrelation des PAPP-A mit dem hochsensitiven CRP konnte nicht festgestellt werden, und es zeigte sich ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit der PAPP-A-Konzentration von der Anzahl der betroffenen Koronargefäße oder der Anzahl der vorhandenen Stenosen.

Bei der Verlaufsbeobachtung stellten wir fest, dass erhöhte PAPP-A-Spiegel tendenziell mit dem Auftreten eines Reinfarktes infolge Stentverschlusses, nicht

jedoch mit anderen kardialen Komplikationen (z.B. lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, Notfall-Bypassoperation oder Tod) während des stationären Aufenthaltes assoziiert waren. Ferner wurde in einem Follow-up-Zeitraum zwischen sechs Monaten und vier Jahren bei 16 in die Studie aufgenommenen Patienten koronarangiografisch ein Progress der KHK diagnostiziert, der eine weitere PTCA notwendig machte. Die PAPP-A-Konzentration in dieser Gruppe betrug $8,724 \pm 12,24 \mu\text{g/ml}$, während die Konzentration bei den 95 Patienten ohne Progress der KHK bei $5,60 \pm 12,45 \mu\text{g/ml}$ lag ($P = 0,35$, am ehesten durch die – noch – geringe Patientenzahl bedingt). Sechs Patienten des Kollektives entwickelten In-Stent-Stenosen, zeigten aber eher niedrige PAPP-A-Konzentrationen ($1,82 \pm 0,95$, $P = 0,58$ im Vergleich zu Personen ohne Progress). Somit stellt PAPP-A scheinbar keinen Marker der exzessiven Intimaproliferation nach Stent-Implantation dar.



PAPP-A-Spiegel in Abhängigkeit von der Interventionsindikation

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass es sich bei PAPP-A um einen frühen Marker der Plaque-Vulnerabilität und -Instabilität handeln könnte. Da allerdings ein größerer Teil unserer Patienten erst viele Stunden nach Symptombeginn in die Notaufnahme kam, wurde der optimale Bestimmungszeitpunkt bei diesen Patienten möglicherweise verpasst, so dass die PAPP-A-Konzentration bereits wieder im Normbereich lag. Um den diagnostischen Wert des PAPP-A beim akuten Koronarsyndrom weitergehend zu evaluieren, untersuchen wir derzeit dessen Kinetik in den ersten Stunden nach Symptombeginn.