



**DGK.**

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

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: [presse@dgk.org](mailto:presse@dgk.org)  
Web: [www.dgk.org](http://www.dgk.org)

**Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2017“**

## **EMMPRIN (CD 147) Werte sind mit fatalen kardialen Ereignissen in einer pAVK Kohorte in einem 5 Jahres Beobachtungsintervall assoziiert**

**Bernhard Zierfuss, Wien**

Die Arbeitsgruppe IRINA (Insulin Resistance and Inflammation in Atherosclerosis) um Prof. Schernthaner an der Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Wien beschäftigt sich unter anderem im klinisch-experimentellen Setting mit dem Einfluss und prädiktiven Wert von inflammatorischen Proteinen auf Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und deren Bedeutung auf Überleben und harte Endpunktparameter. Im Zuge dieser Arbeit entstand durch Bernhard Zierfuss, einen studentischen Mitarbeiter der Gruppe, jener Abstract, der beim diesjährigen ESC präsentiert wurde.



Bernhard Zierfuss

Bei Patienten mit pAVK findet sich nach wie vor eine deutliche Übersterblichkeit. So konnten Reincke et al. bei einer Registerstudie einer Krankenversicherung in einer Patientengruppe mit dem klinischen Stadium Rutherford 1-3 in einem 4-Jahres Zeitraum eine Mortalität von 18.5% nachweisen<sup>1</sup>. Unsere Gruppe konnte rezent zeigen, dass eine multimodale Zentrum-basierte Anbindung von pAVK Patienten (n=370) mit engmaschiger Einstellung der modifizierbaren Risikofaktoren das Überleben in einem 5-Jahreszeitraum auf 90.8% im Vergleich zur Betreuung beim praktischen Arzt (n=332) mit einer Überlebensrate von 66% deutlich erhöht<sup>2</sup>. PAVK erhöht das Risiko für andere atherosklerotische Ausprägungsformen. So findet sich bei symptomatischer pAVK in bis zu 62% eine KHK<sup>3</sup>. Daten der REACH-Registry zeigen, dass das gleichzeitige Vorliegen von pAVK und KHK das Risiko für kardiale Ereignisse deutlich steigert<sup>4</sup>.

Bei extracellular matrix-metalloproteinase inducer (EMMPRIN, CD147) handelt es sich um einen extrazellulären Rezeptor, der an zahlreichen Zelltypen, darunter Monozyten, Makrophagen und



**DGK.**

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

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: [presse@dgk.org](mailto:presse@dgk.org)  
Web: [www.dgk.org](http://www.dgk.org)

## **Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2017“**

Schaumzellen exprimiert wird<sup>5</sup>, aber auch in den  $\alpha$ -Granula von Thrombozyten nachgewiesen werden konnte<sup>6</sup>. Durch Bindung zahlreicher pro-inflammatorischer Liganden, allen voran CyclophilinA (CyPA) oder durch Bindung des Rezeptors an einen zweiten („homotypic binding“) wird intrazellulär der NF- $\kappa$ -B Signalweg und die Matrix-Metalloproteinasen (MMP) Adhäsion induziert<sup>5, 6</sup>. In einem Atherosklerose Mausmodell mit zusätzlicher Defizienz für das Gen des EMMPRIN Liganden (ApoE-/-, Ppia-/-) konnte eine reduzierte atherosklerotische Last und zugleich weniger inflammatorische Zellen in den Plaques nachgewiesen werden<sup>7</sup>. Darüber hinaus findet sich an Monozyten in Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine erhöhte Expression von EMMPRIN<sup>8</sup>. Interessanterweise zeigt sich durch Ppia-/- Defizienz oder Anti-EMMPRIN-Antikörper Gabe in einem Myokardinfarkt Mausmodell eine reduzierte Infarktarea-Größe, wobei eine Kombination von Gendefizienz und Antikörpergabe keinen weiteren Vorteil brachte<sup>9</sup>. Bei pAVK Patienten gibt es bisweilen keine Untersuchungen zur Bedeutung von EMMPRIN als Marker für die atherosklerotische Krankheitslast oder als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.

Diese Studie unterliegt den Kriterien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien bewilligt. Die Patienten (n=369) wurden nach schriftlicher Zustimmung (written informed consent) an der Abteilung für Angiologie, AKH Wien, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Fontaine >2; malignen Erkrankungen, Serum Creatinin >3mg/dl und mit Typ 1 Diabetes mellitus. PAVK wurde durch klinische Angaben nach der Fontaine-Klassifikation eingeteilt und mittels ABI Bestimmung weiter abgeklärt. Bei Studieneinschluss wurde den Patienten nach >6 Stunden dauernder Nüchternheit Blut abgenommen und nach Zentrifugation bei -80°C eingefroren. Die Messung von EMMPRIN fand in Serum mittels Luminex Bead Assay (R&D Systems, Minneapolis, USA) statt. Bei einem Patienten war auch nach multiplen Testungen kein Wert bestimmbar. Die Überlebensparameter wurden über der Statistik Austria nach fünf Jahren erhoben (Tod und kardialer Tod). Die statistische Analyse wurde mit SPSS 23 (IBM Corporation, Chicago, USA) durchgeführt.

Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 angeführt. EMMPRIN zeigte zwischen den pAVK Stadien 1 vs. 2 keinen signifikanten Unterschied ( $7,1 \pm 2,9$  vs.  $7,2 \pm 2,5$ ;  $p=0,89$ ). Bei 57 Todesereignissen wurden 36 als kardialer Tod klassifiziert. Da keine Standardwerte für EMMPRIN definiert sind, wurde zur Definition eines cut-off Wertes in diesem Kollektiv mittels ROC Kurve die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität bei 7,3ng/ml (Sensitivität 50,9%, Spezifität 63,1%) in Bezug auf kardialen Tod ermittelt. In der Kaplan-Meier Analyse (Abbildung 1) zeigten sich signifikant mehr fatale kardiale Ereignisse in der Gruppe oberhalb des cut-off Wertes (n=147, 20 Events) (log-rank=0,036). In der univariaten binären Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für den Anstieg auf die Gruppe des cut-off Wertes eine Hazard Ratio (HR) von 1,99 (95% Konfidenzintervall 1,03-3,84). In einem weiteren Schritt zeigte sich die HR unter Hinzunahme zahlreicher bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, LDL und Rauchergewohnheit) stabil bei 2,09 (1,08-4,07).

Diese Ergebnisse zeigen erstmals den prädiktiven Wert von EMMPRIN für fatale kardiale Ereignisse in Patienten mit pAVK. Hierbei zeigten höhere Werte von EMMPRIN eine Assoziation mit einem



**DGK.**

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

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: presse@dgk.org  
Web: www.dgk.org

### **Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2017“**

schlechteren Outcome, wobei EMMPRIN in der multivariaten Analyse durch bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht signifikant beeinflusst wurde. Die initial höheren Werte von EMMPRIN könnten hierfür ein Marker für die atherosklerotische Last prinzipiell oder als Marker für instabile Plaques, die unter anderem zu fatalen kardialen Ereignissen führen, interpretiert werden. Limitierend ist die für kardiovaskuläre Studien eher kleine Fallzahl von 369 Patienten und 36 fatalen kardialen Ereignissen nach fünf Jahren. Zur weiteren prognostischen Deutung von EMMPRIN wäre ein prospektives Studiensetting nötig.

1. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, Roeder N, Berger K, Malyar NM. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: Still poor outcomes and lack of guideline adherence. *European heart journal*. 2015;36:932-938
2. Hobaus C, Herz CT, Obendorf F, Howanietz MT, Wrba T, Koppensteiner R, Schernthaner GH. Center-based patient care enhances survival of elderly patients suffering from peripheral arterial disease. *Annals of medicine*. 2017;49:291-298
3. Cho SW, Kim BG, Kim DH, Kim BO, Byun YS, Rhee KJ, Lee BK, Goh CW. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *International heart journal*. 2015;56:209-212
4. Steg P, Bhatt DL, Wilson PF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-1206
5. Seizer P, Schonberger T, Schott M, Lang MR, Langer HF, Bigalke B, Kramer BF, Borst O, Daub K, Heidenreich O, Schmidt R, Lindemann S, Herouy Y, Gawaz M, May AE. Emmprin and its ligand cyclophilin a regulate mt1-mmp, mmp-9 and m-csf during foam cell formation. *Atherosclerosis*. 2010;209:51-57
6. Schmidt R, Bultmann A, Fischel S, Gillitzer A, Cullen P, Walch A, Jost P, Ungerer M, Tolley ND, Lindemann S, Gawaz M, Schomig A, May AE. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (cd147) is a novel receptor on platelets, activates platelets, and augments nuclear factor kappaB-dependent inflammation in monocytes. *Circulation research*. 2008;102:302-309
7. Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, Soe NN, Cui Z, Mohan A, Abe J, Alexis JD, Sparks JD, Berk BC. Cyclophilin a is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208:53-66
8. Schmidt R, Bultmann A, Ungerer M, Joghetaei N, Bulbul O, Thieme S, Chavakis T, Toole BP, Gawaz M, Schomig A, May AE. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: Implications in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:834-841
9. Seizer P, Ochmann C, Schonberger T, Zach S, Rose M, Borst O, Klingel K, Kandolf R, MacDonald HR, Nowak RA, Engelhardt S, Lang F, Gawaz M, May AE. Disrupting the emmprin (cd147)-cyclophilin a interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31:1377-1386



**DGK.**

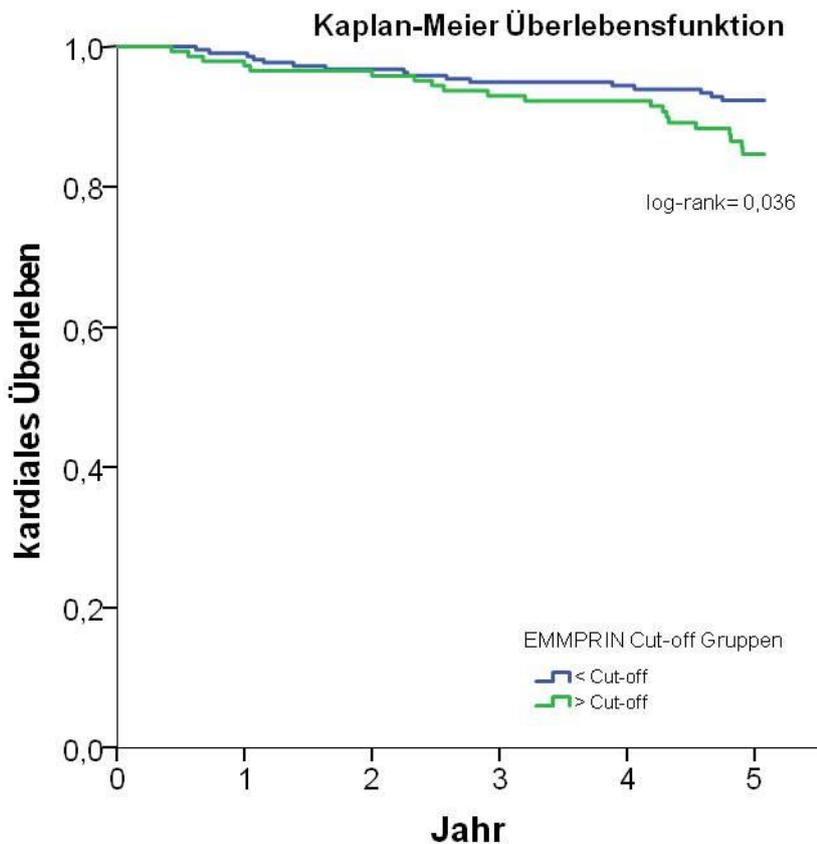
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: [presse@dgk.org](mailto:presse@dgk.org)  
Web: [www.dgk.org](http://www.dgk.org)

**Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2017“**

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten nach EMMPRIN cut-off Wert (7,2ng/ml)

Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenskurve für fatale kardiale Ereignisse (<cut-off n=222; Events=16; >cut-off n=147; Events=20), log-rank=0,036 nach einem 5-Jahres Beobachtungszeitraum



**Abbildung 1**

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 10.000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter [www.dgk.org](http://www.dgk.org)