François Mach und der Redaktionsausschuss der Taskforce Emerging Risk Factors der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (Edouard Battegay, Roger Darioli, Christian Graf, André R. Miserez, Walter Riesen, Brigitte Saner, Georg Schulthess)

Entzündung und Infektion als kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zusammenfassung

Atherosklerotische Plaques mit erhöhtem Komplikationsrisiko enthalten grosse Mengen an Entzündungszellen (Makrophagen und T-Lymphozyten). Hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein), ein Serummarker für systemische Entzündungen, ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht und liefert wichtige Informationen über die kurz- und langfristige Prognose von Patienten mit instabiler Angina pectoris. Ausserdem sind erhöhte hs-CRP-Werte bei gesunden Männern und Frauen mit einem erhöhten Risiko für künftige kardiale Ereignisse assoziiert. Obwohl der entzündliche Prozess eine wesentliche Rolle in der Atherogenese spielt und ein potentielles Ziel für interventionelle Massnahmen darstellt, sind die primär- und sekundärpräventiven Effekte antiinflammatorischer Behandlungen bislang nicht bekannt. Es fanden sich Hinweise auf einen günstigen antiinflammatorischen Effekt von Aspirin auf die Prävention koronarer Ereignisse. Vor kurzem wurde festgestellt, dass eine Langzeittherapie mit Statinen zu einer LDL-unabhängigen Senkung der hs-CRP-Werte führt. Neuere Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und kardiovaskulärem Risiko aufzeigen, sind zweifelsohne spektakulär; aufgrund der relativen Unspezifität dieser Entzündungsmarker muss ihr potentieller Nutzen in der klinischen Routine jedoch noch nachgewiesen werden. Derzeit existieren noch keine überzeugenden Beweise, dass ein Screening von Entzündungsmarkern wie hs-CRP Vorteile für die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ergibt.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und der Entwicklung einer Atherosklerose stellt zwar eine faszinierende Perspektive dar, ist jedoch bislang weitgehend hypothetischer Natur. In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöhte Titer von Antikörpern gegen Infektionserreger nachgewie-

sen; in den meisten Fällen handelte es sich dabei um das Cytomegalievirus (CMV) oder um die bakteriellen Erreger *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) und *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*). Der stärkste Verdacht richtet sich gegenwärtig gegen *C. pneumoniae*. In letzter Zeit zeigte sich in verschiedenen umfangreichen klinischen Studien, an denen mehr als 5000 Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit teilgenommen hatten, dass eine Antibiotika-Behandlung im Vergleich zu Placebo zu keinem eindeutig positiven Effekt führte. Das Screening von Infektionskrankheiten und eine spezifische erregergerichtete antibiotische Behandlung erscheinen derzeit weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gerechtfertigt.

Key words: kardiovaskuläre Risikofaktoren; Entzündung; Atherosklerose; Infektion; Prävention

Wissenschaftliche Grundlagen

Entzündung

Atherosklerotische Plaques mit erhöhtem Komplikationsrisiko enthalten grosse Mengen an Entzündungszellen (Makrophagen und T-Lymphozyten); stabile Plaques enthalten dagegen nur wenige Entzündungszellen. Ausserdem wurden in Arterektomie-Proben von Patienten mit Koronarsyndrom grössere Mengen an Entzündungszellen nachgewiesen als bei Patienten ohne Koronarsyndrom. Die Akutphasen-Parameter high-sensitivity CRP (hs-CRP), Serumamyloid A (SAA) und Fibrinogen

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. François Mach
Service de cardiologie
Département Médecine interne
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève
E-Mail: francois.mach@medecine.unige.ch

stellen Marker für die zugrundeliegende systemische Entzündung dar [1]. Diese drei Marker sind bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht, was darauf hinweist, dass sich der entzündliche Prozess wahrscheinlich nicht auf die atheromatöse Plaque als solche beschränkt [2]. Hs-CRP wird als Antwort auf Mediatoren wie Interleukin-6 von der Leber synthetisiert und sezerniert und findet sich in besonders hohen Konzentrationen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen. Die hs-CRP-Spiegel liefern wichtige Informationen über die kurz- und langfristige Prognose bei Patienten mit instabiler Angina pectoris [2, 3]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass erhöhte hs-CRP-Konzentrationen sowohl bei gesunden Männern als auch bei gesunden Frauen mit einem erhöhten Risiko für künftige kardiale Ereignisse assoziiert sind [4, 5]. In der Physician Health Study, einer prospektiven Studie mit klinisch gesunden männlichen Ärzten, erwiesen sich die zu Studienbeginn gemessenen hs-CRP-Spiegel als prädiktiv hinsichtlich des künftigen Risikos für das Auftreten von Myokardinfarkten und thromboembolisch bedingten Schlaganfällen [6]. Männer im Quartil mit den höchsten hs-CRP-Konzentrationen hatten ein dreifach höheres Myokardinfarktrisiko und ein zweifach höheres Schlaganfallrisiko als Männer im untersten Quartil. Das Risiko für künftige hs-CRP-assoziierte Ereignisse war unabhängig von den klassischen Risikofaktoren und von Lp(a), Fibrinogen, TPA-Antigen sowie Homozystein. Obwohl der entzündliche Prozess eine wesentliche Rolle in der Atherogenese spielt und ein denkbare Ziel für interventionelle Massnahmen darstellt, sind die primär- und sekundärpräventiven Effekte antiinflammatorischer Behandlungen bislang nicht bekannt. Ein Hinweis auf einen günstigen antiinflammatorischen Effekt von Aspirin auf die Prävention koronarer Ereignisse fand sich in der Physician Health Study [6]. Es ist jedoch zweifelhaft, ob die in diesen Studien verwendeten niedrigen Aspirin-Dosen tatsächlich in der Lage sind, eine klinisch günstige antiinflammatorische Wirkung zu erzeugen [7]. Eine Reihe umfangreicher prospektiver klinischer Studien aus jüngster Zeit hat eindeutig nachgewiesen, dass eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit die Häufigkeit von schweren Koronareignissen reduziert [8, 9]. Da sich die günstigen Effekte der Statine nicht ausschliesslich auf ihre Wirkungen auf die LDL-Cholesterin-Spiegel

zurückführen lassen, wurde vermutet, dass lipidunabhängige Mechanismen wie beispielsweise die Besserung der endothelialen Funktion und ein antiinflammatorischer Effekt eine Rolle spielen könnten [10].

Eine Langzeittherapie mit Statinen führt nachweislich zu einer LDL-unabhängigen Senkung der hs-CRP-Werte [11, 12], und es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein hs-CRP-Screening eine neue Methode zur Verbesserung der Statin-Therapie darstellen könnte, insbesondere bei Personen mit niedrigen oder normalen LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Im Rahmen des Risikofaktor-Screenings wäre vielleicht die zusätzliche Bestimmung von hs-CRP sinnvoll, da die hs-CRP-Werte keine zeitlichen Schwankungen zeigen, nur wenig durch andere, nicht-entzündliche Faktoren beeinflusst werden und dem Prädiktorwert von Gesamt- und LDL-Cholesterin weitere Sensitivität hinzufügen; hinzu kommt, dass inzwischen kostengünstigere hs-CRP-Assays zur Verfügung stehen. Vor kurzem ergab die Physician Health Study, dass das lösliche interzelluläre Adhäsionsmolekül sICAM-1 mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko assoziiert ist: In dieser Studie war das Risiko für einen künftigen Myokardinfarkt bei Männern im Quartil mit den höchsten Baseline-sICAM-1-Werten um 80% höher als bei Männern im untersten Quartil [13]. ICAM-1 vermittelt die Adhäsion und Transmigration von Monozyten an bzw. in die Gefässwand. Erhöhte ICAM-1-Werte stellen wahrscheinlich Indikatoren für endotheliale Zellaktivierung und Entzündung dar und könnten als Marker für die Frühstadien der Atherosklerose und damit für die koronare Herzkrankheit dienen. Neuere Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und kardiovaskulärem Risiko aufzeigen, sind zweifelsohne spektakulär; aufgrund der relativen Unspezifität dieser Entzündungsmarker muss ihr potentieller Nutzen in der klinischen Routine jedoch noch nachgewiesen werden.

Infektion

Seit einiger Zeit gewinnt eine potentiell infektiöse Ursache bei der Entstehung der Atherosklerose grosse Aufmerksamkeit [14, 15]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und der Entwicklung einer Atherosklerose stellt zwar eine faszinierende Perspektive dar, ist jedoch bislang weitgehend hypothetisch. Wichtig ist dabei die Unterscheidung zwischen einer potentiellen Beteiligung von Infektionskrankheiten an der Ent-

stehung der Atherosklerose per se und der Möglichkeit, dass eine Infektion in einer bereits entstandenen atherosklerotischen Plaque einen latenten entzündlichen Prozess anfacht. In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöhte Titer von Antikörpern gegen Infektionserreger nachgewiesen; in den meisten Fällen handelte es sich dabei um das Cytomegalievirus (CMV) oder um die bakteriellen Erreger *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) und *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*). Der stärkste Verdacht richtet sich gegenwärtig gegen *C. pneumoniae*. Ein serologischer Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und koronarer Herzkrankheit einerseits und plasmatischen Antikörpern gegen *C. pneumoniae* andererseits wurde erstmals von Saikku et al. berichtet [16]; verschiedene Gruppen haben diese Befunde seither bestätigt [17]. Die ROXIS-Studie zeigte im Jahr 1997, dass sich eine gegen *C. pneumoniae* gerichtete antibiotische Behandlung präventiv auf Myokardischämien bei Patienten mit Zustand nach akuten Koronarsyndromen auswirkte [18]. Nachfolgend hatte jedoch keine der Antibiotika-Therapien, die in diversen klinischen und tierexperimentellen Studien verabreicht wurden, einen Einfluss auf die Prävention der koronaren Herzkrankheit [19]. Vor kurzem wurde in der WIZARD-Studie – der grössten klinischen Studie, die bislang auf diesem Gebiet durchgeführt wurde und an der mehr als 3000 Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit und Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen *C. pneumoniae* teilnahmen – kein positiver Effekt einer Antibiotika-Behandlung im Vergleich zu Placebo festgestellt [20]. Hingegen konnte nach einmonatiger Makrolid-Behandlung bei *C. pneumoniae*-seropositiven, älteren Männern mit fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein signifikanter präventiver Effekt auf Krankheitsverlauf und Interventionsrate festgestellt werden [21]. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen abzuwarten. Mehrere epidemiologische und klinische Studien haben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen *H.-pylori*-Seropositivität, kardiovaskulären Risikofaktoren und ischämischer Herzkrankheit geliefert. Seit dem ersten Bericht über den häufigen Nachweis von *H.-pylori*-Antikörpern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [22] wurde in diversen Beobachtungsstudien eine mögliche Assoziation zwischen *H.-pylori*-Infektion und ischämischer Herzkrankheit untersucht [23–26]. Vor kurzem stellten Danesh et al. eine Metaanalyse von 18 epidemiologi-

schen Studien mit insgesamt über 10 000 Patienten vor, in der das Vorhandensein von Serumantikörpern gegen *H. pylori* und von koronaren Risikofaktoren untersucht wurde [27]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass keine überzeugenden Beweise für einen Zusammenhang zwischen *H.-pylori*-Seropositivität und vaskulären Risikofaktoren existieren und dass derartige Korrelationen grösstenteils oder gänzlich auf Zufällen oder der bevorzugten Publikation positiver Ergebnisse beruhen.

Primär- und Sekundärprävention

Neuere Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und kardiovaskulärem Risiko aufzeigen, sind zweifelsohne spektakulär; aufgrund der relativen Unspezifität dieser Entzündungsmarker muss ihr potentieller Nutzen in der klinischen Routine jedoch noch nachgewiesen werden. Um diese Hypothese zu testen, ist es daher erforderlich, eine prospektive, plazebokontrollierte Studie durchzuführen, in der Probanden ohne eindeutige Dyslipidämie, jedoch mit Nachweis einer systemischen Entzündung, eine Statin-Therapie erhalten. Schätzungen zufolge würden alleine in den Vereinigten Staaten 25 Millionen Personen von einer Statin-Therapie profitieren (Kosten-Nutzen-Effekt), falls sich die Hypothese «niedriges LDL / hohes hs-CRP» bestätigen sollte. Im positiven Falle würde eine solche klinische Studie eine eindeutige Rechtfertigung dafür liefern, innerhalb einer Population mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ein hs-CRP-Screening durchzuführen und zudem wesentlich häufiger Statine zu verabreichen, als dies bislang in der täglichen Praxis der Fall ist.

Derzeit existieren also noch keine sicheren Beweise, dass ein Screening von Entzündungsmarkern wie hs-CRP Vorteile für die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ergibt.

Bislang liegen lediglich Indizien für die Annahme vor, dass bei der Entstehung der Atherosklerose infektiöse Faktoren eine Rolle spielen könnten.

Angesichts von Berichten aus jüngster Zeit erscheint eine spezifische erregergerichtete antibiotische Behandlung weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gerechtfertigt.

Hinweis auf andere Richtlinien und Gültigkeitsdauer der Richtlinien

Die Richtlinien für das Screening von Entzündungsmarkern im Rahmen der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind erneut zu evaluieren, sobald Ergebnisse aus Interventionsstudien zur Verfügung stehen.

Hinsichtlich Infektions-Screening oder -behandlung besteht kein Anlass zu der Annahme, dass eine Änderung dieser Richtlinien in naher Zukunft erforderlich werden könnte.

Literatur

- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–24.
- Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958–63.
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018–22.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
- Rus H, Niculescu FI. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1997;337:423–4.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207–13.
- Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1–10.
- Kwak BR, Mach F. Statins inhibit leukocyte recruitment: new evidence for their anti-inflammatory properties. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1256–58.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Braudwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE). *JAMA* 2001;286:64–70.
- De Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:423–6.
- De Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation, and infarction. *J Pathol* 2000;190:237–43.
- Metha JL, Romeo F. Inflammation, infection and atherosclerosis. Do antibacterials have a role in the therapy of coronary artery disease? *Drugs* 2000;59:159–70.
- Saikka P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983–6.
- Wong YK, Gallagher PJ, Ward ME. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Heart* 1999;81:232–8.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Darco A, Beck E, Mautner B, for the ROXIS Study Group. Randomized trial of roxithromycin in non-Qwave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404–7.
- Anderson FJ, Muhlestein JB, Carquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, et al. Randomized secondary prevention trial azithromycin in patients with coronary disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. *Circulation* 1999;99:1540–7.
- The WIZARD Study. American College of Cardiology Meeting, Atlanta, March 2002.
- Wiesli P, Czerwenka W, Meniconi A, Mali FE, Hoffmann U, Vetter W, et al. Roxithromycin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in *Chlamydia pneumoniae* seropositive men. *Circulation* 2002;105:2646–52.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437–9.
- Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY, for the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1998;98:845–50.
- Strachan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK, Yarnell JW, Sweetnam PM et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 1998;98:1286–90.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675–9.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ* 1997;315:1199–201.
- Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998;316:1130–2.