

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Chronische Infektion, Inflammation
und koronare Herzkrankheit**

Auer J, Aichinger W, Berent R

Eber B, Lamm G, Lassnig E

Prammer W, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian

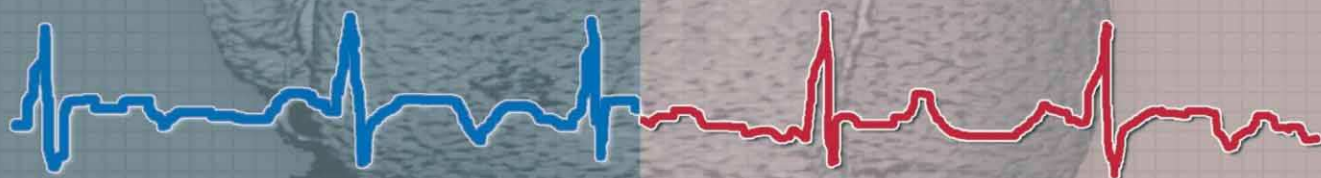
Journal of Cardiology 2004; 11

(12), 503-510

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Chronische Infektion, Inflammation und koronare Herzkrankheit

J. Auer¹, R. Berent¹, T. Weber¹, G. Lamm¹, E. Lassnig¹, W. Prammer², W. Aichinger², B. Eber¹

Kurzfassung: Vulnerable atherosklerotische Plaques 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 potentiell 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 zweifelslos 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 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 nachgewiesen. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um das Zytomegalievirus (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 5.000 Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit teilgenommen hatten, daß eine Antibiotikabehandlung 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.

Abstract: Chronical Infection, Inflammation and Coronary Artery Disease. Vulnerable atherosclerotic plaques comprise large amounts of inflammatory cells including macrophages and T-cells. The serum concentration of Hs-CRP, that reflects systemic inflammation, is elevated in patients with coronary artery disease. Additionally, CRP predicts short- and long-term prognosis of patients with unstable angina, and elevated CRP levels are associated with adverse cardiovascular outcome in healthy subjects. Inflammation plays an important role in atherogenesis, but the efficacy of antiinflammatory strategies in primary and secondary prevention has not been well defined. Beyond the antiplatelet-effects of aspirin, antiinflammatory

properties of acetyl-salicylic acid could contribute to its favourable cardiovascular effects. Recent studies have demonstrated LDL-independent CRP-reducing properties of statins. Within the last few years, much work has been done to define the role of serum-markers of inflammation and their potential value in clinical practice. So far, there is no definite proof of a clear benefit of screening for Hs-CRP in primary and secondary prevention. The cause of cardiovascular disease is multifactorial. A substantial proportion of patients with coronary artery disease (CAD) do not have traditional risk factors. Infectious diseases may play a role in these cases, or they may intensify the effect of other risk factors. In general, the association between infectious diseases and atherosclerosis has to be considered as hypothesis. Several studies have reported that seropositivity for a few pathogens may be associated with CAD. The association of CAD and seropositivity for *Chlamydia pneumoniae* infection is firmly established, but causality is yet to be proven. The link with other infectious agents, such as cytomegalovirus, *Herpes simplex virus*, *Helicobacter pylori*, is more controversial. However, new data on this topic are appearing in the literature almost every month and almost 5,000 patients have been included in trials that evaluated antibiotic treatment for coronary artery disease. So far, the results of these trials do not support that treatment with antibiotics for CAD is associated with favourable outcome. Neither screening for nor treatment of infectious agents to prevent of treat coronary artery disease can be recommended. The results of large randomized clinical trials in progress will help establish causality and the benefits of antimicrobial therapy in CAD. **J Kardiologie 2004; 11: 503–10.**

■ Einleitung

Zahlreiche Risikofaktoren, wie Diabetes, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, zunehmendes Lebensalter und eine positive Familienanamnese [1], stehen mit der Entwicklung atherosklerotischer Plaques in eindeutigem Zusammenhang. Diese Risikofaktoren sind jedoch lediglich für etwa 50 % der beobachteten Inzidenz der Atherosklerose verantwortlich [2]. Die exakten Mechanismen, die den Beitrag der einzelnen genannten Risikofaktoren zur Entwicklung der Atherosklerose definieren, sind nur teilweise bekannt und definiert. Seit vielen Jahren wird über einen Zusammenhang von chronischen Infektionen und Atherosklerose spekuliert. Die Beobachtung, daß die Abnahme atheroskleroseassoziiierter Todesfälle mit der zunehmenden Verbreitung und Verwendung von Antibiotika in zeitlichem Zusammenhang steht, unterstützt diese Vermutung.

Eingelangt am 4. August 2004; angenommen am 18. September 2004.

Aus der ¹II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin und dem ²Institut Pathologie II (Mikrobiologie), Klinikum Kreuzschwern, Wels

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. J. Auer, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinikum Kreuzschwern, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: johann.auer@klinikum-wels.at

In den letzten Jahren erhärtete sich die Evidenz, daß die Anzahl der Mikroorganismen, denen ein Individuum exponiert war, die Assoziation zur Atherogenese beeinflussen könnte.

■ Chronische Entzündung und koronare Herzkrankheit

Patienten, die sich mit einem akuten Myokardinfarkt präsentieren, haben erhöhte Entzündungsmarker (Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozyten, Neopterin, C-reaktives Protein) [3]. Lange Zeit war nicht klar, ob diese chronische Entzündung Ursache oder Folge der Atherosklerose repräsentierte. In jüngster Zeit haben klinische und histopathologische Studien unser Verständnis über den Zusammenhang zwischen Inflammation und Atherogenese erweitert.

In der Physicians' Health Studie wurden bei initial gesunden Ärzten, die auf Aspirin oder Placebo randomisiert und über fünf Jahre nachbeobachtet wurden, festgestellt, daß Aspirin vor dem Auftreten eines Myokardinfarkts schützt. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß der Ausgangswert des C-reaktiven Proteins das Risiko für zukünftige Myokardinfarkte gut vorhersagen konnte [4] (Abb. 1).

Der prädiktive Wert des C-reaktiven Proteins wurde darüber hinaus bei Patienten mit bereits etablierter Atherosklerose untersucht. In einer Fall-Kontroll-Untersuchung an Patienten, die in die CARE-Studie eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, daß die Ausgangskonzentration des C-reaktiven Proteins zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse gut prognostizieren konnte [5]. Zusätzlich wurde in mehreren Studien festgestellt, daß Entzündungsprozesse innerhalb der atherosklerotischen Plaques das Risiko für Plaqueruptur und akute kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [6–14] (Abb. 2).

Eine stabile atherosklerotische Plaque ist charakterisiert durch eine dicke Intimakappe, wenige Schaumzellen und lediglich spärliche Infiltration mit Entzündungszellen. Demgegenüber steht die instabile Plaque mit einer dünnen fibrösen Kappe und einer Infiltration mit Entzündungszellen (T-Lymphozyten und aktivierte Makrophagen). Die Infiltration der atherosklerotischen Plaque mit T-Lymphozyten resultiert in einer erhöhten Rupturgefährdung der atherosklerotischen Plaque [15, 16]. Aktivierte T-Zellen innerhalb der atherosklerotischen Plaque stimulieren die Aktivierung von Makrophagen mit Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen und anderen Enzymen, die interstitielles Kollagen abbauen und damit zu einer Schwächung der fibrösen Kappe beitragen. Zusätzlich sezernieren aktivierte T-Zellen in atherosklerotischen Plaques das Zytokin [17–27] Interferon-gamma, das seinerseits die Kollagensynthese inhibiert [28]. Aus der Kombination dieser zwei Prozesse resultiert ein Stabilitätsverlust der fibrösen Kappe und damit ein erhöhtes Risiko für Plaqueruptur und daraus resultierende akute kardiovaskuläre Ereignisse. Es kann somit gefolgert werden, daß aktivierte T-Lymphozyten einen wesentlichen Triggerfaktor für das Auftreten instabiler Plaques darstellen.

■ Potentielle Ursachen für chronische Inflammation

Oxidiertes LDL, ein etablierter Risikofaktor für koronare Atherosklerose [29], stellt einen Stimulus für chronische Inflammation dar [30]. Daraus könnte abgeleitet werden, daß oxidiertes LDL den tatsächlichen Verursacher der Atherosklerose darstellt und die Entzündung lediglich ein Sekundär-

phänomen repräsentiert. Demgegenüber wurde in mehreren Studien festgestellt [31, 32], daß Marker der chronischen Entzündung, wie etwa C-reaktives Protein (CRP), nicht mit dem Lipidprofil wie LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin oder HDL-Cholesterin korrelieren. Darüber hinaus besteht keine oder allenfalls eine schwache Korrelation zwischen Entzündungsmarkern und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, Rauchen und positiver Familienanamnese [33]. Diese Beobachtung stimulierte die Forschung nach anderen Risikofaktoren, die das Potential haben, chronische Entzündung zu initiieren und dadurch zur Entwicklung und Progression der Atherosklerose beizutragen. Erreger chronischer Infektionskrankheiten repräsentieren einen Stimulus für chronische vaskuläre Inflammation. Eine große Anzahl an Infektionserregern wurde mit Atherogenese in Verbindung gebracht, wobei sowohl bakterielle als auch virale Organismen in Betracht gezogen wurden. Die spezifischen Mechanismen, über die einzelne Erreger zur Entwicklung und Progression der Atherosklerose beitragen könnten, sind sehr unterschiedlich und sollten im folgenden kurz dargestellt werden.

Chlamydia pneumoniae und Atherogenese

Saikku et al. konnten einen Zusammenhang zwischen *Chlamydia pneumoniae*-Seropositivität und koronarer Herzkrankheit bzw. akuten Koronarsyndromen feststellen [34]. Dieselben Autoren evaluierten Patienten aus der Helsinki Heart-Studie (Primärpräventionsstudie mit Gemfibrozil vs. Placebo bei hyperlipidämischen Patienten) und stellten fest, daß Personen, die zu Beginn der Studie Antikörper gegen *Ch. pneumoniae* nachweisbar hatten, im Vergleich zu seronegativen Personen ein 2,6fach erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen. In den letzten zehn Jahren wurden eine große Anzahl serologischer Studien durchgeführt, wobei aus den größten dieser Studien und aus Metaanalysen abgeleitet werden kann, daß nach Korrektur variabler Basischarakteristika die Seropositivität für *Ch. pneumoniae* einen allenfalls sehr schwachen unabhängigen Prädiktor für koronare Atherosklerose darstellt [35].

Bei der Interpretation seroepidemiologischer Daten über den Zusammenhang zwischen Infektion mit *Ch. pneumoniae* und Atherosklerose müssen einige Caveats berücksichtigt

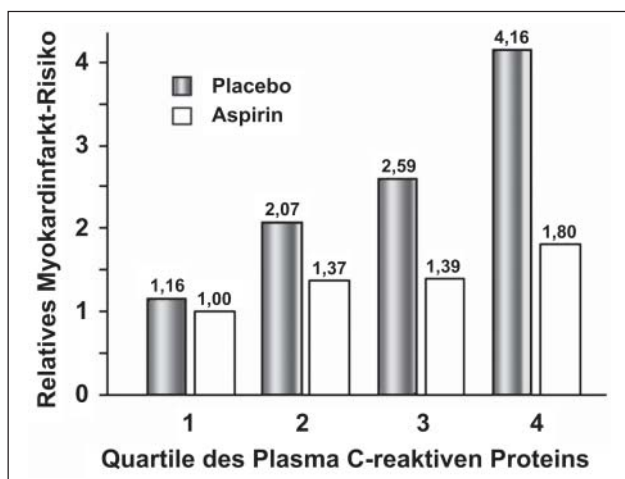


Abbildung 1: Risiko für Myokardinfarkt bei Patienten in der Physicians' Health-Studie abhängig von der Quartile des Ausgangs-CRP-Spiegels und der Einnahme von Aspirin. Mod. nach [4]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

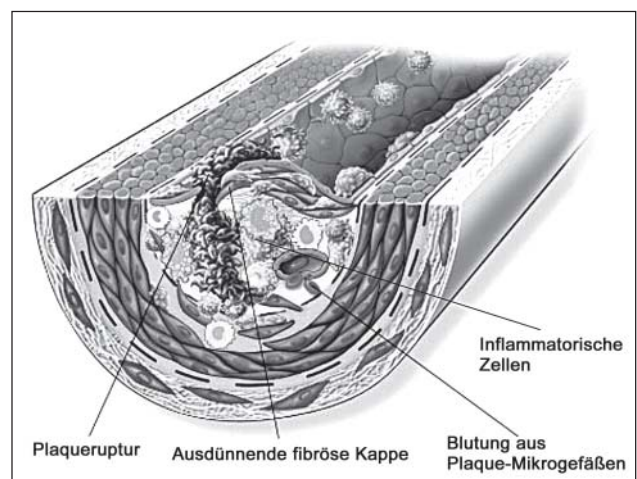


Abbildung 2: Instabile atherosklerotische Plaque. Mod. nach [12]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

werden. In einer Bevölkerung mit einem Altersdurchschnitt von über 60 Jahren beträgt die Inzidenz der Seropositivität für *Ch. pneumoniae* zumeist um 70 % [36]. Bei so hohen Inzidenzen ist es in der Regel schwierig, einen Unterschied zwischen gesunden Personen und Patienten mit Atherosklerose zu zeigen [37]. Dennoch schließt eine hohe Seroprävalenz in einer älteren Population (mit einer hohen Rate an zumindest asymptomatischer Atherosklerose) einen Zusammenhang zwischen Antikörpern gegen *Ch. pneumoniae* und Atherosklerose *a priori* nicht aus.

Darüber hinaus repräsentieren IgG- oder IgA-Titer gegen *Ch. pneumoniae* eine Exposition gegenüber dem Erreger zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vergangenheit und repräsentieren nicht notwendigerweise eine chronisch persistierende Infektion. Somit ist anzunehmen, daß sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Atherosklerose Fälle vorkommen, wo der positive Antikörpernachweis aus einer abgelaufenen, komplett eradizierten Infektion resultiert. Deshalb werden gegenwärtig Labormethoden entwickelt, die eine Unterscheidung zwischen chronisch-persistierender Infektion und abgelaufener Infektion ermöglichen [38]. So wurde etwa ein „buffy coat“ von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bei denen eine Koronarangioplastie durchgeführt wurde, auf das Vorhandensein von *Ch. pneumoniae*-spezifischer DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) untersucht [39].

Chlamydia pneumoniae – histologische Untersuchungen

Shor et al. [40] beschrieben erstmals den elektronenmikroskopischen Nachweis von *Ch. pneumoniae*, die aus koronaren Plaqueformationen isoliert wurden. In einer Studie von Mulestein et al. [41] konnte bei 79 % von Atherotomieproben der Nachweis von Chlamydien erbracht werden.

Tierexperimentelle Daten zu Chlamydia pneumoniae und Atherogenese

Um eine kausale Beziehung zwischen einem Infektionserreger und einem Erkrankungsprozeß nachzuweisen, müssen drei Bedingungen (entsprechend dem Koch'schen Postulat) erfüllt sein [42]. Der Infektionserreger muß bei den meisten oder allen Personen mit der entsprechenden Erkrankung nachzuweisen sein. Wenn ein anderes Individuum mit dem Erreger kontaminiert wird, muß die entsprechende Erkrankung auftreten. Zusätzlich muß der Erreger vom infizierten Organismus isolierbar sein.

Mehrere Studien konnten demonstrieren, daß Kaninchen, die mit *Ch. pneumoniae* infiziert wurden, eine beschleunigte Atherogenese aufwiesen. Auch in Tiermodellen mit APO-E-Knockout-Mäusen und LDL-Rezeptor-defizienten Mäusen konnten ähnliche Resultate gezeigt werden [43, 44]. Es ist darauf hinzuweisen, daß in den meisten Tiermodellen zusätzlich zur Infektion mit *Ch. pneumoniae* ein bestimmter Grad an Hyperlipidämie für die rasche Entwicklung der Atherosklerose erforderlich war. Zusätzlich entspricht keines der verwendeten Tiermodelle exakt der Atherosklerose beim Menschen, sodaß entsprechende Resultate mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Helicobacter pylori und Atherogenese

Die Prävalenz von *Helicobacter pylori*-Infektion beträgt in Entwicklungsländern etwa 80 %, etwa 30 % in der westlichen Welt [45]. Ab einem Alter von 60 Jahren zeigen sich bei etwa

50 % der Bevölkerung Hinweise auf eine zurückliegende *H. pylori*-Infektion. Mendall et al. haben 1994 erstmals über einen Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und Atherosklerose berichtet [46]. Zahlreiche weitere serologische Studien wurden in weiterer Folge durchgeführt und in einer Metaanalyse von Danesh und Peto [47] zusammengefaßt. Gegenwärtig kann gefolgert werden, daß ein potentieller Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und koronarer Herzkrankheit allenfalls gering ist [48].

Ein spezifischer *Helicobacter*-Stamm (*H. pylori* mit Cytotoxin-assoziiertem Gen A-CagA) scheint mehr virulent zu sein als andere Stämme und zeigt eine klarere Assoziation mit einer koronaren Atherosklerose [49, 50]. Weitere Studien sind jedenfalls erforderlich, um eine eindeutige ätiologische Beziehung zwischen *H. pylori* und Atherogenese herzustellen.

Mykoplasma pneumoniae und Atherogenese

Muhlestein et al. [51] beschrieben erstmals einen potentiellen Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* und Atherosklerose. In einer Untersuchung von Lim et al. waren lediglich IgA-Antikörper gegen *M. pneumoniae* prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse, IgG-Antikörper hingegen hatten jedoch keinen prädiktiven Wert [52].

Insgesamt ist die Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen *M. pneumoniae* und Atherogenese weniger gut dokumentiert als für *Chlamydia pneumoniae* [53].

Parodontale Erkrankung und Atherogenese

Patienten mit schlechter Zahnhygiene, speziell mit parodontösen Erkrankungen, haben häufigere Episoden von Bakteriämie [54]. Zumeist sind gramnegative Erreger wie *Porphyromonas gingivalis*, aber auch *Streptokokkus viridans* [55, 56] involviert. Mattila et al. [57] haben erstmals 1989 über einen potentiellen Zusammenhang zwischen Zahnhygiene und akuten Myokardinfarkten berichtet. Zahlreiche weitere Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns konnten diesen Zusammenhang erhärten [58–60]. Dennoch konnten nicht alle Studien einen Zusammenhang zwischen Zahnhygiene und Atherosklerose nachweisen. So zeigte sich etwa in der Physicians' Health-Studie [61] keine signifikante Beziehung zwischen Zahnerkrankung und Myokardinfarkt.

Die biologischen Mechanismen zwischen schlechter Zahnhygiene und koronarer Herzkrankheit sind nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise besteht keine direkte kausale Beziehung, sondern ein schlechter Zahnstatus als Surrogat anderer begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß die chronische Entzündung im Rahmen parodontaler Erkrankungen zur Pathogenese der Atherosklerose beiträgt. Zusätzlich gelang es in einem Tiermodell, durch Infektion mit parodontalen Keimen eine Beschleunigung der Atherogenese zu erreichen [62].

■ Antibiotika in der Therapie der koronaren Herzkrankheit?

Beobachtungsstudien

Meier et al. untersuchten in einem Fall-Kontroll-Design mehr als 16.000 Patienten hinsichtlich des Zusammenhangs zwi-

schen Verwendung von Antibiotika und Auftreten eines Myokardinfarkts. Es zeigte sich, daß Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt aufgetreten ist, signifikant seltener Tetrazyklin- oder Chinolon-Antibiotika verwendeten [63]. Kein relevanter Effekt konnte für Makrolide, Sulfonamide, Penicilline oder Cephalosporine nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu fanden Jackson et al. [64] in einem ähnlichen Studiendesign keine bedeutsame Assoziation zwischen der Verwendung von Antibiotika und dem Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der nächsten fünf Jahre. Herings et al. [65] fanden lediglich für hohe Dosen von Fluorochinolonen eine Reduktion nachfolgender akuter Myokardinfarkte. Für Tetrazykline, Makrolide oder andere Antibiotika wurde ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt.

Beobachtungsstudien sind in diesem Zusammenhang mit großer Vorsicht zu interpretieren, da die Möglichkeit zahlreicher „Bias“ nicht suffizient eliminiert werden kann.

Abgeschlossene randomisierte klinische Studien

Gupta et al. [66] randomisierten 60 *Chlamydia pneumoniae*-seropositive Patienten nach Myokardinfarkt zu einer Behandlung mit Azithromycin oder Placebo und konnte innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 18 Monaten eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen.

In einer argentinischen Studie [67] wurde der Effekt von Roxithromycin in einem doppelblinden, randomisierten, prospektiven und multizentrischen placebokontrollierten Parallelgruppen-Design an Hand von 202 Patienten mit akutem Koronarsyndrom evaluiert. Die Patienten erhielten entweder 2 × 150 mg Roxithromycin täglich über 30 Tage oder Placebo. Nach einem Monat zeigte sich eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Roxithromycin-Gruppe. Nach sechs Monaten fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Muhlestein et al. [68] randomisierten Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, die seropositiv auf *Ch. pneumoniae* waren, zu einer Behandlung mit Azithromycin oder Placebo. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Interleukin-6 bei den mit Azithromycin behandelten Patienten. Nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen beiden Gruppen.

In der ISAR-3-Studie [69] wurde eine Therapie mit Antibiotika hinsichtlich einer Reduktion des Restenoserisikos nach intrakoronarer Stentimplantation untersucht. Eine Behandlung mit 300 mg Roxithromycin täglich über vier Wochen zeigte nach sechs Monaten keine signifikante Reduktion der angiographischen Restenoserate im Vergleich zu Placebo. Lediglich bei Patienten mit hohen Antikörpertitern gegen *Ch. pneumoniae* führte Roxithromycin zu einer Reduktion der Restenoserate.

In der STAMINA-Studie [70] wurden Patienten zu einer einwöchigen Therapie mit entweder Azithromycin plus Omeprazol plus Metronidazol oder mit Amoxicillin plus Omeprazol plus Metronidazol (Anti-Helicobacter-Effekt) oder mit Placebo randomisiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse für eine der beiden Antibiotikagruppen bzw. Placebo. Nach Zusammenfü-

gen der beiden Antibiotika-Gruppen fand sich jedoch eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse verglichen mit Placebo.

In der WIZARD-Studie [71] wurden mehr als 7.700 *Ch. pneumoniae*-seropositive Patienten nach Myokardinfarkt zu einer Behandlung mit Placebo oder einer dreimonatigen Behandlung mit Azithromycin (600 mg pro Woche) randomisiert. Obwohl eine *Post-hoc*-Analyse einen frühen Behandlungseffekt in der Antibiotikagruppe (30%ige Reduktion von Tod oder Myokardinfarkt nach sechs Monaten) nachweisen konnte, erbrachte diese Studie unter Antibiotika-Therapie insgesamt keine signifikante Reduktion rezidivierender kardiovaskulärer Ereignisse.

In der AZACS-Studie [72] wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu einer Behandlung mit Azithromycin (500 mg am ersten Tag, dann 250 mg tgl. über vier Tage) oder Placebo randomisiert. Insgesamt wurden 1439 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen. Auch in dieser Studie konnte keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Azithromycin im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.

Laufende Antibiotika-Studien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In der ACES-Studie [73] werden Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zu einer Behandlung mit 600 mg Azithromycin einmal wöchentlich über ein Jahr oder Placebo randomisiert und über vier Jahre nachbeobachtet.

In der PROVE-IT-Studie (kürzlich wurde der Lipidarm dieser Studie publiziert) wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom zusätzlich zur Randomisierung zu unterschiedlichen Statinen zu einer intermittierenden Behandlung mit Gatifloxacin oder Placebo zugeordnet. In dieser Studie werden nicht nur die antiinflammatorischen Effekte auf eine lipidsenkende Therapie mit Statinen (Hochdosis-Atorvastatin vs. Standarddosis Pravastatin) untersucht, sondern zusätzlich der Effekt des bakteriozid wirksamen Chinolons evaluiert. Diese Studie ist die erste, die nicht Azithromycin zur antibiotischen Therapie untersucht.

Zusammenfassend muß festgehalten werden, daß der Effekt einer antibiotischen Therapie hinsichtlich der Eradikation von potentiell atherogen wirksamen Mikroorganismen als nicht erwiesen eingestuft werden muß. Zum einen gelten manche der verwendeten Antibiotika als bakteriozid und nicht als bakteriozid, zum anderen können intrazelluläre Organismen auch häufig durch hohe therapeutische Dosen nicht vollständig eradiziert werden [74].

Möglicherweise ist für die effektive Eradikation von atherogen wirksamen Mikroorganismen eine antibiotische Mehrfachkombinationsbehandlung (ähnlich wie bei der Tuberkulose-Eradikation) erforderlich. Darüber hinaus ist weitgehend unklar, ob mittels serologischer Tests die Eradikation von pathogenen Keimen sicher nachgewiesen werden kann, zumal serologische Studien eine schlechte Korrelation mit histopathologischen Studien der in atherosklerotischen Plaques eingeschlossenen Mikroorganismen zeigen.

Folglich weisen alle Antibiotika-Studien zur Behandlung der Atherosklerose wesentliche Limitationen auf, die vor allem aus der Unsicherheit resultieren, daß völlig unklar ist, welches Antibiotikum in welcher Dosis und wie lange verabreicht

werden muß, um effektiv zu sein. Diesbezüglich sind zweifelsfrei weitere Untersuchungen an Tiermodellen erforderlich.

Die breite Anwendung von Antibiotika zur Therapie der Atherosklerose würde das Problem von Antibiotika-Resistenzen weiter verschärfen. Nach wie vor muß die Rolle infektiöser Mikroorganismen als Ursache für die Entwicklung und Progression der Atherosklerose als Hypothese angesehen werden. Auch wenn positive Antibiotika-Studien in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen diese Hypothese erhärten würden, kann daraus kein eindeutiger Beweis abgeleitet werden, zumal viele Antibiotika (insbesondere Makrolide) zusätzlich antiinflammatorische Effekte unabhängig von der Antibiotikawirkung aufweisen.

Gegenwärtig besteht aufgrund der vorliegenden Datenlage jedenfalls keine Indikation, Antibiotika in der Sekundärprävention der kardiovaskulären Erkrankungen einzusetzen. Ein solcher Paradigmenwechsel in der Sekundärprävention würde eine weitaus solidere Evidenz voraussetzen als gegenwärtig vorliegt.

■ Virale Erregung und Atherosklerose

CMV und Atherogenese

1968 wurde von Churchill et al. ein Zusammenhang zwischen Herpesvirus-Infektion und Atherosklerose in einem Tiermodell beschrieben [75]. In der Folge wurde aufgrund seroepidemiologischer Studien vermutet, daß Seropositivität gegen Zytomegalie-Virus (CMV) mit koronarer Atherosklerose assoziiert ist [76]. Darüber hinaus wurden in histopathologischen Studien Zytomegalieviren (Familie der Herpesviren) in 90 % der atherosklerotischen Plaqueproben nachgewiesen [77]. Es konnte jedoch in dieser Studie bereits gezeigt werden, daß das Virus auch mit einer hohen Frequenz in nicht atherosklerotisch veränderten Gefäßen gefunden werden kann.

Weitere seroepidemiologische Fall-Kontroll-Studien konnten demgegenüber keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen CMV-Seropositivität und koronarer Herzkrankheit nachweisen [78]. Bei herztransplantierten Patienten mit CMV-Seropositivität fand sich ein stärkeres Ausmaß an Transplantatabstoßung und eine beschleunigte Transplantatvaskulopathie im Vergleich zu seronegativen Patienten [79]. Rezente Daten aus der HOPE-Studie zeigten, daß CMV-Seropositivität ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Möglicherweise spielt CMV-Seropositivität insbesondere für die Progression einer bereits etablierten Atherosklerose eine besondere Rolle.

CMV und koronare Restenose

Zhou et al. [80] konnten zeigen, daß Patienten mit angiographisch dokumentierter Restenose nach perkutaner Koronarangioplastie häufiger seropositiv für CMV-Virus waren als Patienten ohne Restenose. Als pathophysiologischer Mechanismus wurde dem Zytomegalovirus eine Inaktivierung des Apoptose-Gens p53 mit einer konsekutiven Aktivierung der Zellproliferation zugeschrieben [81].

Weitere Studien konnten demgegenüber keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und koronarer Atherosklerose [82] bzw. Restenose nach Ballonangioplastie oder Stenting beweisen [83].

Herpes-Simplex-Virus

In mehreren *In-vitro*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sowohl durch eine HSV-1- als auch durch eine HSV-2-Infektion eine Lipidakkumulation in Gefäßzellen, Leukozytenadhäsion und Inflammation sowie ein prokoagulatorischer Zustand des Endothels mit Zunahme der Thrombinbildung und der Plättchenadhäsion induziert werden kann [84–87]. In Tiermodellen konnte durch artifizielle Infektion mit dem HSV eine Atherosklerose induziert werden [88]. Seroepidemiologische Untersuchungen zeigen widersprüchliche Resultate hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen HSV-Seropositivität und koronarer Herzkrankheit. Die hohe Prävalenz von HSV-Antikörper macht jedoch die Interpretation seroepidemiologischer Studien schwierig [89].

HIV-Virus und Atherogenese

Constans et al. [90] konnten zeigen, daß atherosklerotische Plaques häufiger bei HIV-infizierten Menschen verglichen mit HIV-negativen Personen nachzuweisen waren. Aufgrund des begleitenden Immundefizits ist jedoch nicht klar, ob das HIV-Virus selbst oder andere Erreger bzw. opportunistische Infektionen für die beschleunigte Atherogenese verantwortlich sind.

Influenza-Virus

Mehrere Studien [91, 92] konnten nachweisen, daß akute respiratorische Infekte einen Trigger für das Auftreten von Myokardinfarkten darstellen können. Ein potentieller Zusammenhang zwischen Influenza-Virus-Infektion und Myokardinfarkt wurde erstmals bereits im Rahmen einer Influenza-Epidemie anfangs des 20. Jahrhunderts vermutet [93].

Experimentelle Tierstudien konnten zeigen, daß durch Infektion mit dem Influenza-Virus eine Destabilisierung atherosklerotischer Plaques induziert werden kann [94]. Die Rolle der Influenza-Viren im Zusammenhang mit der Atherogenese ist unklar [95]. Durch Influenza-Impfung kann sowohl das Risiko für akute Myokardinfarkte [96] als auch Schlaganfälle [97, 98] reduziert werden. Demgegenüber konnten Jackson et al. [99] bei Postinfarktpatienten keine Risikoreduktion für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse durch Influenza-Impfung nachweisen. Gurfinkel et al. [100] konnten bei Patienten nach Myokardinfarkt bzw. nach perkutaner Koronarangioplastie rezente eine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Todesfälle durch Influenza-Vakkzination erreichen.

Hepatitis A-Virus

Der Zusammenhang zwischen Hepatitis A-Virus und koronarer Atherosklerose wird gegenwärtig kontrovers diskutiert [101–103].

■ „Total Pathogen Burden“ als gemeinsamer serologischer Risikofaktor

Zumal die meisten untersuchten Infektionserreger isoliert betrachtet einen allenfalls geringfügig prädiktiven Wert für das Auftreten Atherosklerose-assoziiierter Erkrankungen aufwei-

sen, wurde versucht, durch eine gemeinsame Betrachtung von pathogenen Keimen eine Verbesserung des prognostischen Wertes zu erreichen. In mehreren Studien wurde das Konzept des Risikomarkers „Pathogen Burden“ untersucht [104–109]. In diesen Studien war eine zunehmende Anzahl von Seropositivitäten gegen unterschiedliche Erreger mit einem stärkeren Ausmaß der Atherosklerose assoziiert. Auch das Risiko rezidivierender kardiovaskulärer Ereignisse konnte mittels Bestimmung des „Pathogen Burden“ vorhergesagt werden. Obwohl dieses Konzept einer weiteren eingehenden Evaluierung bedarf, könnte eine zusammenfassende Betrachtung der gesamten Pathogenexposition im Zusammenhang mit der Atherosklerose einen interessanten Aspekt im Rahmen der komplexen Mechanismen der Atherogenese darstellen.

■ Zusammenfassung

Für eine große Anzahl von Infektionserregern wurde ein Zusammenhang mit Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen festgestellt. Es handelt sich lediglich um bloße Assoziationen und keine Feststellung eines Kausalzusammenhangs.

Für die meisten Infektionserreger erbrachten sequentiell durchgeführte Studien durchwegs widersprüchliche Resultate hinsichtlich des Zusammenhangs mit Atherosklerose und Atherogenese. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen chronischer Infektion und Atherogenese (ähnlich wie zwischen *Helicobacter pylori* und Ulkuskrankheit) konnte bislang nicht etabliert werden. Die pathophysiologischen Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen chronischer Infektion und Atherogenese skizzieren, reichen von direkter Infektion der Gefäßwand mit konsekutiven immunologischen Prozessen über eine Verstärkung vorbestehender Entzündung (die durch andere vaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie verursacht wird) bis hin zu indirekten Effekten ohne direkte Infektion der Gefäßwand.

Für Chlamydia pneumoniae und Zytomegalie-Virus besteht gegenwärtig insgesamt die beste Evidenz für den Zusammenhang zwischen Infektion und Atherosklerose. Neben individuellen Krankheitserregern wurde auch chronische Infektionskrankheiten im Zusammenhang mit Atherosklerose untersucht (Parodontitis, chronische Bronchitis, chronische Harnwegsinfektionen) [110]. Bevor jedoch von einem Kausalzusammenhang zwischen chronischer Infektion und Atherosklerose gesprochen werden kann, bedarf es jedenfalls eingehender weiterer pathophysiologischer und klinischer Klärung.

■ Nachtrag

Während der Drucklegung dieses Artikels sind die Ergebnisse der beiden in der vorliegenden Arbeit unter „laufende Antibiotika-Studien“ erwähnten klinischen Prüfungen im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC 2004) in München (30.8.–1.9.2004) präsentiert worden (ACES-Studie [Graystone JT, et al.] und PROVE-IT [Cannon CP, et al.]).

In beiden Studien (ACES mit Azithromycin und PROVE-IT-TIMI 22 mit Gatifloxacin-Langzeittherapie) fand sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch den Einsatz von Antibiotika. Diese beiden Studien un-

terstreichen somit die Schlußfolgerung des vorliegenden Artikels, daß eine spezifische erreggergerichtete antibiotische Behandlung derzeit weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gerechtfertigt ist.

Literatur:

- Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E (ed). Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997; 1126–60.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
- de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239–43.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer 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.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–44.
- Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632–7.
- Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145–9.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Auer J, Berent R, Lassnig E, Weber T, Eber B. Prognostic significance of immune activation after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1878.
- Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001; 3: 297–301.
- Auer J, Berent R, Maurer E, Mayr H, Weber T, Eber B. Acute coronary syndromes: an update. I. Pathogenesis and drug therapy. *Herz* 2001; 26: 99–110.
- Auer J, Berent R, Maurer E, Mayr H, Weber T, Eber B. Acute coronary syndromes: an update. II. Coronary revascularization and risk stratification. *Herz* 2001; 26: 111–8.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493–503.
- Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396–9.
- Warner SJ, Friedman GB, Libby P. Regulation of major histocompatibility gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 279–88.
- Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468–9.
- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408–16.
- Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993; 92: 471–8.
- Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1774–80.
- Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1865–73.
- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043–8.
- Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang SP. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618–25.
- Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686–99.
- Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K): 62–5.
- Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 35–41.
- Liao F, Berliner JA, Mehrabian M, Navab M, Demer LL, Lusis AJ, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein is biologically active in vivo in mice. *J Clin Invest* 1991; 87: 2253–7.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive

- protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–5.
32. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary disease. *Circulation* 2003; 107: 258–63.
33. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057–63.
34. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983–6.
35. Muhlestein JB, Anderson JL. Chronic infection and coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 333–62.
36. Witherell HL, Smith KL, Friedman GD, Ley C, Thom DH, Orentreich N, Vogelman JH, Parsonnet J. C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 170–7.
37. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Cytokine gene polymorphisms and development of CAD associated with CP infection. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 918–9.
38. Boman J, Soderberg S, Forsberg J, Birgander LS, Allard A, Persson K, Jidell E, Kumlin U, Juto P, Waldenstrom A, Wadell G. High prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. *J Infect Dis* 1998; 178: 274–7.
39. Muhlestein JB, Carlquist JF, Hammond EH. Detection of Chlamydia pneumoniae bacteremia in patients with symptomatic coronary atherosclerosis. *J Invest Med* 1997; 45 (Suppl 1): 142A.
40. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992; 82: 158–61.
41. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, Woods ML, Anderson JL. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1555–61.
42. Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose. *Berliner Klin Wochenschr* 1882; 19: 221.
43. Moazed TC, Kuo C, Grayston JT, Campbell LA. Murine models of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis. *J Infect Dis* 1997; 175: 883–90.
44. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to Chlamydia pneumoniae. *J Clin Invest* 1999; 103: 747–53.
45. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1997; 349: 265–9.
46. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437–9.
47. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *Br Med J* 1998; 316: 1130–2.
48. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Helicobacter pylori infection, infectious burden, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 87.
49. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675–9.
50. Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive Helicobacter pylori strains: prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2003; 34: 610–5.
51. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF. IgA seropositivity to mycoplasma pneumoniae predicts the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl A): 312A.
52. Lim TH, Muhlestein JB, Carlquist JF. Mycoplasma pneumoniae high IgA titer but not IgG predicts increased hazard of death or myocardial infarction among patients with angiographically-defined coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 327A.
53. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 123–48.
54. Loesche WJ. Association of the oral flora with important medical diseases. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 21–8.
55. Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by Porphyromonas gingivalis. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 341–9.
56. Angeles BL, Book DR, Go KG, Lim DJ, Uy HG. A bacterial sensitivity test to determine the effectiveness of minocycline HCl (Minocin), erythromycin (Erythrocin) and ampicillin (Ampicin) on the predominant microorganisms present in a diseased periodontium. *J Philipp Dent Assoc* 1994; 46: 4–12.
57. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoniemi M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298: 779–81.
58. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993; 306: 688–91.
59. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl 10): 1123–37.
60. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816–22.
61. Slavkin HC. Does the mouth put the heart at risk? *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 109–13.
62. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002; 105: 861–7.
63. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 427–31.
64. Jackson LA, Smith NL, Heckbert SR, Grayston JT, Siscovick DS, Psaty BM. Lack of association between first myocardial infarction and past use of erythromycin, tetracycline, or doxycycline. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 281–4.
65. Herings RM, Leufkens HG, Vandenbroucke JP. Acute myocardial infarction and prior antibiotic use. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 2998–9.
66. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–7.
67. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350: 404–7.
68. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, Hall S, Brady J, Egger M, Horne B, Lim T. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infarction with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540–7.
69. Neumann F, Kastrati A, Miethke T, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Valina C, Jogethaei N, da Costa CP, Wagner H, Schomig A. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2085–9.
70. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Rislep P, Poloniecki J, Camm AJ, Northfield TC. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002; 106: 1219–23.
71. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, Benner RJ, Fisher MR, Cook TD; Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1459–66.
72. Cercek B, Shah PK, Noc M, Zahger D, Zeymer U, Matetzky S, Maurer G, Mahrer P; AZACS Investigators. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 809–13.
73. Jackson LA. Description and status of the azithromycin and coronary events study (ACES). *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 3): S579–S581.
74. Gieffers J, Fullgraf H, Jahn J, Klinger M, Dalhoff K, Katus HA, Solbach W, Maass M. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001; 103: 351–6.
75. Churchill AE, Biggs PM. Herpes-type virus isolated in cell culture from tumors of chickens with Marek's disease. II. Studies in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 951–6.
76. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR, McCollum CH, DeBakey ME. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291–3.
77. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42: 170–4.
78. Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48–52.
79. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1989; 261: 3561–6.
80. Zhou YF, Leon MB, Wacławski MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T, Epstein SE. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624–30.
81. Speir E, Huang ES, Modali R, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE. Interaction of human cytomegalovirus with p53: possible role in coronary restenosis. *Scand J Infect Dis* 1995; 99 (Suppl): 78–81.
82. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Cytomegalovirus seropositivity, infectious burden, and coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 145: e9.
83. Horne BD, Muhlestein JB, Strobel GG, Carlquist JF, Bair TL, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Greater pathogen burden but not elevated C-reactive protein increases the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2002; 144: 491–500.
84. Hajjar DP, Pomerantz KB, Falcone DJ, Weksler BB, Grant AJ. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. Implications in arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1317–21.
85. Key NS, Bach RR, Vercellotti GM, Moldow CF. Herpes simplex virus type 1 does not require productive infection to induce tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. *Lab Invest* 1993; 68: 645–51.
86. Span AH, van Dam-Mieras MC, Mullers W, Endert J, Muller AD, Bruggeman CA. The effect of virus infection on the adherence of leukocytes or platelets to endothelial cells. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 331–8.
87. Visser MR, Jacob HS, Goodman JL, McCarthy JB, Furcht LT, Vercellotti GM. Granulocyte-mediated injury to herpes simplex virus-infected human endothelium. *Lab Invest* 1989; 60: 296–304.
88. Visser MR, Vercellotti GM. Herpes simplex virus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K): 39–42.
89. Jacob HS, Visser M, Key NS, Goodman JL, Moldow CF, Vercellotti GM. Herpes virus infection of endothelium: new insights into atherosclerosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1992; 103: 95–104.
90. Constans J, Marchand JM, Conri C, Peuchant E, Seigneur M, Rispal P, Lasseur C, Pellegrin JL, Leng B. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: A case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995; 27: 683–5.
91. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 481–2.
92. Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease – a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 1978; 7: 231–9.
93. Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep* 1932; 47: 2159–80.
94. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, Siadaty MS, Sanati S, Casscells W. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003; 107: 762–8.
95. Auer J, Leitinger M, Berent R, Prammer W, Weber T, Lassnig E, Eber B. Influenza a and B IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Heart Dis* 2002; 4: 349–54.
96. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039–45.

97. Lavallee P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513–8.
98. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Influenza virus infection, infectious burden, and atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 1454–5.
99. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, Psaty BM, Malais D, Barlow WE, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink Study Group. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 634–40.
100. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105: 2143–7.
101. Auer J, Leitinger M, Berent R, Prammer W, Weber T, Lassnig E, Eber B. Hepatitis A IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Int J Cardiol* 2003; 90: 175–9.
102. Auer J, Berent R, Eber B. Hepatitis A virus seropositivity and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: e8.
103. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Costello R, Csako G, Epstein SE. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1583–7.
104. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Wacławiw MA, Shearer GM, Epstein SE. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140–6.
105. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Epstein SE. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103: 45–51.
106. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J; AutoGene Investigators. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 25–31.
107. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, Victor A, Hafner G, Schlumberger W, Meyer J; AtheroGene Investigators. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15–21.
108. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, infectious burden, and coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1536–7.
109. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: E64.
110. Hajjar DP, Falcone DJ, Fabricant CG, Fabricant J. Altered cholesteryl ester cycle is associated with lipid accumulation in herpesvirus-infected arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1985; 260: 6124–8.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
