

# C-reaktives Protein in der Risikovorhersage und Intervention bei kardiovaskulären Erkrankungen

## C-Reactive Protein for Risk Prediction and Intervention in Cardiovascular Disease

N. Rifai (aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt von W. März\*)

**Zusammenfassung:** Die koronare Herzkrankheit (KHK) hat eine hohe Prävalenz in den USA. 40–50 % der betroffenen Patienten haben einen normalen oder nur geringfügig erhöhten Cholesterinspiegel. Neuere Forschungsergebnisse weisen auf eine Assoziation zwischen einer erhöhten Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) und der KHK hin, und zwar nicht nur bei Patienten nach einem akuten koronaren Ereignis, sondern auch bei scheinbar gesunden Individuen und unabhängig von anderen Risikofaktoren. Statine und Aspirin modulieren das KHK-Risiko bei Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel. Hochsensitive Assays für die Bestimmung von CRP (hs-CRP) sind zwar verfügbar, müssen aber standardisiert werden, um eine individuelle Risikoabschätzung auf der Grundlage von epidemiologischen Daten zu ermöglichen. Weitere Forschungen über die Mechanismen und die Pharmakotherapie der KHK werden helfen, neue Strategien für die Behandlung und Prävention der KHK zu entwickeln.

**Schlüsselwörter:** C-reaktives Protein; kardiovaskuläre Erkrankung; Entzündung; Atherosklerose; Risikofaktoren; Myokardinfarkt.

**Summary:** Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of morbidity and mortality in the industrialized world. Clinical and laboratory studies have shown that inflammation plays a major role in the initiation, progression, and destabilization of atheromas. Recent research has documented an association between increased C-reactive protein (CRP) and CVD, not only in those presenting after an acute coronary event but also in apparently healthy individuals. C-reactive protein is a circulating acute phase reactant that reflects active vascular inflammation. Large prospective trials have shown slightly elevated levels of CRP to be

a strong predictor of future cardiovascular events and independent of other cardiovascular disease risk factors. Statins and aspirin are drugs that appear to modulate CVD risk in those with increased CRP concentration. Assays for hs (high-sensitive) -CRP measurement are currently available but must be standardized since patients' results will be interpreted using population-based cutpoints. Further research into the mechanisms and pharmacological treatment of vascular disease will provide novel management strategies in the very near future.

**Keywords:** C-reactive protein (CRP); cardiovascular disease; inflammation; atherosclerosis; risk factors; myocardial infarction.

**K**ardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache der Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen. In den USA sterben jährlich fast eine halbe Million Menschen am plötzlichen Herztod oder an den Folgeerscheinungen einer chronischen Herzkrankheit. Atherosklerose, die zugrunde liegende Ursache der meisten kardiovaskulären Erkrankungen, ist ein Prozess, der früh im Leben einsetzt und sich langsam und schleichend über Jahrzehnte weiterentwickelt. Die klinische Manifestation tritt normalerweise bei Männern in der 5. Dekade und bei Frauen in der 6. Dekade des Lebens in Form des Myokardinfarktes, des Schlaganfalls, der Angina pectoris oder des plötzlichen Herztodes ein. Lipidablagerungen in den Arterienwänden werden als der hauptsächliche Auslöser der Atherogenese angesehen. Obgleich die kausale Beziehung zwischen Hypercholesterinämie und Atherosklerose unwiderlegbar ist, weist ein beträchtlicher Anteil der Infarktpatienten normale oder nur leicht erhöhte Lipidkonzentrationen auf. Tatsächlich werden durch ein Cholesterinscreening, welches benutzt wird, um Personen mit einem erhöhten Risiko für Herz- und Gefäßerkrankungen zu identifizieren, beinahe die Hälfte der 1,3 Millionen Personen, die jährlich in den USA einen Myokardinfarkt erleiden, nicht erfasst. Nur 50 % der Kohorte von Infarktpatienten der Framingham-Studie zeigten ein erhöhtes Gesamtcholesterin [1]. Als Ergebnis dieser Forschungen sehen gegenwärtig viele Wissenschaftler kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur als Folge der Lipidablagerungen, sondern als einen multi-

Departments of Laboratory Medicine and Pathology, Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
Korrespondenz: Dr. Nader Rifai, Children's Hospital, Department of Laboratory Medicine, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA

Fax +1-6 17-7 13-43 47

E-Mail: Nader.Rifai@tch.harvard.edu

\* Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich, winfried.maerz@klinikum-graz.at

faktoriellen Prozess, bei dem die chronische Entzündung eine besondere Rolle spielt [2].

Mononukleare Zellen, Makrophagen und T-Lymphozyten sind in atherosklerotischen Läsionen anzutreffen. Und zwar sind sie vor allem in der Schulter atherosklerotischer Plaques lokalisiert, d. h. an derjenigen Stelle, die beim akuten Koronarsyndrom für Rupturen besonders anfällig ist. Wenn diese Zellen in die Gefäßwand eindringen, schütten sie Zytokine aus, welche die entzündliche Zellmigration, -proliferation und -funktion modulieren.

Inflammatorische Proteine und Moleküle (lösliches Intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1], Interleukin-6 [IL-6] und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha [TNF- $\alpha$ ]) sowie Akutphase-Reaktanten (Serumamyloid A [SAA], Fibrinogen und C-reaktives Protein [CRP]) stehen sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung [3] in einem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für ein zukünftiges koronares Ereignis. Von diesen Inflamationsmarkern ist das CRP bislang am besten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass CRP den verlässlichsten Parameter zur Erkennung zukünftiger koronarer Ereignisse darstellt [4–11]. Zurzeit ist allerdings noch unklar, ob CRP lediglich als ein stellvertretender Marker von anderen Mediatoren systemische und/oder vaskuläre Entzündungen widerspiegelt oder ob es selbst aktiv an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt ist. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand scheint die CRP-Konzentration die Vulnerabilität atheromatöser Läsionen und die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur atherosklerotischer Plaques anzuzeigen [2, 3, 12]. Dieser Akutphase-Marker ist in den letzten Jahren im Zusammenhang mit einer breiten Palette an Erkrankungen untersucht worden [13–18]. Sein prognostisches Potenzial beim akuten Koronarsyndrom [13–18] und seine Fähigkeit, zukünftige koronare Ereignisse bei klinisch gesunden Männern und Frauen vorherzusagen [4–11, 19, 20], sind gesichert. Die Verfügbarkeit von Methoden zur hochsensitiven Bestimmung von CRP (hs-CRP) war für die Erforschung der Rolle dieses Akutphase-Proteins bei der Vorhersage eines ersten kardiovaskulären Ereignisses hilfreich. Prospektive Studien haben immer wieder einen starken Zusammenhang zwischen CRP und zukünftigen koronaren Ereignissen dokumentiert. In Bezug auf CRP müssen für die Übertragung von der klinischen Forschung in die klinische Praxis jedoch noch einige wichtige Aspekte befriedigend geklärt werden:

1. die Verwendbarkeit von populationsbasierten Grenzwerten für die individuelle Interpretation und Risikobeurteilung,
2. die Existenz von potenziellen therapeutischen Modalitäten und
3. die Zuverlässigkeit der für die Messungen verwendeten analytischen Systeme.

## C-reaktives Protein

1930 wurde von Tillet and Francis erstmals ein Akutphase-Reaktant im Serum von Pneumonie-Patienten beschrieben. Sie nannten ihn C-reaktives Protein, da er mit dem C-Polysaccharid von *Streptococcus pneumoniae* reagierte [21]. Das Gen für CRP befindet sich auf Chromosom 1 [22] und kodiert ein 206 Aminosäuren langes Polypeptid [23]. Die Konzentration des CRP im Serum wird hauptsächlich durch Veränderungen der *de-novo*-Produktion, nicht nach der Abbaurate bestimmt. Die Expression der mRNA für CRP in Hepatozyten wird durch zirkulierendes IL-6 angeregt, welches seinerseits durch TNF- $\alpha$  und IL-1 stimuliert wird.

CRP, ein Inflamationsmarker mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 19 h, korreliert positiv mit anderen Akutphase-Reaktanten wie Fibrinogen, Factor VIIIc, von-Willebrand-Faktor, Tissue-type-Plasminogen-Aktivator (tPA), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), Plasminogen und der Konzentration der Leukozyten [24]. Es wird in Hepatozyten synthetisiert und durch IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  und andere Zytokine reguliert. Die exakte Funktion von CRP ist unklar, es wird jedoch angenommen, dass es die Produktion von Tissue factor stimuliert und im aggregierten Zustand Komplement aktiviert [25, 26]. Tissue factor scheint der Hauptauslöser für die Initiation der Koagulation zu sein, die bei akuten koronaren Ereignissen wichtig ist. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass aggregiertes CRP an Low Density Lipoproteine (LDL) und Very Low Density Lipoproteine (VLDL) bindet, was wiederum Komplement aktiviert, die Tissue-factor-Produktion in den Makrophagen stimuliert und somit die Koagulation auslöst.

Bei fiebrigen Erkrankungen, diversen entzündlichen Zuständen und Verletzungen kann die Konzentration von CRP auf das 1000-Fache ansteigen [27]. Moderate Erhöhungen sind bei Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen und malignen Tumoren zu beobachten. In Populationen ohne erkennbare Hinweise auf eine akute Erkrankung liegt der Referenzwert für CRP bei < 2 mg/l. Bei Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis oder Sepsis können die CRP-Werte auf 100 mg/l ansteigen [28, 29]. Frühere Studien zur Beziehung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und CRP fokussierten vor allem auf die hohen Konzentrationen. Neuere Studien, in denen Methoden angewandt wurden, welche auch geringere CRP-Konzentrationen zu messen vermochten (zwischen 0,1 und 3 mg/l), haben jedoch gezeigt, dass auch ursprünglich als normal bezeichnete Konzentrationen von unter 2 mg/l mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen behaftet sein können. Dies hat die Entwicklung von Methoden zur Messung von CRP mit höherer Sensitivität vorangetrieben. Für die Interpretation der unten beschriebenen Studien ist daher die Definition der Grenzwerte ganz entscheidend. Rauchen, Adipositas und Alter sind ebenfalls mit einem erhöhten CRP-Wert assoziiert [7, 30]. Eine Steigerung der CRP-Konzentration kann außer-

dem bei Hormonersatztherapien mit Östrogenen oder mit Östrogenen und Gestagenen beobachtet werden [31, 32]. CRP könnte somit selbst eine aktive Rolle bei der Atherogenese zukommen. Die Proteolyse von CRP produziert Peptide, welche potente immunmodulierende Aktivitäten [33] mit sowohl anti- als auch proinflammatorischen Funktionen aufweisen [34, 35]. Darüber hinaus könnte CRP die Thrombose direkt über die Aktivierung von Komplement [25, 36, 37] fördern. Im infarktgeschädigten Myokard findet man CRP mit den Komplementfaktoren C3 und C4 ko-lokalisiert [38]. CRP könnte menschliche Monozyten zur Synthese von Tissue factor, einem potenten Pro-Koagulant, veranlassen [39]. Trotz dieser richtungsweisenden experimentellen Daten ist die eigentliche Rolle des CRP in der Atherosklerose derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Um CRP als prognostischen Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen nutzbar zu machen, müssen seine Werte in einem Individuum reproduzierbar sein. CRP ist nicht nur ein Akutphase-Protein, das augenscheinlich als Antwort auf eine ganze Reihe von Belastungen ansteigt. Daneben wird die Synthese von CRP auch durch IL-6 stimuliert, dessen Konzentration im Laufe des Tages variiert. Gleichwohl haben etliche Studien gezeigt, dass die CRP-Konzentrationen eines Individuums im Tagesverlauf und auch über den Zeitraum von Tagen bis Monaten hinweg relativ konstant sind. Die CRP-Konzentrationen von gesunden Probanden wurden stündlich über einen Zeitraum von 24 h gemessen. Dabei konnte im Laufe des Tages keine signifikante Änderung nachgewiesen werden [40]. Für die Messung von CRP ist es daher nicht notwendig, die Tageszeit der Probennahme zu standardisieren. Es konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Individuen 63 % der CRP-Werte auch nach drei Monaten noch in der gleichen Quartile lagen wie bei der erstmaligen Bestimmung. Die entsprechende Zahl für Cholesterin lag bei 60 % [41]. Diese Korrelation der Messungen konnte auch bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung nachgewiesen werden. Die relative Stabilität der CRP-Konzentration ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass dessen Halbwertszeit durch die Syntheserate und nicht durch den Katabolismus determiniert wird.

Die Kinetik des CRP ist für die Interpretation von Untersuchungen zur Eignung des CRP als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen von großer Bedeutung. Aufgrund einer Halbwertszeit von ca. 19 h [28, 29] reflektiert der CRP-Wert den Zustand eines Patienten innerhalb der letzten 4 Tage vor der Blutentnahme. Die Messung von CRP zum Zeitpunkt eines Herzinfarkts könnte sich als Basis-Konzentration eignen, um die Höhe des CRP vor dem Ereignis abzuschätzen. Wenn ein Individuum andauernde klinische Symptome aufgrund kleinerer ischämischer Ereignisse zeigt, kann die CRP-Konzentration reaktiv ansteigen und würde damit nicht den wirklichen Ausgangswert repräsentieren. Die gemessene CRP-Konzentration fünf Tage nach einem Myokardinfarkt spiegelt die CRP-Antwort auf die myokardiale Verletzung wieder; die Forschung war daher

ursprünglich primär an der Bestimmung des CRP in dieser Phase interessiert.

Bislang ist noch unklar, ob CRP lediglich ein Surrogatmarker ist, der eine systemische und/oder vaskuläre Entzündung reflektiert, oder ob CRP aktiv an der Atherogenese beteiligt ist. Obwohl CRP bei einer Reihe von atherosklerotischen Erkrankungen untersucht wurde, lag sein viel versprechendster Nutzen in der Vorhersage zukünftiger koronarer Ereignisse bei klinisch gesunden Männern und Frauen.

Um die Messung des CRP aus der klinischen Forschung in die klinische Routineanwendung zu übertragen, müssen mehrere wichtige Kriterien erfüllt sein:

1. die Konsistenz prospektiver Studien, die die Fähigkeit des CRP zur Vorhersage zukünftiger koronarer Ereignisse zeigen,
2. die Verbesserung der Vorhersage des relativen Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses durch die zusätzliche Messung des CRP im Vergleich zum traditionellen Lipidscreening,
3. die Verfügbarkeit wirksamer therapeutischer Maßnahmen und
4. die Zuverlässigkeit der Analysesysteme.

## Vorhersage des Auftretens eines akuten Koronarsyndroms

Etliche Studien haben gezeigt, dass CRP, gemessen entweder bei der Krankenhausaufnahme oder -entlassung, für Patienten mit akutem Koronarsyndrom einen prognostischen Wert haben kann. In einigen Studien wurde die Risikostratifikation von Patienten ausschließlich über die CRP-Bestimmung oder in Kombination mit kardialen Troponinen untersucht.

In einer Studie mit 31 Patienten mit massiver instabiler Angina pectoris, aber ohne Hinweis auf eine Herzmuskelnekrose, dokumentiert durch negatives kardiales Troponin T (cTnT), konnte gezeigt werden, dass CRP-Konzentrationen über 3 mg/l bei der Aufnahme mit einem gesteigerten Risiko für erneut auftretende Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod [13] verbunden sind. Dieselbe Forschergruppe demonstrierte später an 53 Patienten mit instabiler Angina pectoris, dass CRP-Konzentrationen von mehr als 3 mg/l bei der Entlassung mit einem gehäuftem Wiederauftreten von instabiler Angina pectoris oder eines Herzinfarktes [14] verbunden sind. Eine ähnliche Studie zur instabilen Angina pectoris kam zu dem Schluss, dass die bei der Entlassung gemessene CRP-Konzentration (< 3 mg/l) einen höheren prognostischen Wert bezüglich weiterer klinischer Ereignisse besitze als der bei der Aufnahme bestimmte CRP-Wert [16]. Weiterhin war CRP der stärkste unabhängige prädiktive Faktor von klinischen Ereignissen in der multivariaten Analyse. Daten von 437 Teilnehmern der Thrombolysis In Myocardial Infarction 11 A (TIMI 11 A) Study, einer Studie zu instabiler Angina pectoris und non-Q-wave-Infarkt zeigen, dass eine deutlich er-

höhte Konzentration von CRP (15,5 mg/l) bei der Krankenhausaufnahme ein aussagekräftiger Prädiktor für die Mortalität innerhalb der nächsten 14 Tage ist [17]. Darüber hinaus half CRP, Patienten mit negativem kardialen Troponin T (Schnelltest mit einem Grenzwert von  $<0,2 \mu\text{g/l}$ ) mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zu identifizieren [17]. Aus dieser Studie wurde geschlossen, dass eine Risikostratifikation, welche sowohl cTnT als auch CRP verwendet, in Betracht gezogen werden sollte. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Nachfolgestudie derselben Forschergruppe, bei der an Stelle von CRP ein anderes Akutphase-Protein, nämlich Serumamyloid A (SAA), verwendet worden war [42]. Eine andere Untersuchung an 150 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Erhöhung zeigte, dass eine CRP-Konzentration über 5 mg/l bei Krankenhausaufnahme mit einer erhöhten Inzidenzrate schwerwiegender koronarer Ereignisse innerhalb der folgenden 6 Monate verbunden ist, und dies unabhängig von Troponin I (cTnI) [15].

### Kurzfristige Prognose bei instabiler Angina pectoris

Andere Untersuchungen konzentrierten sich auf die Rolle von CRP bei Patienten mit klinischen Symptomen der Angina pectoris ohne Nachweis von Herzmuskelschämie im EKG und normaler CK-MB und demonstrierten, dass CRP bei solchen Patienten ansteigt, bei denen sich ein Myokardinfarkt entwickelt. Andere Studien haben diesem Befund allerdings widersprochen. Eine kleinere Studie ergab, dass Patienten mit instabiler Angina pectoris mit einer CRP-Konzentration über 3 mg/l bei der Aufnahme im Krankenhaus mehr ischämische Episoden hatten und kein Patient mit CRP unter 3 mg/l einen Myokardinfarkt entwickelte [43]. Eine etwas größere Studie ergab, dass der bei der Aufnahme gemessene CRP-Wert die weitere Entwicklung während des Klinikaufenthalts nicht vorherzusagen vermochte. Vielleicht reflektierten die gemessenen CRP-Konzentrationen hier eine Mischung von Ausgangswerten und Werten der Akutantwort [16].

In mehreren Studien wurde versucht, Ischämie auf zellulärer Ebene sowie Ischämie aufgrund der CK-MB oder des EKG auszuschließen, um abschätzen zu können, ob CRP bei Patienten mit instabiler Angina pectoris prognostisch aussagekräftig ist. Troponin T (TnT) und Troponin I (TnI) sind biochemische Marker, welche in Bezug auf eine myokardiale Nekrose und Ischämie sensitiver sind als CK-MB oder EKG-Veränderungen [44]. Obwohl nicht alle Studien übereinstimmen [45], so zeigen doch die meisten, dass ein erhöhter CRP-Wert bei der Aufnahme eines Patienten mit instabiler Angina pectoris und negativem Troponin prädiktiv ist für die Entwicklung weiterer ischämischer Episoden während des Krankenhausaufenthaltes. Eine Studie ergab, dass CRP-Werte über 3,0 mg/l mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % mit einem ischämischen Ereignis während des Krankenhausaufenthaltes einhergehen

und eine Steigerung des CRP-Wertes während der stationären Behandlung ein zukünftiges kardiales Ereignis noch eindeutiger vorherzusagen vermag [13]. In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass CRP-Werte über 5 mg/l bei der Aufnahme eine schlechte Prognose bei Patienten mit normalem und erhöhtem cTnI anzeigen und dass die beiden Parameter unabhängig voneinander sind [15]. Die Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A-Studie, in der 11 000 Patienten mit instabiler Angina pectoris Heparin mit niedrigem Molekulargewicht verabreicht wurde, bestätigte, dass erhöhtes CRP prädiktiv für eine schlechte Prognose innerhalb der nächsten 2 Wochen ist, und zwar auch bei negativem cTnT. CRP wurde bei der Aufnahme und über eine Woche nach Beginn der instabilen Angina pectoris oder nach Auftreten des Non-Q-wave-Myokardinfarkts bestimmt. Die Mortalitätsrate der Patienten mit positivem cTnT lag bei 2,2 %, während diejenigen mit negativem cTnT eine Mortalität von 1,5 % aufwiesen. Alle Patienten mit einem CRP  $\geq 15,5 \text{ mg/l}$  hatten ein Mortalitätsrisiko von 5,8 %, diejenigen mit einem CRP unter 15,5 mg/l von 0,36 %. Sogar bei negativem cTnT hatten Patienten mit einem CRP-Wert  $\geq 15,5 \text{ mg/l}$  eine Mortalitätsrate von 5,8 % [17].

Natürlich ist die Interpretation dieser Daten nicht ohne Probleme. In einigen der früheren Studien hatten Patienten bis zu zwei Wochen Symptome bevor die CRP-Bestimmung erfolgte [13, 43]. Die CRP-Konzentrationen sind in diesen Studien oftmals sehr hoch [13], möglicherweise zeigen sie akute Ereignisse an. In der größten Studie dieser Art, TIMI 11A, wurde der Grenzwert für CRP im Vergleich zu vorangegangenen Arbeiten, in denen ungünstige Folgen schon mit einem CRP über 3–5 mg/l assoziiert waren, mit 15,5 mg/l vergleichsweise hoch angesetzt. Es ist deshalb gegenwärtig noch unklar, wo der Grenzwert im klinischen Alltag in dieser Patientenpopulation künftig liegen sollte.

### Langfristige Prognose nach akuten koronaren Ereignissen

In anderen Studien wurde untersucht, ob CRP auch zur langfristigen Vorhersage, d. h. für einen Zeitraum von Monaten oder sogar Jahren nach einem akuten koronaren Ereignis, geeignet ist. In einer Studie korrelierten sowohl der Aufnahme- als auch der Entlassungswert des CRP mit kardialen Folgeereignissen innerhalb der nächsten 3 Monate. Ein CRP-Wert von über 15 mg/l bei der Entlassung vermochte den Endpunkt besser vorherzusagen als die Senkung des ST-Segments im Aufnahme-EKG oder das Ausmaß der im Holter-EKG (innerhalb von 24 h) beobachteten „stillen“ kardialen Ischämie [16]. Eine andere dreimonatige Studie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ergab, dass die bei der Aufnahme bestimmten cTnT- und CRP-Werte unabhängig voneinander das Risiko eines künftigen Myokardinfarkts vorherzusagen vermögen. Bei der Festlegung des Grenzwerts bei einer CRP-Konzentra-

tion  $>3$  mg/l lag der positive prädiktive Wert nur bei 24 %, ein relativ hoher Grenzwert von über 10 mg/l hob den positiven prädiktiven Wert dagegen auf 44 %. Die negativen prädiktiven Werte beider Grenzwerte lagen bei 96 % bzw. 92 %. Die kombinierte Auswertung von cTnT und CRP hoben den positiven prädiktiven Wert auf 54 %. Ausgeschlossen waren bei dieser Studie Patienten, deren CRP sich innerhalb der ersten 12 h der stationären Aufnahme verdoppelte. Grund hierfür war die Annahme, dass die Erhöhung der CRP-Konzentration bei diesen Patienten auf einen Herzinfarkt hinweise. Dadurch wurden gerade solche Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen, bei denen die Messung des CRP wohl am aussagefähigsten gewesen wäre [46].

Zwei große Versuchsreihen bewerteten außerdem die Beziehung der Langzeitprognose zum Aufnahme-CRP bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, dies beinhaltete jeweils auch Troponin-Messungen. CAPTURE, eine 6-monatige Studie an Angina-pectoris-Patienten mit Bypass-Operation oder PTCA zeigte, dass der cTnT-Wert bei der Aufnahme prädiktiv für ein Ereignis innerhalb der nächsten 72 h ist. Der Aufnahme-CRP-Wert korrelierte nicht mit der kurzfristigen Prognose, obwohl CRP und cTnT unabhängig voneinander prädiktiv für ein Ereignis innerhalb von 6 Monaten sind und ein Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der Restenoserate nach Intervention besteht [47]. In einer dritten Studie wurden Patienten mit instabiler Angina pectoris über ein Jahr beobachtet. Patienten mit einer CRP-Konzentration von  $\geq 3.0$  mg/l bei der Entlassung aus dem Krankenhaus hatten eine signifikant größere Rate an Rezidiven als solche mit einem geringeren CRP-Wert (69 % vs. 15 %). Die Entlassung erfolgte bei diesen Patienten durchschnittlich  $12 \pm 5$  Tage nach der Aufnahme. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts liegt damit deutlich über der gegenwärtigen durchschnittlichen Krankenhausverweildauer US-amerikanischer Patienten [14]. Leider ist die Nutzung der Daten zur CRP-Konzentration bei der Entlassung sehr diffizil, da der Zeitpunkt der Entlassung je nach Krankenhaus, Versicherungsträger oder Land variieren kann.

In der Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) -Studie wurde eine ähnliche Patientenpopulation, jedoch über einen längeren Zeitraum, nämlich über 37 Monate, beobachtet. Die Aufnahmewerte von CRP und cTnT waren prädiktiv für das Mortalitätsrisiko. Die erhöhten Mortalitätsraten waren denen anderer Versuche bemerkenswert ähnlich. Die CRP- und cTnT-Werte waren korreliert, allerdings nicht besonders stark ( $r = 0,29$ ), was die These ihrer je eigenständigen Bedeutung unterstützt. Das Sterberisiko lag bei den Patienten mit den höchsten cTnT- ( $\geq 0,6$  µg/l) und den höchsten CRP-Werten ( $> 10.0$  mg/l) bei 16 % gegenüber 0 % für diejenigen mit den geringsten Werten für beide Parameter [48]. Obwohl diese Versuche für die Nutzung des Aufnahme-CRP-Wertes zusätzlich zum Troponin-Wert für die Langzeitprognose bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom sprechen, zeigen Folgedaten der TIMI-16-Studie, dass ein erhöh-

ter CRP nicht signifikant mit einem Myokardinfarkt assoziiert ist. Interessanterweise waren das Risiko eines Schlaganfalles und die Gesamtmortalität mit einem CRP  $> 15.5$  mg/l assoziiert [49]. Die letztendliche Antwort auf die Frage, ob der CRP-Wert während eines akuten Ereignisses sich für die langfristige Risikoabschätzung eignet, muss somit vorerst offen bleiben, obwohl bereits klar ist, dass CRP bei der Erstvorstellung eines Patienten einen gewissen Nutzen zur unmittelbaren Risikostratifizierung der Langzeitprognose hat.

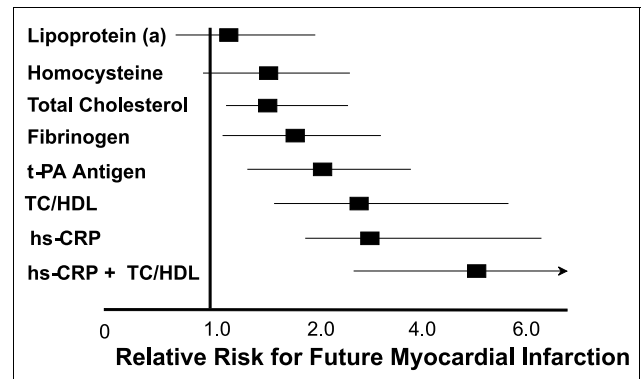
In mehreren großen Studien wurde untersucht, ob sich CRP-Messungen mehrere Monate nach einem koronaren Ereignis zur Abschätzung der langfristigen Prognose eignen. Eine post hoc-Auswertung der Cholesterol and Recurrent Events (CARE)-Studie evaluierte CRP-Werte bei Patienten, die in den letzten 3 bis 20 Monaten einen Myokardinfarkt überlebt hatten und normale Lipidwerte aufwiesen. Diejenigen, welche bei der Aufnahme innerhalb der höchsten CRP-Quintile ( $> 6.6$  mg/l) lagen, wiesen ein um 75 % höheres Risiko auf, erneut ein fatales oder nicht-fatales koronares Ereignis zu erleiden, gegenüber denjenigen mit einem niedrigen CRP-Wert [50]. Die European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris-Studie berücksichtigte außerdem steady-state-CRP-Werte und Langzeitfolgen. Diese große prospektive Studie untersuchte Männer und Frauen mit stabiler und instabiler Angina pectoris und untypischem Brustschmerz, von denen einige mehr als 2 Monate zuvor einen Myokardinfarkt erlitten hatten und die sich einer Angiographie unterzogen. Jede Erhöhung des CRP um eine Standardabweichung bedeutete eine 45%ige Erhöhung des relativen Risikos, in den nächsten 2 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden. Dabei lag das Risiko der Patienten mit CRP-Werten innerhalb der höchsten Quintile ( $> 3.6$  mg/l) doppelt so hoch, wie das der Patienten mit einem Wert in der niedrigsten Quintile. Die Vorhersagekraft des CRP-Wertes war bei Männern und Frauen gleich hoch [18, 51]. Mehrere der früheren Studien evaluierten CRP ausschließlich mittels univariater Analysen. Es ist unklar, ob auch bei Einbeziehung weiterer klinischer Variablen, wie z. B. der Ejektionsfraktion, CRP seine signifikante Aussagekraft in dieser Population behalten wird.

Entzündungen spielen nach Koronarintervention möglicherweise eine entscheidende Rolle. Erhöhtes CRP bei Patienten mit und ohne instabile Angina pectoris vor einer koronaren Angioplastie ist mit einer erhöhten Krankenhausmorbidity und Restenose assoziiert [47, 52]. Die lokale inflammatorische Antwort auf die Intervention (Angioplastie, Stents) resultiert in einer endothelialen Dysfunktion und Proliferation der Intima und führt zur Restenose. Ebenso ist ein erhöhter CRP-Wert vor einer koronaren Bypassoperation prädiktiv für zukünftige ischämische Ereignisse [53]. Daher könnte es sein, dass Personen mit einem erhöhten CRP eine überschießende entzündliche Antwort zeigen, welche in einer beschleunigten Progression der Atherosklerose nach einer Revaskularisierung resultieren könnte.

## Der Stellenwert des CRP in der Vorhersage künftiger koronarer Ereignisse bei klinisch Gesunden

In den letzten Jahren haben zehn prospektive Studien, sechs davon in den USA und vier in Europa, übereinstimmend gezeigt, dass CRP ein starker Prädiktor für zukünftige Koronarereignisse bei klinisch gesunden Männern und Frauen ist [4–11]. Im Multiple Risk Factor Intervention Trial, einer Studie mit asymptomatischen Männern mit hohem Koronarrisiko, die über einen Zeitraum von 17 Jahren beobachtet wurden, eignete sich der Ausgangswert des CRP zur Vorhersage von Herzinfarkten und kardiovaskulärem Tod. Bei Rauchern, deren CRP in der höchsten Quartile lag, betrug das relative Risiko für spätere koronare Ereignisse im Vergleich zu Studienteilnehmern, deren CRP in der niedrigsten Quartile lag, 2,8 (95 % Konfidenzintervall 1,4–5,4) [4]. Ähnliche Beobachtungen zum Zusammenhang zwischen CRP und künftigen Koronarereignissen wurden auch in der Cardiovascular Health Study und im Rural Health Promotion Project gemacht, in welche auch ältere Männer und Frauen mit „subklinischen“ kardiovaskulären Erkrankungen einbezogen wurden [6]. Diese Untersuchungen wurden durch prospektive Studien mit klinisch gesunden Probanden mit niedrigerem Risiko ergänzt. In der Physicians' Health Study (PHS) wurde CRP bei 543 Männern, die einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine venöse Thrombose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 14 Jahren entwickelten, sowie bei 543 gepaarten Studienteilnehmern ohne diese Endpunkte bestimmt. Der CRP-Wert zu Beginn der Studie war dabei ein starker, unabhängiger Prädiktor für Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern. Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einem hs-CRP in der niedrigsten Quartile ( $\leq 0,55$  mg/l) hatten Probanden mit einem hs-CRP in der höchsten Quartile ( $\geq 2,11$  mg/l) ein zweifach erhöhtes Risiko für Schlaganfall, ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Im Vergleich zu anderen neuen und konventionellen Risikofaktoren war CRP der stärkste Prädiktor für künftige Herzinfarkte (Abb. 1). Darüber hinaus wird die Risikovorhersage verbessert, wenn sowohl hs-CRP als auch das Verhältnis Gesamtcholesterin (TC) zu HDL-Cholesterin (HDL-C) als Prädiktoren einbezogen werden.

Diese Studie zeigte, dass ein CRP in der höchsten Quartile das Risiko für einen zukünftigen Schlaganfall etwa zweifach (relatives Risiko [RR] = 1,9; 95 %-Koinzidenzintervall [CI] = 1,1–3,3), das Risiko für einen Herzinfarkt etwa dreifach (RR = 2,9; 95 % CI 1,8–4,6) und das Risiko für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit etwa vierfach (RR = 4,1; 95 % CI = 1,2–6,0) [5, 20] erhöht. Die relativen Risiken waren über einen langen Zeitraum ( $\geq 6$  Jahre) stabil und



**Abbildung 1** Relatives Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei klinisch gesunden Männern in der Physicians' Health Study in Abhängigkeit von den Ausgangswerten verschiedener biochemischer Marker. Dargestellt sind die relativen Risiken mit 95 %-Koinzidenzintervallen für jeden Biomarker in der höchsten Quartile im Vergleich zur niedrigsten Quartile. Tissue-type-Plasminogen-Aktivator-Antigen: tPA antigen; hochsensitives C-reaktives Protein: hs-CRP; Verhältnis von Gesamtcholesterin zu LDL-Cholesterin: TC/HDL-C; nach Ridker *et al.* Ann Intern Med 1999;130:933–7.

von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig. In der MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort-Studie wurde der Stellenwert des CRP als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bestätigt [7]. Es konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg des logarithmisch transformierten Wertes für CRP um eine Standardabweichung mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos um 50 % assoziiert ist und dass Personen mit einem CRP in der höchsten Quartile ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für künftige Koronarereignisse hatten. Die Helsinki Heart Study bestätigte diese Ergebnisse zusätzlich und zeigte, dass Studienteilnehmer mit einem CRP in der höchsten Quartile ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für künftige Herzinfarkte oder Herztod hatten (RR = 3,56; 95 % CI = 1,93–6,57) [9]. Zwei kürzlich veröffentlichte Studien aus Großbritannien bestätigten ebenfalls, dass CRP mögliche Koronarereignisse vorhersagen kann, so dass alle prospektiven Studien konsistent sind [10, 11].

Wenngleich in den meisten Studien nur Männer untersucht wurden, so wurde doch die Assoziation zwischen CRP und kardiovaskulärer Morbidität auch bei Frauen bestätigt. Daten aus der Women's Health Study (WHS) zeigen, dass CRP ein starker Prädiktor für künftige kardiovaskuläre Ereignisse auch bei Frauen ist (RR = 4,4; 95 % CI = 2,2–8,9) [8]. Im direkten Vergleich verschiedener neuer Risikofaktoren mit dem herkömmlichen Lipidscreening stellte sich CRP als der stärkste einzelne Prädiktor für künftige vaskuläre Ereignisse heraus. CRP blieb auch dann ein starker Prädiktor des vaskulären Risikos, wenn nur Frauen mit sehr niedrigerem Risiko (kein Diabetes, keine Hypertonie, keine Hyperlipidämie, Nichtraucherinnen und Fehlen einer

familiären Belastung) untersucht wurden. Mehr noch, bei Frauen mit einem LDL-Cholesterin von weniger als 130 mg/dl, einer Konzentration die aufgrund der Richtlinien des National Cholesterin Education Program als wünschenswert angesehen wird, stieg das adjustierte relative Risiko um etwa 39 % mit jeder Quintile des CRP. Bemerkenswert ist, dass das mittlere LDL-Cholesterin in dieser Untergruppe von Frauen nur 104 mg/dl betrug. CRP ist damit auch ein geeigneter Parameter zur Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, die unentdeckt blieben, wenn man sich nur auf das traditionelle Lipid-screening verließ.

### **Die Bedeutung des CRP und des Lipidscreenings für künftige koronare Ereignisse**

Daten aus der Physicians' Health Study (PHS) und der Women's Health Study (WHS) zeigen, dass die Kombination des hs-CRP und des Lipidscreenings einen größeren prädiktiven Wert besitzt als die Betrachtung jedes dieser Risikofaktoren allein [8, 54]. Wurden die Studienteilnehmer sowohl aufgrund der Quintile des CRP als auch der Quintile des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin (TC:HDL-C ratio) stratifiziert, so war das relative Risiko für ein erstes koronares Ereignis bei Studienteilnehmern, bei denen sich sowohl hs-CRP als auch TC:HDL-C in der höchsten Quintile befanden, 8- bis 9-fach höher als bei solchen Studienteilnehmern, deren Werte in die niedrigste Quintile dieser Parameter fielen [55]. In allen diesen Analysen waren die Risikovorhersagemodelle, die das Verhältnis TC:HDL-C einschlossen, signifikant besser ( $p < 0,001$ ) als solche, die nur auf CRP basierten. Aus diesem Grund wurde ein Algorithmus für die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos vorgeschlagen, der sich sowohl des CRP-Wertes als auch des Verhältnisses TC:HDL-C bedient [55]. Dieser Algorithmus beruht auf den Ergebnissen der PHS und der WHS. Da sich die Ergebnisse bei Männern und Frauen nicht signifikant unterscheiden, wird die Benutzung des gleichen Algorithmus für beide Geschlechter vorgeschlagen. Im Unterschied zu vielen anderen Messanalysen in der klinischen Chemie sollten daher die Ergebnisse der CRP-Bestimmung in Kombination mit den Lipidwerten als Risikoschätzungen und nicht als aktuelle Konzentrationsmessungen an den Kliniker herausgegeben werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass, obgleich CRP ein Akutphase-Reaktant ist, seine Konzentration über längere Zeiträume stabil bleibt. Intraindividuell war die Konzentration des CRP über einen Zeitraum von 5 Jahren genauso stabil und reproduzierbar wie die traditionellen Lipidwerte [50]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass 90 % aller untersuchten Personen bei zwei unabhängigen Messungen von CRP entweder der gleichen oder der benachbarten Quintile des CRP zugeordnet wurden [41]. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden für

das Gesamtcholesterin erzielt. Selbstverständlich sollte in der klinischen Praxis eine Messung des CRP mit dem Ziel der kardiovaskulären Risikoprädiktion bei kurz zurückliegenden Infektionen oder Verletzungen nicht durchgeführt werden; nach etwa zwei Wochen kehrt die CRP-Konzentration meist auf den Ausgangswert zurück. Liegt der CRP-Wert über 15 mg/l, also etwa über der 99. Perzentile, so ist ein akuter oder chronischer Zustand wahrscheinlich. Im Gegensatz zum Gesamtcholesterin, bei dem der Mittelwert freier, unabhängiger Messungen für die Risikovorhersage benutzt wird, sollte bei CRP der niedrigste Wert zweier solcher Messungen verwendet werden, um die zugehörige Quintile für die kardiovaskuläre Risikovorhersage zu bestimmen.

### **Die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse bei gesunden Frauen**

Die meisten Untersuchungen zum CRP bei gesunden Probanden wurden ausschließlich oder überwiegend an Männern durchgeführt, so dass sich die Frage stellt, ob die CRP-Konzentration auch für das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen prädiktiv ist. Die ersten epidemiologischen Studien zu diesem Thema, wie die Cardiovascular Health Study und die Rural Health Study, schlossen ältere Frauen mit „subklinischen“ kardiovaskulären Erkrankungen ein. Sie zeigten, dass CRP kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen kann [6]. In der Women's Health Study war die höchste Quintile des CRP mit einem relativen Risiko für künftige Koronareignisse von 4,4 assoziiert [8]. Diese Beziehung blieb signifikant nach Adjustierung für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Neuere Daten aus der Texas Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (TexCAPS/AFCAPS), an der sowohl recht junge gesunde Männer als auch Frauen mit nur gering ausgeprägter Dyslipidämie teilnahmen, zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse häufiger bei hohen CRP-Konzentrationen auftraten, wobei das relative Risiko 1,6 betrug. Wenn auch dieses relative Risiko nicht sonderlich hoch ist, so ist doch bemerkenswert, dass CRP auch in einer vergleichsweise jungen, gesunden Population prädiktiv war [56]. Die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Frauen wird durch die Hormonersatztherapie erschwert. Aufgrund von Querschnittsuntersuchungen scheint die Hormonersatztherapie das kardiovaskuläre Risiko zu vermindern. Andererseits ergab sich in der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), einer sekundären Präventionsstudie bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit, ein Trend zu mehr Ereignissen unter Hormonersatztherapie im ersten Jahr der Beobachtungsphase [57]. Eine neuere Studie bei Frauen mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit zeigte, dass die Hormonersatztherapie den Verlauf der Erkrankung in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren sowohl im Angiogramm als auch im Hinblick auf kardiale Ereignisse nicht beeinflusste, unabhängig davon,

ob nur Östrogene oder eine Kombination aus Östrogenen und Gestagenen gegeben wurde [58]. Aufgrund dieser Daten ist die Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit keine Indikation für die Hormonersatztherapie. Im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Studien, in denen CRP nicht gemessen wurde, wurde CRP bei den Frauen in der Cardiovascular Health Study untersucht, die mit Hormonen behandelt wurden. Frauen, die Östrogene nahmen, hatten im Durchschnitt um 59 % höhere CRP-Konzentrationen als andere Studienteilnehmer [59]. Daten aus der WHS zeigen, dass gesunde Frauen unter Hormonersatztherapie eine etwa doppelt so hohe CRP-Konzentration haben wie Frauen ohne Hormonersatztherapie oder altersgepaarte Männer [31].

### CRP bei anderen Formen der Arteriosklerose

Aufgrund der Beziehung zwischen CRP und kardiovaskulären Erkrankungen liegt es nahe zu untersuchen, ob ein erhöhtes CRP auch das Risiko für andere Gefäßerkrankungen erhöht. In der Physicians' Health Study hatten Männer, die später eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) entwickelten, geringfügig aber statistisch signifikant höhere CRP-Werte (1,34 vs. 0,99 mg/l bei Kontrollpersonen). Männer, bei denen die periphere Verschlusskrankheit chirurgisch behandelt wurde, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, der höchsten Quartile für CRP anzugehören (relatives Risiko 4,1) [20]. Eine Studie, in der speziell Patienten mit PAVK untersucht wurden, zeigte, dass bei diesen Patienten IL-6, nicht aber das CRP erhöht war; in dieser Untersuchung war der Stichprobenumfang allerdings gering und ein signifikanter Anstieg des CRP könnte aufgrund der geringen power verfehlt worden sein [60]. Im Gegensatz dazu konnte in einer viel größeren Studie eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der PAVK und der CRP-Konzentration nachgewiesen werden. In derselben Untersuchung waren auch zerebrovaskuläre Erkrankungen mit einem höheren CRP assoziiert [61]. Dieser Befund wird durch die PHS gestützt, in der die höchsten CRP-Konzentrationen das Risiko für Schlaganfall verdoppelten [5]. Die Assoziation zwischen CRP und zerebrovaskulären Erkrankungen scheint auch für Frauen zu gelten, obgleich die besagten Beziehungen hier noch nicht explizit untersucht wurden [8]. CRP scheint aber kein Risikofaktor für venöse Thrombosen zu sein, in deren Pathogenese die Atherosklerose nur eine untergeordnete Rolle spielt [5].

### CRP in der individuellen Risikoabschätzung

Aus den bislang vorliegenden Daten können bereits sinnvolle Informationen für die individuelle Risikovorhersage abgeleitet werden. Bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit kann CRP dazu

herangezogen werden, das sowohl kurzfristige als auch langfristige Risiko neuerlicher Ereignisse vorherzusagen. Ein stärkerer Anstieg des CRP bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist vermutlich ein Hinweis auf einen größeren Infarkt. Ein weiterer Anstieg des CRP bei Patienten, die eine PCTA oder eine Bypassoperation hinter sich haben, weist auf eine schlechte Prognose hin. Dies gilt wohl auch für Patienten mit instabiler Angina pectoris; ein Anstieg des CRP während des Krankenhausaufenthaltes ist prognostisch nachteilig. Troponin T oder I und CRP können dazu herangezogen werden, Patienten mit instabiler Angina pectoris aufgrund ihres Risikos zu stratifizieren. Auch ein erhöhtes CRP bei Entlassung aus der stationären Behandlung könnte mit einem erhöhten Risiko für neuerliche kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der nächsten drei Jahre assoziiert sein. Auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris könnte ein erhöhtes CRP ein hohes kardiales Risiko anzeigen, wobei die Daten hierzu bisher allerdings weniger eindeutig sind.

Männer ohne klinisch relevante koronare Herzkrankheit, deren CRP in der höchsten Quartile oder Quintile liegt, haben ein signifikant erhöhtes zusätzliches Risiko. Bei Frauen ohne koronare Herzkrankheit scheint die Hormonersatztherapie das CRP und damit vielleicht sogar das koronare Risiko zu erhöhen. Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren interagieren überadditiv mit dem CRP. Ein erhöhtes Gesamtcholesterin oder ein erhöhtes Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin ist dann mit einer schlechten Prognose assoziiert, wenn gleichzeitig das CRP erhöht ist; Individuen mit den höchsten Werten beider Risikofaktoren haben ein relatives Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse von fast 9 [62]. Kürzlich wurde ein Algorithmus für die Risikovorhersage vorgeschlagen, in dem das Verhältnis Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin und CRP kombiniert werden [63]. CRP ist sehr wahrscheinlich ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Bei Patienten mit anderen Risikofaktoren könnte es deshalb sinnvoll sein, neben der Familienanamnese und Fragen zum persönlichen Lebensstil das CRP in das Screening mit aufzunehmen. Gerade bei Patienten mit hohem Risiko, wie etwa bei Rauchern oder Übergewichtigen, könnte die Kenntnis eines hohen CRP-Wertes die Dringlichkeit einer tief greifenden Veränderung des Lebensstils unterstreichen.

### Pathophysiologie

Zum Mechanismus, der der Assoziation zwischen CRP und erhöhtem kardiovaskulären Risiko zugrunde liegt, gibt es zahlreiche Überlegungen. Eine der Hypothesen ist, dass CRP einen Indikator einer systemischen Inflammation darstellt, die ja ihrerseits mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, z. B. bei Infektionen mit Cytomegalieviren, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori oder bei der rheumatoiden Arthritis. Es gibt



allerdings zahlreiche Studien, die zeigen, dass die Marker für diese zum Teil infektiösen Zustände nicht sehr gut mit den CRP-Konzentrationen korrelieren [5, 6, 8, 10, 14, 18, 20, 31, 41, 47–63]. Alternativ wird diskutiert, dass CRP selbst eine aktive Rolle in der Atherogenese spielt, z. B. über eine proinflammatorische Wirkung, die Opsonierung [64] oder die Destabilisierung von Plaques [65]. Ein drittes Konzept sieht CRP als Indikator einer Entzündung in der Gefäßwand selbst. Eine solche Annahme wird gestützt durch den Befund einer endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit erhöhtem CRP [66] und die vielen entzündlichen Elemente, die sich in instabilen koronaren Plaques befinden. Auch neuere Arbeiten unterstützen die Annahme, dass CRP einen Marker für eine Entzündung der Gefäßwand darstellt. CRP induziert die Ausprägung von ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin und erhöht die lokale Einwanderung von Monozyten und Lymphozyten [67]. Weitere Forschungen sind aber noch notwendig, um den exakten Zusammenhang zwischen CRP und kardiovaskulären Erkrankungen zu verstehen.

## Interventionen bei Patienten mit erhöhter CRP-Konzentrationen

Es stellt sich die Frage, ob das Risiko, welches mit erhöhtem CRP assoziiert ist, modifiziert werden kann. Bislang untersucht sind die Effekte von Medikamenten, die ohnehin in der Behandlung oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden und gleichzeitig antiinflammatorische Effekte haben, wie z. B. Aspirin und HMG-CoA-Reduktasehemmer. Andere Interventionen wie z. B. Modifikationen der Diät, Gewichtsabnahme und Steigerung der körperlichen Aktivität verdienen hier aber ebenso Beachtung. Für einige Maßnahmen konnte gezeigt werden, dass sie nicht nur den CRP-Wert beeinflussen, sondern auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei **Aspirin** ist seit langem bekannt, dass es das kardiovaskuläre Risiko aufgrund seiner Effekte auf die Thrombozytenaggregation vermindert. So ergab die Physicians' Health Study, dass bei klinisch gesunden Männern mit erhöhtem CRP ( $>2,1$  mg/l) die Einnahme von Aspirin (325 mg jeden zweiten Tag) das Risiko für einen künftigen Herzinfarkt um fast 60 % reduziert [5]. Im Gegensatz dazu war die Einnahme von Aspirin mit einer viel geringeren, wenngleich noch statistisch signifikanten Verminderung des Infarkttrisikos um 14 % assoziiert, wenn die Probanden einen niedrigen CRP-Wert hatten ( $<0,55$  mg/l). Wenngleich die Risikoreduktion damit von der Konzentration des CRP abhängt, so ist es doch wichtig festzuhalten, dass alle Studienteilnehmer von der Einnahme von Aspirin profitierten. Eine randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie an Patienten mit stabiler Angina pectoris und normaler linksventrikulärer Funktion ergab, dass die Einnahme von 300 mg Aspirin täglich über einen Zeitraum von drei Wochen das CRP um 29 % senkte [68]. Die Dosierungen, die in

den beiden vorgenannten Studien verwendet wurden, sind deutlich höher als diejenigen, die zurzeit in der Prävention des Myokardinfarkts empfohlen werden (80 mg pro Tag). Es ist durchaus möglich, dass diese niedrigeren Dosen ebenfalls das CRP absenken und dadurch das kardiovaskuläre Risiko vermindern; allerdings wurde diese Frage bisher nicht untersucht. Es scheint deshalb angebracht zu untersuchen, ob Patienten mit hohen CRP-Konzentrationen tatsächlich den besten klinischen Nutzen aus einer Aspirin-Therapie beziehen und damit geeignete Kandidaten für eine präventive Medikation darstellen. Jedenfalls legen die Beobachtungen nahe, dass Aspirin nicht nur als Hemmstoff der Plättchenaggregation, sondern auch als antiinflammatorisches Agens wirkt.

**HMG-CoA-Reduktasehemmer** vermindern das Risiko für Herzinfarkte bei Patienten mit erhöhten Lipidkonzentrationen [69]. Darüber hinaus zeigen mehrere klinische Studien, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer die Mortalität und Morbidität von Patienten auch mit normalen Lipidkonzentrationen vermindern. Die Long-Term-Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) -Studie ergab eine 24%ige Verminderung der kardiovaskulären Mortalität unter Therapie mit Pravastatin, sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit normalem bis moderat erhöhtem Gesamtcholesterin [70]. In dieser Studie wurden die CRP-Konzentrationen nicht gemessen. In der Cholesterol and Recurrent Events (CARE)-Studie wurde der Effekt von CRP auf die durch Pravastatin vermittelte Verminderung kardiovaskulärer Endpunkte untersucht. Bemerkenswerterweise senkte Pravastatin das Risiko für koronare Ereignisse um mehr als 50 % bei Studienteilnehmern mit einem CRP über 9,9 mg/l gegenüber einer Reduzierung um nur etwa 25 % bei Studienteilnehmern mit einem CRP von weniger als 9,9 mg/l. Während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren stieg in der Placebogruppe der Median des CRP geringfügig an, während er bei den mit Pravastatin behandelten Patienten um 17 % abfiel. Die Ausgangswerte für Lipide und Lipoproteine waren in beiden Gruppen identisch und die Veränderungen des CRP korrelierten weder mit den Lipidwerten bei Studienbeginn noch mit deren Veränderung; die Absenkung des kardiovaskulären Risikos unter Pravastatin ist daher vielleicht nicht lediglich auf die Absenkung des LDL-Cholesterins, sondern auf einen davon unabhängigen antiinflammatorischen Effekt zurückzuführen [71].

Einige kleinere Studien analysierten den Effekt anderer HMG-CoA-Reduktasehemmer auf CRP und fanden heraus, dass diese ähnlich effizient sind wie Pravastatin. Die AFCAPS/TexCAPS-Studie zeigte, dass bei gesunden Männern und Frauen mit niedrigem HDL-Cholesterin durch die Gabe von Lovastatin das Risiko für Herzinfarkt und andere Koronarereignisse über einen Zeitraum von 5 Jahren deutlich reduziert war [72]. Lovastatin senkte das CRP um 15 % [56]. Auch wenn dies noch nicht bewiesen ist, ist es möglich, dass die Verringerung klinischer Ereignisse in einem Zusammenhang mit der Reduzierung des CRP steht. In einer kleinen

Crossover-Studie, in der wiederum das Ausmaß der CRP-Senkung nicht mit dem Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung korreliert war, senkten Simvastatin und Atorvastatin CRP genauso effektiv wie Pravastatin [73]. Auch Cerivastatin senkte CRP um 25 %, wobei die Veränderung des CRP nicht dosisabhängig war und bereits nach 8 Wochen Behandlung beobachtet wurde [74]. Die experimentellen Untersuchungen stützen die Annahme, dass Statine lipidunabhängige Effekte haben. Tatsächlich findet man im Tierexperiment unter Behandlung mit Statinen weniger inflammatorische Zellen in koronaren Läsionen, was auf eine Stabilisierung atherosklerotischer Plaques hinweist [75]. Nachdem verschiedene Statine diesen antiinflammatorischen Effekt aufweisen, handelt es sich hierbei am ehesten um einen Klasseneffekt.

### Die Bestimmung des hs-CRP im klinischen Labor

Herkömmlicherweise sind Methoden zur Bestimmung des CRP darauf ausgelegt, Konzentrationen zwischen 3 (ca. 90. Perzentile der Normalbevölkerung) und gut 200 mg/l zu erfassen. Diese Methoden eignen sich sehr gut zur Diagnose einer akuten Infektion bzw. Entzündung, sie sind aber nicht sensitiv genug zur Abschätzung des künftigen Koronarrisikos. Aus diesem Grund wurden Methoden mit hoher Sensitivität entwickelt [76–79]: Wenigstens 11 Methoden zur sensitiven Bestimmung des CRP wurden inzwischen entwickelt, von denen einige in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) bereits für den Einsatz im klinischen Labor zugelassen sind. Konzentrationen bis hinab zu 0,15 mg/l (<2,5. Perzentile der Normalbevölkerung) können mit einigen dieser Methoden zuverlässig bestimmt werden. Manche Methoden decken den Bereich der niedrigen und hohen Konzentrationen nicht gleichzeitig ab, so dass in manchen Laboratorien sowohl konventionelle als auch hoch sensitive Bestimmungsmethoden nebeneinander eingesetzt werden. Deshalb muss der Kliniker bei der Anforderung spezifizieren, ob er die Bestimmung des hs-CRP mit der Fragestellung des kardiovaskulären Risikos wünscht. Weil das CRP des einzelnen Patienten auf dem Hintergrund von Grenzwerten, die aus epidemiologischen Studien abgeleitet werden, interpretiert wird, ist die sensitive Bestimmung des CRP zu standardisieren. Mangelhafte Übereinstimmung zwischen einzelnen Methoden kann zur Fehlklassifikation und Fehlbehandlung von Patienten führen. In einem kürzlich durchgeführten Vergleich an 9 unterschiedlichen Methoden zur sensitiven Messung des CRP stimmten nur 5 dieser Methoden im Hinblick auf die Klassifizierung der Probanden in bestimmte Risikokategorien gut überein [80]. Um eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse zu erzielen, haben inzwischen die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) die Initiative zur weltweiten Standardisierung der kommerziellen Methoden zur Bestimmung des hs-CRP ergriffen.

### Schlussfolgerungen

CRP eignet sich als Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse. CRP korreliert mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, stabiler Angina pectoris und bei Individuen, bei denen eine klinisch relevante koronare Herzkrankheit noch nicht vorliegt. Die derzeitigen Empfehlungen zur primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beruhen auf gut etablierten Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen. Bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit liegt jedoch keiner dieser Risikofaktoren vor. Die chronische Entzündung scheint ein wichtiger Kofaktor bei der Entstehung der Atherosklerose zu sein. Mit der Messung des CRP könnten Patienten mit instabilen Koronarläsionen identifiziert werden, die bei Betrachtung traditioneller kardiovaskulärer Risikoindikatoren unerkannt bleiben würden.

Die Messung des CRP eignet sich, unabhängig vom Troponin, zur Abschätzung der kurzfristigen und langfristigen Prognose. Analog zum Lipidscreening könnte sich das CRP auch als Risikoindikator für kardiovaskuläre Erkrankungen etablieren. In Populationen, in denen die koronare Herzkrankheit eine hohe Prävalenz hat, aber nur die Hälfte der Fälle durch Dyslipidämien erklärt werden kann, könnte sich CRP als wichtiger Indikator für die Identifizierung von Personen mit ausgesprochen hohem Risiko erweisen.

Inzwischen sind kommerzielle Methoden zur sensitiven Bestimmung des CRP verfügbar. Diese Methoden sind zu standardisieren. Insbesondere bei jüngeren Personen, bei denen eine Veränderung der Lebensgewohnheiten noch aussichtsreich erscheint, könnte sich CRP in der Kombination mit dem Lipidscreening als sinnvoller Parameter erweisen. CRP könnte auch zu einem wichtigen Surrogatparameter für die Bewertung kardiovaskulärer Interventionen werden. Bislang konnte nur für Aspirin und HMG-CoA-Reduktasehemmer gezeigt werden, dass sie das durch CRP bewirkte kardiovaskuläre Risiko senken. Andere Medikamente, die direkt die entzündlichen Vorgänge in der Gefäßwand beeinflussen, sind in der Entwicklung. Die Erforschung der Rolle des CRP in der Atherogenese wird wesentlich zu unserem Verständnis von der Pathophysiologie dieser Erkrankung sowie der antiinflammatorischen Effekte von Pharmaka beitragen.

### Literatur

1. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76: 69C–77C.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
3. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148–50.

4. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537–47.
5. 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.
6. 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.
7. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237–42.
8. 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.
9. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Manttari M. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252–7.
10. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199–204.
11. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584–90.
12. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events – exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336:1014–6.
13. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–24.
14. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855–60.
15. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, Hoek FJ, Sanders GT. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42:240–5.
16. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino OO. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958–63.
17. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–5.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–6.
19. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–3.
20. 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.
21. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–7.
22. Whitehead AS, Bruns GAP, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary RNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science* 1983;221:69–71.
23. Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu T-Y. Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem* 1970;254:489–502.
24. Haverkate F. Low-grade acute-phase reactions in arteriosclerosis and the consequences for haemostatic risk factors. *Fibrinolysis* 1992;6:17–18.
25. Volansakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:235–49.
26. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351–7.
27. Pepys M. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653–6.
28. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43:52–8.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
30. Tracy R, Bovill EG, Macy EM, et al. Presented at the American Heart Association Scientific Conference on Atherosclerosis, Thrombosis, and Cell Proliferation; February 23–26, 1994; Orlando, Fla.
31. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713–6.
32. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999;100:707–12.
33. Robey FA, Ohura K, Fataki S, et al. Proteolysis of human C-reactive protein produces peptides with potent immunomodulating activity. *J Biol Chem* 1987;262:7053–57.
34. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Anti-inflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1(IL-1) receptor antagonist over IL-1+ synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1993;178:1629–36.
35. Heuertz RM, Piquette CA, Webster RO. Rabbits with elevated serum C-reactive protein exhibit diminished neutrophil infiltration and vascular permeability in C5a-induced alveolitis. *Am J Pathol* 1993;142:319–28.
36. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system, I: consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974;112:2135–45.
37. Volanakis JE, Narkates AJ. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers and complement. *J Immunol* 1981;126:1820–5.
38. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink G, et al. C-reactive protein co-localizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97–103.
39. 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.
40. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of Diurnal variation of C-reactive protein levels in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426–30.

41. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47:444.
42. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358–62.
43. Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696–703.
44. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266–72.
45. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccaro A, Aubry P, Nicaise P, Brochet E, Juliard JM, Himbert D, Assayag P. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845–50.
46. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of TnT and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715–9.
47. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and TnT in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
48. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
49. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox R, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a potent predictor of long-term mortality in 3 225 patients with acute coronary syndromes; results from OPUS-TIMI 16. *Circulation* 2000;102:II–499.
50. 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.
51. Thompson SB, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina. *N Engl J Med* 1995;332:635–41.
52. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, Crea F, Maseri A. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512–21.
53. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*. 1999;84:459–61.
54. 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.
55. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001;47:28–30.
56. Ridker PM, Rifai N, Miles JS, et al. Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-Reactive Protein levels in AFCAPS/TextCAPS. *Circulation* 2000;102:II–833.
57. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
58. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9.
59. Cushman M, Meilahn EN, Psaty BM, Kuller LH, Dobs AS, Tracy RP. Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:893–9.
60. Fiotti N, Giansante C, Ponte E, Delbello C, Calabrese S, Zacchi T, Dobrina A, Guarnieri G. Atherosclerosis and inflammation: patterns of cytokine regulation in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 1999;145:51–60.
61. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995;73:374–9.
62. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:3–9.
63. Yu H, Rifai N. C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clin Biochem* 2000;33:601–10.
64. Tracy R. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both? *Circulation* 1998;97:2000–2.
65. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96–102.
66. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000–6.
67. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–68.
68. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793–8.
69. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
70. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and abroad range on initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
71. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
72. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kryuer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–22.
73. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Devaraj S. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors therapy on high sensitivity C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933–5.

- 74.** Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in c-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191–3.
- 75.** Shiomi M, Ito T, Tsukada T, Yata T, Watanabe Y, Tsujita Y, Fukami M, Fukushige J, Hosokawa T, Tamura A. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques: effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1938–44.
- 76.** Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745–53.
- 77.** Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, Pepys MB. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998;44:1358–61.
- 78.** Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136–41.
- 79.** Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46:461–8.
- 80.** Roberts WL, Moulton L, Law T, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001;47:418–25.