Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Antiinflammatorische Therapie mit Statinen? C-reaktives Protein und Atherosklerose

Auer J, Berent R, Eber B, Laßnig E
Maurer E, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2002; 9 (7-8), 299-303

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Antiinflammatorische Therapie mit Statinen? C-reaktives Protein und Atherosklerose

J. Auer, R. Berent, E. Laßnig, E. Maurer, T. Weber, B. Eber

Kurzfassung: Inflammation spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Das Risiko der Plaqueruptur ist in erster Linie von der Aktivität des entzündlichen Prozesses in der atherosklerotischen Plaque abhängig. Erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Substanzen, wie P-Selektin, Interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, soluble intercellular adhesion molecule-1 und C-reaktives Protein (CRP), ein wesentlicher Vertreter der Akute-Phase-Proteine, werden mit der Atherogenese in Verbindung gebracht. Sowohl bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen als auch bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollkollektiven erhöhte Konzentrationen an C-reaktivem Protein festgestellt. Auch bei Patienten nach einem Myokardinfarkt konnte eine lineare Beziehung zwischen der Höhe inflammatorischer Marker (CRP und Serumamyloid-A [SA-A]) und dem Risiko rezidivierender koronarer Ereignisse bei stabiler klinischer Situation der koronaren Herzkrankheit gefunden werden. Sowohl für Aspirin als auch für Pravastatin konnten antiinflammatorische Effekte nachgewiesen werden. Aufgrund der Ergebnisse rezenter Studien scheint es denkbar zu sein, daß die Bestimmung des CRP eine risikoadaptierte Stratifizierung einer Statintherapie in der Primärprävention möglich machen könnte.

In etlichen kontrollierten klinischen Studien konnte für HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) eindrucksvoll eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention gezeigt werden. Statine weisen neben dem klassischen Mechanismus der LDL-Cholesterinreduktion auch lipidunabhängige Effekte auf, die eine Modulation der Inflammation, der Immunfunktion sowie antiproliferative Effekte auf glatte Gefäßmuskelzellen und antithrombotische Eigenschaften umfassen. Die klinische Bedeutung dieser Effekte wird in laufenden und zukünftigen klinischen Studien definitiv zu beweisen sein.

Abstract: Antiinflammatory therapy with statines? C-reactive protein and atherosclerosis. Inflammatory processes play a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis and mediate many of the stages of atheroma development from initial leukocyte recruitment to eventual rupture of the unstable atherosclerotic plaque. Elevated plasma levels of several markers of the inflammatory cascade have been shown to predict future risk of plaque rupture. These markers include P-selectin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, soluble intercellular adhesion molecule-1, and C-reactive protein (CRP). Produced in the liver in response to interleukin-6, CRP has emerged as the most powerful inflammatory marker of future cardiovascular risk. Initially considered an innocent bystander in the atherosclerotic process, recent evidence suggests that CRP may have direct proinflammatory effects. Numerous large-scale, prospective studies have found that elevated baseline levels of CRP are a strong independent predictor of future vascular risk. Furthermore, aspirin and statin therapy appear to be particularly effective among individuals with high CRP levels. The addition of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) screening to traditional lipid testing has the potential to identify individuals at high risk for future cardiovascular events who may benefit from targeted preventive interventions.

Treatment, with HMG-CoA reductase inhibitors has proven the most successful strategy to reduce the concentration of LDL cholesterol levels. These compounds lower LDL cholesterol by inhibiting the mevalonate pathway in the liver, which in turn enhances the activity of LDL receptors. Several prospective randomized clinical trials have convincingly demonstrated that HMG-CoA reductase inhibitors can effectively lower the incidence of cardiovascular events in primary and in secondary prevention. Detailed analyses of these trials suggest that the clinical benefit brought about by HMG-CoA reductase inhibitors may not entirely be due to their effect on the levels of circulating lipoproteins. Recent studies suggest that some of the beneficial effects of 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) may be due to their cholesterol-lowering independent effects on the blood vessels. Moreover, experimental data have shown antiinflammatory actions of HMG-CoA reductase inhibitors on several types of vascular cells. These observations have been suggested to explain effects beyond lipid-lowering mechanisms. The clinical relevance of these findings has to be determined in ongoing and future clinical trials. **J Kardiol 2002; 9: 299–303.**

Einleitung

Inflammation spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Atherosklerose [1]. Dieser chronische inflammatorische Prozeß führt zur Plaqueruptur und zum Auftreten akuter klinischer Ereignisse. Das Risiko der Plaqueruptur ist in erster Linie von der Aktivität des entzündlichen Prozesses im atherosklerotischen Plaque abhängig. Als Ursache für die Inflammation im Rahmen der Atherogenese werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Oxidiertes LDL (ox-LDL), aktivierte Lymphozyten, erhöhte Konzentrationen von freien Radikalen (O_2^{*-}), erhöhte Konzentrationen von Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) sowie Gamma-Interferon (gamma-Ifn) und Lipoprotein a [Lp(a)] [2, 3].

Die von Entzündungszellen freigesetzten Enzyme können zu einer Schwächung der fibrösen Kappe der atherosklerotischen Plaque und zu einem erhöhten Risiko für eine Plaqueruptur führen.

Aus der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz, Wels.
Korrespondenzadresse: Dr. med. Johann Auer, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz, Grieskirchnerstraße 42, A-4600 Wels; E-Mail: johann.auer@khwels.at

Erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP), eines wesentlichen Vertreters der Akute-Phase-Proteine, wurden mit inflammatorischen Prozessen im Rahmen der Atherogenese in Verbindung gebracht [4, 5]. Sowohl bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen als auch bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollkollektiven erhöhte Konzentrationen an C-reaktivem Protein festgestellt.

Im Langzeitverlauf korreliert ein erhöhtes C-reaktives Protein mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende kardiale Ereignisse. In der Physicians Health Study konnte in einem Niedrigrisikokollektiv eine lineare Korrelation zwischen der Höhe des CRP-Spiegels und der Inzidenz von Myokardinfarkten in einem Nachbeobachtungszeitraum von acht Jahren nachgewiesen werden [6].

Nicht nur bei Niedrigrisikopatienten, sondern auch bei Hochrisikopatienten [7, 8] korreliert die Höhe des CRP-Spiegels mit dem Auftreten zukünftiger Myokardinfarkte oder koronarer Todesfälle. Auch bei Patienten nach einem Myokardinfarkt konnte eine lineare Beziehung zwischen der Höhe inflammatorischer Marker (CRP und Serumamyloid-A [SA-A]) und dem Risiko rezidivierender koronarer Ereignisse bei stabiler klinischer Situation der koronaren Herzkrankheit gefunden werden.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Ridker und Mitarbeiter konnten rezent zeigen, daß durch die Bestimmung des CRP eine risikoadaptierte Stratifizierung einer Statintherapie in der Primärprävention möglich sein könnte [9] (Abbildung 1).

Pathogenese der akuten Koronarsyndrome

Plaquefissur und Plaqueruptur

Die Plaqueruptur ist ein komplexer pathologischer Prozeß, der eine zentrale pathophysiologische Rolle im Rahmen der akuten Koronarsyndrome spielt. Häufig sind es Plaques mit geringgradiger stenotischer Wirkung, an denen eine Plaqueruptur mit konsekutiver totaler oder subtotaler Gefäßobliteration auftritt. Etwa zwei Drittel der rupturierenden Plaques weisen einen Stenosegrad von unter 50 % auf, nur 3 % der rupturierenden Plaques zeigen einen Stenosegrad von über 70 % [11–14].

Im Rahmen der Koronarangiographie können bei Patienten mit instabiler Angina pectoris häufig arterielle Läsionen mit komplexer exzentrischer Morphologie nachgewiesen werden, die zumeist rupturierten Plaques mit thrombotischen Auflagerungen entsprechen [15, 16]. Atherosklerotische Plaques bestehen aus zwei wesentlichen Komponenten: einem lipidreichen Kern und einer fibrösen Kappe, die aus einem Netzwerk aus extrazellulärer Matrix aufgebaut ist [17–19]. Die rupturgefährdete Plaque weist häufig einen großen exzentrischen Lipidpool und eine Infiltration von Makrophagen und Schaumzellen im Lipidkern auf [20]. Die übliche Stelle der Plaqueruptur ist die sogenannte Schulterregion, der Übergang der atherosklerotischen Plaque in die normale Gefäßwand. An dieser Stelle treten die stärksten mechanischen Belastungen und dadurch auch die höchste Rupturgefährdung auf. Demgegenüber können Plaquefissuren an sogenannten „schwachen Stellen“ der fibrösen Kappe auftreten und werden durch enzymatische proteolytische Abbauprozesse durch von Makrophagen sezernierte Proteasen verursacht [21–23].

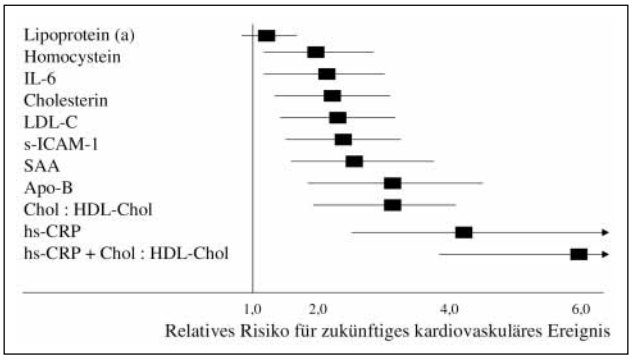

Abbildung 1: „Neue“ Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei „gesunden“ Frauen. Modifiziert nach [10].

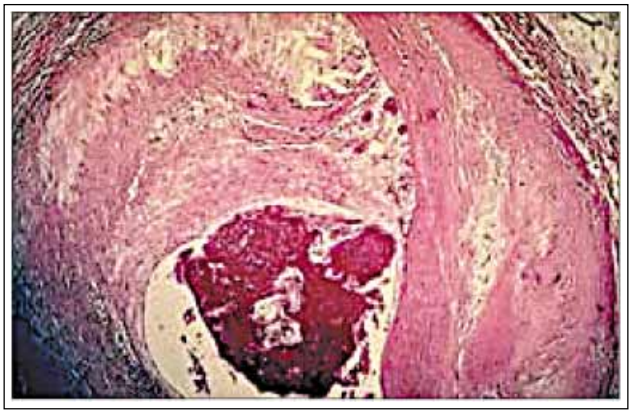

Abbildung 2: Atherosklerotische Plaque mit Plaqueruptur und Thrombusbildung

Thrombusbildung und Plättchenaggregation

Nach Plaqueruptur kommt es im Rahmen einer komplexen Interaktion zwischen Lipidkern, glatten Muskelzellen, Makrophagen und kollagenem Bindegewebe zur lokalen Thrombusbildung [24, 25] (Abbildung 2).

Aufgrund einer Interaktion zwischen „tissue factor“ und dem Blutgerinnungsfaktor VIIa kommt es zur Bildung von Thrombin und schließlich zur Ablagerung von Fibrin. Durch ständig parallel ablaufende Mechanismen der Thrombose und der endogenen Fibrinolyse können Gefäßläsionen prinzipiell nach Abheilung der Plaquefissur ohne Auftreten eines akuten klinischen Ereignisses ausheilen [26].

Über die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung hinaus kommt es im Rahmen der Plaqueruptur zur Plättchenaggregation und zur Freisetzung von Plättchengranula, die ihrerseits wiederum eine weitere Plättchenaggregation, eine Vasokonstriktion und die Ausbildung von Thromben begünstigen [20].

Zusätzlich zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung kommt es im Rahmen der Plaqueruptur zur Plättchenaggregation und zur Freisetzung von Plättchengranula, die ihrerseits wiederum eine weitere Plättchenaggregation, eine Vasokonstriktion und die Ausbildung von Thromben begünstigen [20]. Zusätzlich zu den beschriebenen lokalen Mechanismen kommen systemische Effekte und Prozesse der Inflammation als Kofaktoren für die Beeinflussung der Blutgerinnung in Betracht und dürften zumindest teilweise eine Rolle bei der Ausbildung von Thromben im Rahmen der akuten Koronarsyndrome spielen [27, 28]. Zytokine, chronische Infektionen, Akute-Phase-Proteine und Katecholamine stellen einen systemischen Stimulus für die gesteigerte Bildung von „tissue factor“ und für einen Zustand der Hyperkoagulabilität und der gesteigerten Plättchenaggregation dar [29, 30].

Wenngleich koronare Vasospasmen keine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der akuten Koronarsyndrome spielen dürften, so kann doch eine Gefäßinstabilität durch Formänderung präexistenter atherosklerotischer Plaques mit konsekutiver Intimaruptur im Rahmen episodischer vasospastischer Zustände auftreten. Zusätzlich kann im Rahmen wiederholter, durch vasospastische Mechanismen bedingte Umformungen der Plaquemorphologie, die Proliferation glatter Muskelzellen und die Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen beschleunigt werden [31–36].

Wirkungen von Statinen jenseits der LDL-Cholesterinsenkung

Die Reduktion klinischer Ereignisse durch Lipidsenkung wurde entsprechend der pathophysiologischen Konzepte primär einer selektiven Reduktion von Lipiden und Schaumzellen in vulnerablen Plaques als Konsequenz einer geänderten Balance zwischen LDL-Aufnahme und -Abgabe im Plaque zugeschrieben. Diese Effekte machen atherosklerotische

Plaques weniger anfällig für das Auftreten von Fissuren und reduzieren dadurch bedingte akute vaskuläre Ereignisse. Dieser Mechanismus trägt wahrscheinlich wesentlich zur signifikanten Reduktion klinischer Endpunkte bei. Für Pravastatin beispielsweise konnte gezeigt werden, daß der Cholesterinmetabolismus in den in der Gefäßwand befindlichen Makrophagen in ähnlicher Weise wie in der Leberzelle beeinflußt wird [37]. Die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese in Makrophagen führt zu einer Reduktion der Makrophagenaktivierung, der Schaumzellbildung und damit der Thrombogenität atheromatöser Plaques. Darüber hinaus führt eine Änderung des Lipidgehalts in den Zellen atheromatöser Läsionen zu einer Verminderung der Rupturanfälligkeit von Plaques. Statine haben zusätzlich einen modulierenden Einfluß auf Immunfunktionen [38–40]. Weiters wurde unter Statinen eine Hemmung der PDGF (Platelet Derived Growth Factor)-induzierten DNA-Synthese beschrieben [41]. Diese trägt unter anderem zur Migration und Proliferation von Makrophagen [42], Plättchen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten in Blutgefäßen und in atherosklerotischen Läsionen bei. Unter medikamentöser cholesterinsenkender Therapie mit Statinen ist eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und der Gefäßreagibilität bei hypercholesterinämischen Patienten zu erwarten [43, 44]. Die mit Hypercholesterinämie in Zusammenhang stehende endotheliale Dysfunktion dürfte auf Interaktionen mit dem Stickoxid (NO)-L-Arginin-Metabolismus zurückzuführen sein. Durch eine günstige Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion unter Statintherapie kann eine geringere hämodynamische Belastung von atheromatösen Plaques und eine damit verbundene geringere Wahrscheinlichkeit einer akuten Plaqueruptur und Thrombose erwartet werden.

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie konnte unter Statintherapie eine signifikante Reduktion der Serumfibrinogenspiegel und der adenosininduzierten Plättchenaggregation gezeigt werden [45]. Neben einer Beeinflussung der Thrombozytenfunktion wurden unter hypercholesterinämischen Bedingungen auch Änderungen der humoralen Thrombogenität und des Fibrinolysesystems nachgewiesen. Statine reduzieren erhöhte Plasmaspiegel des Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes, von Fibrinopeptid A, von Thrombomodulin und Plasminogenaktivator-Inhibitor-I (PAI-1) bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Diese Effekte zeigen eine mögliche partielle antithrombotische Wirksamkeit von Statinen (Tabelle 1) [47, 48].

Rezente Daten konnten eine antioxidative Wirksamkeit von Statinen mit Hemmung der vaskulären NAD(P)H-Oxidase demonstrieren [49]. Auch eine Verhinderung der Reduktion der endothelialen Stickoxidsynthase im Rahmen der Hypercholesterinämie wurde für Statine nachgewiesen [50].

Antiinflammatorische Therapie und Atherosklerose

Aspirin scheint antiinflammatorische Effekte im Rahmen der Atherosklerose und Atherogenese auszuüben [6, 51]. Je ausgeprägter die Inflammation, umso stärker ist der Benefit einer Therapie mit Acetylsalicylsäure. Darüber hinaus konnten auch für Pravastatin antiinflammatorische Effekte bei Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt nachgewiesen werden [52].

Tabelle 1: Potentielle Wirkungsmechanismen von Statinen jenseits der LDL-Cholesterinsenkung [46]

- Beeinflussung des Cholesterinmetabolismus von Makrophagen/Schaumzellen
- Immunmodulation, Antiinflammation
- Hemmung der Proliferation von Makrophagen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten in der atherosklerotischen Plaque
- Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion
- Fibrinogensenkung
- Antiaggregatorische Wirkung
- Reduktion von Thrombin-Antithrombin-III-Komplexen
- Reduktion von Fibrinopeptid A
- Reduktion des Plasma-Thrombomodulins
- Reduktion von PAI-1

Tabelle 2: Basale Lipidspiegel bei Patienten mit und ohne erhöhte Inflammationsmarker

Lipidparameter	Inflammation ja (CRP und SAA > 90. Percentile)	Inflammation nein (CRP und SAA < 90. Percentile)	p
Gesamtcholesterin [mg/dl]	207,0	201,1	0,4
LDL-Cholesterin [mg/dl]	138,5	139,6	0,6
HDL-Cholesterin [mg/dl]	36,9	38,3	0,2
Triglyzeride [mg/dl]	157,7	156,0	0,8

CRP = C-reaktives Protein; SA-A = Serumamyloid-A

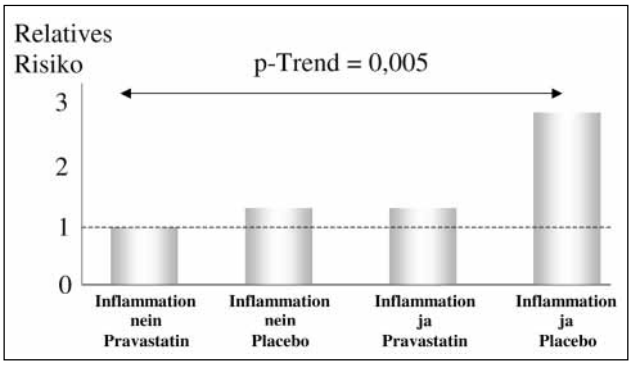

Abbildung 3: Relative Risikoreduktion rezidivierender koronarer Ereignisse bei Postmyokardinfarktpatienten entsprechend der Anwesenheit oder des Fehlens von Entzündungszeichen (gemessen an CRP und Serumamyloid A-Konzentrationen über bzw. unter der 90. Percentile) in Abhängigkeit von der Therapie mit Pravastatin

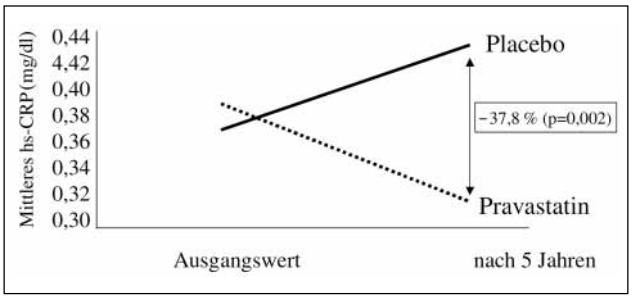

Abbildung 4: CARE-Studie: Effekte von Pravastatin auf hs-CRP. Modifiziert nach [54].

Klinische Daten zu antiinflammatorischen Effekten von Statinen

Im Rahmen der CARE (Cholesterol and Recurrent Events)-Studie [53] wurde einerseits der Zusammenhang zwischen der Höhe von zwei unterschiedlichen Markern der Inflammation (CRP und Serumamyloid-A [SA-A]) und dem Auftreten rezidivierender Myokardinfarkte und koronarer Todesfälle untersucht und andererseits der Einfluß einer Behandlung mit Pravastatin sowohl auf Inflammation als auch auf rezidivierende Ereignisse evaluiert.

Tabelle 3: Änderung der Lipidwerte in der Primär- und Sekundärprävention in der PRINCE-Studie

	Änderung über 24 Wochen [%]			
	Chol.	LDL	HDL	TG
Placebo Primär	+0,7	+0,6	+1,9	+1,7
Pravastatin Primär	–17,1	–23,1	+6,0	–13,0
Pravastatin Sekundär	–19,3	–26,0	+5,7	–18,0
Pravastatin gesamt	–18,3	–224,7	+6,1	–15,9

Tabelle 4: Änderung der hs-CRP-Werte in der Primär- und Sekundärprävention in der PRINCE-Studie

	Mittleres CRP [mg/dl]			
	Ausgangswert	24 Wochen	Mittl. Änderung	p-Wert
Placebo Primär	+0,20	+0,19	±0,0 (+2,3 %)	0,9
Pravastatin Primär	+0,20	+0,16	–0,02 (–13,7 %)	<0,001
Pravastatin Sekundär	+0,26	+0,23	–0,02 (–13,0 %)	<0,001
Pravastatin gesamt	+0,24	+0,20	–0,02 (–13,4 %)	<0,001

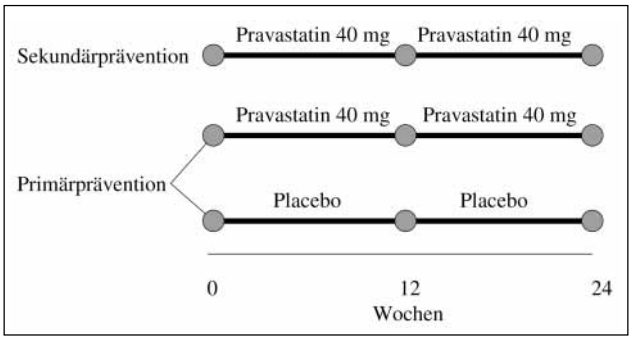

Abbildung 5: Design der PRINCE-Studie

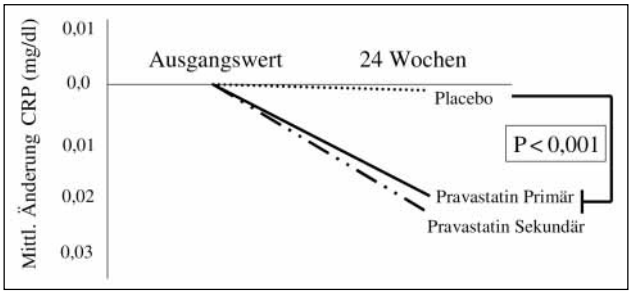

Abbildung 6: Graphische Darstellung der Veränderungen der hs-CRP-Werte in der Primär- und Sekundärprävention in der PRINCE-Studie

Die Konzentrationen von CRP und Serumamyloid-A waren bei Patienten mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen signifikant erhöht. Im Vergleich zu Placebo konnte unter Pravastatin eine statistisch signifikante Reduktion dieses offenbar in Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen erhöhten Risikos dokumentiert werden.

Zumal bei Patienten ohne erhöhte Konzentrationen von Inflammationsmarkern eine 25%ige relative Risikoreduktion für Rezidivereignisse unter Pravastatintherapie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden konnte, so betrug diese relative Risikoreduktion unter Pravastatin bei Patienten mit erhöhten Entzündungsmarkern 54%. Somit ist von einem antiinflammatorischen Effekt der Statintherapie zusätzlich zum reinen LDL-cholesterinsenkenden Effekt auszugehen (Tabelle 2 und Abbildungen 3, 4) [49, 55].

In der rezent publizierten PRINCE-Studie ist erstmals prospektiv der Beweis gelungen, daß die inflammatorische Aktivität durch Statingabe (Pravastatin) gesenkt werden kann (Tabellen 3, 4 und Abbildungen 5, 6) [56].

Auch in der AFCAPS-TexCAPS-Studie konnte gezeigt werden, daß das Risiko für ein erstes koronares Ereignis für Menschen mit einem niedrigen LDL-Spiegel, aber einem erhöhten CRP-Spiegel zumindest so hoch war wie für Menschen mit manifester Hypercholesterinämie. Unter einer Statintherapie konnte dieses erhöhte vaskuläre Risiko in jener Subgruppe mit erhöhtem CRP und niedrig-normalem LDL-Cholesterin deutlich reduziert werden.

Schlußfolgerung

Inflammation spielt eine Schlüsselrolle in der Atherogenese und im Zusammenhang mit dem Auftreten akuter koronarer Ereignisse. Sowohl für Aspirin als auch Pravastatin konnten antiinflammatorische Effekte nachgewiesen werden. Somit ist von sogenannten lipidunabhängigen Effekten unter einer Behandlung mit Statinen auszugehen, die eine Modulation der Immunfunktion sowie antiproliferative Effekte auf glatte Gefäßmuskelzellen und antithrombotische Eigenschaften umfassen. Zusätzlich liegen Daten vor, daß die endotheliale Dysfunktion und die koronare Gefäßreagibilität unter einer Therapie mit Statinen günstig beeinflußt werden können.

Literatur

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801–9.

2. Auer J, Eber B. Current aspects of statins. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 203–8.

3. Auer J, Berent R, Eber B. Neopterin and acute coronary syndroms. Z Kardiol 2000; 89: 893.

4. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 2007–11.

5. Auer J, Berent R, Eber B. C-reactive protein and fibrinolysis in acute myocardial infarction. Z Kardiol 2000; 89: 893.

6. Ridker PM, Cushman M, Stamper MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973–9.

7. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1121–7.

8. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N Engl J Med 1995; 332: 635–41.

9. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959–65.

10. 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.

11. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157–66.

12. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? Circulation 1996; 94: 2662–6.

13. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 472–8.

14. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 56–62.

15. Alison HW, Russell RO Jr, Mantle JA, Kouchoukos NT, Moraski RE, Rackley CE. Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1978; 41: 204–9.

16. Fuster V, Frye RL, Connolly DC, Danielson MA, Elveback LR, Kurland LT. Arteriographic patterns early in the onset of coronary syndromes. Br Heart J 1975; 37: 1250–5.

17. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993; 69: 377–81.

18. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989; 2: 941–4.

19. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994; 90: 2126–46.

20. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. Circulation 1993; 87: 1179–87.

21. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci U S A 1991; 88: 8154–8.

22. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844–50.

23. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 402–6.

24. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1562–9.

25. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation 1996; 94: 3090–7.

26. Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes. Am J Cardiol 1997; 80: E17–20.

27. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993; 82: 513–20.

28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97: 425–8.

29. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schactman M, Thompson B, Theroux P, Gibson RS, Feldman T, Kleiman NS, Tofler GH, Muller JE, Chaitman BR, Braunwald E. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI Registry and TIMI IIIB). Am J Cardiol 1997; 79: 253–8.

30. Curfman GD. Is exercise beneficial – or hazardous – to your heart? N Engl J Med 1993; 329: 1730–1.

31. Alpert JS. Coronary vasomotion, coronary thrombosis, myocardial infarction and the camel's back. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 617–8.

32. Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. Circulation 1993; 87 (Suppl V): 56–66.

33. Wieczorek I, Haynes WG, Webb DJ, Ludlam CA, Fox KAA. Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. Br Heart J 1994; 72: 436–41.

34. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. Circ Res 1991; 69: 370–7.

35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. N Engl J Med 1986; 314: 488–500.

36. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? J Am Coll Cardiol 1991; 18: 904–10.

37. Kleidar S, Aviram M, Maor I, Oiknine J, Brook JG. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 513–9.

38. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. J Clin Immunol 1993; 13: 439–44.

39. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995; 333: 621–7.

40. Bellosta S, Bernini F, Ferri N. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S101–9.

41. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. Cell 1986; 46: 155–69.

42. Sakai M, Kobori S, Matsumara E. HMGCoA reductase inhibitors supress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. Atherosclerosis 1997; 133: 51–9.

43. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, Tanaka T, Miwa S, Katsurs Y, Kita T, Masaki T. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. Nature 1997; 386: 73–7.

44. Egashira K, Hirooka Y, Kai H. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelial dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterinemia. Circulation 1994; 89: 2519–24.

45. DiMinno G Silver MJ, Cerbone AM, Rainone A, Postiglione A, Mancini M. Increased fibrinogen binding to platelets from patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1986; 6: 203–11.

46. Auer J, Kirchgatterer A, Berent R, Weber T, Eber B. Statine – Ein Update. J Kardiol 2000; 7: 29–38.

47. Wada H, Mori Y, Kaneka T. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. Am J Hematol 1993; 44: 112–6.

48. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. J Am Med Assoc 1998; 279: 1643–50.

49. Rueckschloss U, Galle J, Holtz J, Zerkowski HR, Morawietz H. Induction of NAD(P)H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: antioxidative potential of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy. Circulation 2001; 104: 1767–72.

50. Jimenez A, Arriero MM, Lopez-Blaya A, Gonzalez-Fernandez F, Garcia R, Fortes J, Millas I, Velasco S, Sanchez De Miguel L, Rico L, Farre J, Casado S, Lopez-Farre A. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in the vascular wall and in mononuclear cells from hypercholesterolemic rabbits. Circulation 2001; 104: 1822–30.

51. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-Reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol 1996; 144: 537–47.

52. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronaryevents after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98: 839–44.

53. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.

54. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999; 100: 230–5.

55. Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk: How good is the clinical evidence? Circulation 1998; 97: 1671–4.

56. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. J Am Med Assoc 2001; 286: 64–70.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**