

Nicht nur Lipide und Blutdruck senken

Neue anti-inflammatorische Therapien für die Behandlung der Atherosklerose

Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung, welche zur Entwicklung von Plaques und Progression von Stenosen der Herzkranz-Arterien führt. Eine Inflammation ist in jedem Stadium, von Beginn bis zur Ruptur der Plaque beteiligt. Traditionelle Entzündungsmodelle zur Entwicklung der Atherosklerose beginnen mit einer Endothelzell dysfunktion innerhalb der Gefässwand, was zu einer Hochregulierung von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen, gefolgt von einer Infiltration von Cholesterin und anschliessender Diapedese von Monozyten über die arterielle Intima mit anschliessender Entwicklung von inflammatorischen Schaumzellen und schliesslich zur Bildung atherosklerotischer Plaques führt (1–3).

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire qui conduit au développement de plaques et à la progression de sténoses des artères coronaires. Une inflammation est impliquée à chaque étape, du début jusqu'à la rupture de la plaque. Les modèles classiques du développement de l'athérosclérose commencent par un dysfonctionnement des cellules endothéliales à l'intérieur de la paroi du vaisseau, ce qui entraîne la régulation positive de molécules d'adhésion leucocytaire, suivie par une infiltration de cholestérol et une diapédèse ultérieure de monocytes via l'intima artérielle avec le développement ultérieur de cellules spumeuses inflammatoires et, finalement, à la formation de plaques d'athérosclérose (1–3).

Statine senken nicht nur LDL-Cholesterin, sie senken auch die Synthese von CRP in den Hepatozyten und damit die Plasmakonzentration von CRP. CRP ist ein wichtiger Marker für Inflammation. In der PROVE-IT Studie (4) wurde erstmals gezeigt, dass ACS-Patienten mit LDL-C ≤ 70 mg/dl und CRP >2.0 mg/L ein gleiches klinisches Outcome hatten wie Patienten mit LDL ≥ 70 mg/dl und CRP ≤ 2.0 mg/l, was die Bedeutung der Inflammation unterstreicht. Die JUPITER-Studie (5) hatte zum Ziel, die Wirkung von 20mg Rosuvastatin bei Patienten mit relativ niedrigem LDL-Cholesterin, aber trotzdem erhöhtem Risiko wegen einer Inflammation, die sich durch erhöhtes CRP (≥ 2 mg) manifestierte, zu zeigen. Rosuvastatin ergab eine relative Risikosenkung im primären Endpunkt von 44%. Das Time Magazine erwähnte denn auch unter den 10 Top Medical Breakthroughs im Jahr 2008 «Inflammation and Cholesterol Knowledge in Heart Disease» an zweiter Stelle. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 (6) ergab, dass mehrere verschiedene proinflammatorische Zytokine jeweils unabhängig von konventionellen Risikofaktoren mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) verbunden sind. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese der Bedeutung der Entzündung in der Gefässwand. Damit knüpfen die Daten an die Aussage von Rudolf Virchow aus dem Jahre 1856 „Atherosklerose ist eine modifizierte Form einer durch Lipide induzierten chronischen Inflammation» an.



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Die Inflammation trägt per se zur Atherogenese und zu akuten Koronarsyndromen bei. Anti-inflammatorische Medikamente haben daher das Potential, Atherosklerose-bedingte kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

Obschon mit den Statinen sehr effektive Medikamente zur Senkung von LDL-Cholesterin und einer proportionalen Senkung des kardiovaskulären Risikos entwickelt wurden (7), bleibt trotz intensiver Senkung des LDL-Cholesterins ein erhebliches Restrisiko übrig, welches Anlass zur Entwicklung weiterer Therapien gibt. Dabei stellen die anti-inflammatorischen Strategien eine potentiell wichtige Option dar.

In letzter Zeit wurden mehrere inflammatorische Signalwege abgeklärt. Dabei wurde die Rolle der Zytokine, einschliesslich Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 und Tumornekrosefaktor α (TNF- α), die die Atherosklerose fördern, zunehmend klarer. Zudem wurde die Bedeutung von Immunzellen, insbesondere T-Helfer und Regulatorischen T-Zellen bei der Entwicklung des Atheroms erkannt. Die aktuellen Kenntnisse heben auch die Rolle der angeborenen, adaptiven und humoralen Immunität in der Atherogenese hervor. Diese verschiedenen Inflammationssignalwege können auch als Ziele für künftige Therapien dienen.

Verschiedene Studien mit anti-inflammatorischen Agentien sind durchgeführt worden (8) oder sind noch im Gange. Dabei kamen P-Selektin- und Leukotrien-Inhibitoren, Serpine und Colchicin, Methotrexat, TNF- α und weitere zur Anwendung. Im Folgenden sollen einige dieser Resultate vorgestellt werden.

Interleukin-1

Die Interleukin-1-Familie setzt sich aus IL-1 α und IL-1 β zusammen, zwei inflammatorische Zytokine, die auf Endothelzellen und vaskuläre glatte Muskelzellen wirken. Der IL-1-Rezeptor Type II und der IL-Rezeptorantagonist (IL-1RA) sind kompetitive Inhibitoren, die IL-1 α und IL-1 β entgegenwirken. IL-1 α wirkt lokal, während IL-1 β systemisch wirkt (9). IL-1 β spielt eine wichtige Rolle bei der Hochregulierung von Leukozytenadhäsionsmolekülen, der Proliferation von glatten Muskelzellen und anderer Zytokine, die in die Entwicklung der Atherosklerose involviert sind (9). Die Inhibition der Wirkung von IL-1 β vermindert das Plaque-Wachstum in Tiermodellen.

Klinisch ging die Gabe von Anakinra (in der Schweiz nicht zugelassen), einer nicht glykierten Form von rekombinantem IL-1RA, welche die Wirkung von IL-1 β hemmt, bei Patienten mit rheu-

matoider Arthritis aber ohne KHK, mit verbessertem koronarem Blutfluss, normalisierter Endothelfunktion und reduzierten Werten inflammatorischer Biomarker im Vergleich zu Placebo einher (10). In der grösseren MRC-ILA-HEART Study reduzierte Anakinra bei Patienten nach ACS nach 14-täglicher Therapie hs-CRP und IL-6. MACE nach 30 Tagen und nach 3 Monaten waren gleich, aber nach einjähriger Behandlung wurde ein signifikanter Überschuss an Ereignissen in der IL-1RA-Gruppe festgestellt (11). Dauer und Sicherheit der anti-IL-1-Therapie müssen daher in weiteren Studien noch festgelegt werden, folgern die Autoren. Canakinumab, ein monoklonaler humaner anti-IL-1 β -Antikörper, der IL- β neutralisiert, senkt die Inflammation signifikant, ohne grösseren Einfluss auf LDL- oder HDL-Cholesterin zu haben (12). Derzeit sind die Studien CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) und CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) im Gange, die einen fundamentalen Versuch zur Sicherung der Inflammationshypothese bei Atherothrombose darstellen (13). IL-6 stellt einen klassischen Entzündungsmarker dar und ist ein Vorläufer von CRP. Traditionell wird Interleukin-6 als Aktivator der Akute-Phase-Proteine und als Lymphozyten-stimulierender Faktor angesehen. Antikörper gegen IL-6 werden zwar zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, klinische Studien mit anti-IL-6 gegen Atherosklerose sind aber derzeit noch keine durchgeführt worden.

P-Selektin

Selektine spielen eine integrale Rolle als Mediatoren bei Zell-Zell-Interaktionen. Das Leukozyten-Rolling, ein initialer Schritt in der frühen Atherosklerose-Entwicklung, ist zum Teil durch Selektine vermittelt. P-Selektin findet sich in den „fatty streaks“ und in atherosklerotischen Plaques sowie vermehrt bei Patienten mit instabiler Angina gegenüber solchen mit stabiler Angina. Bislang wurden zwei klinische Studien mit dem anti-Selektin-Antikörper Inclacumab bei Patienten mit KHK durchgeführt. Der SELECT-Acute Coronary Syndrome (SELECT-ACS) Trial zeigte, dass Inclacumab den peri-PCI-Myokardschaden (durch Änderungen in Troponin und CK-MB wiedergegeben) nach NSTEMI signifikant reduziert (14). Resultate der Studie SELECT-coronary artery Bypass Surgery liegen noch keine vor.

Leukotriene

Leukotriene sind Eicosanoide aus dem Arachidonsäuremetabolismus, die eine herausragende Rolle bei inflammatorischen Krankheiten spielen. Die Inhibition von 5-Lipoxygenase vermindert die Plaque-Progression in Mausmodellen, die zu Atherosklerose neigen (15). 5-Lipoxygenase ist in den atherosklerotischen Plaques von Patienten mit KHK, die rupturanfällig sind, vermehrt exprimiert (16). Genetische Polymorphismen der 5-Lipoxygenase und deren aktivierendes Protein gehen mit einer beinahe zweifachen Zunahme des Risikos für Myokardinfarkt einher (17).

VIA 2291 ist ein 5-Lipoxygenaseinhibitor, welcher in verschiedenen Studien gegen Asthma eingesetzt wurde (18). Die Wirkung von VIA-2291 wurde neulich in einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 191 Patienten, die 3 Wochen nach ACS randomisiert wurden, untersucht (19). Die Patienten-Subgruppe, die während 24 Wochen verfolgt wurde, zeigte eine signifikante Senkung von hs-CRP im Vergleich zu Placebo. In der CT-Angiographie entwickelten signifikant weniger Patienten, die mit VIA-2291 behandelt wurden, neue Koronarplaques nach 24 Wochen (4.8% vs 27.8% unter Placebo).

Serpine

Serpine sind Serinprotease-Inhibitoren, die sowohl in primitiven Organismen wie Viren und Bakterien als auch in Säugetieren vorkommen, wo sie 2–10% aller Proteine ausmachen. In Säugetieren weisen sie antithrombotische und prothrombotische Effekte auf, in Viren haben sie anti-inflammatorische und anti-thrombotische Wirkungen, was sie zum idealen therapeutischen Ziel für kardiovaskuläre Krankheiten macht. Die Infusion des viralen Serpins, Serp-1, komplexiert und inhibiert Plasminogenaktivatoren vom Urokinase-Typ, Gewebplasminogen-Aktivator, Plasmin und Faktor Xa. Im Tiermodell resultierte die Infusion von Serpin-1 in einer reduzierten Neointimaproliferation und einer Inhibition der Monozyten/Makrophagen-Rekrutierung an durch Ballondilatation verletzten Stellen. Kürzlich führten Tardif und Kollegen (20) eine Phase-II-Studie mit dem vom Myxoma-Virus stammenden Serp-1 bei 48 Patienten mit ACS nach PCI durch. Der primäre Endpunkt einer Neointima-Hyperplasie im IVUS war zwar nach 6 Monaten

Take-Home Message

- ◆ Das aktuelle Paradigma für die Behandlung von Atherosklerose ist zentriert auf die Behandlung mit Statinen und die Erreichung bestimmter vom Gesamtrisiko abhängiger Zielwerte für LDL-Cholesterin
- ◆ Die LDL-Cholesterinsenkung lässt aber ein beträchtliches residuelles Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse übrig
- ◆ Atherosklerose gilt als inflammatorische Krankheit, und entzündungshemmende Therapien wurden bereits als zusätzliche Behandlungsoption zur lipidsenkenden Therapie vorgeschlagen
- ◆ Diese Therapien sollten sich auf die verschiedenen proinflammatorischen Wege konzentrieren, die offensichtlich im atherosklerotischen Prozess eine Rolle spielen
- ◆ Trotz der offensichtlichen Komplexität dieser Wege ist eine Anzahl von klinischen Studien im Gange, die als Ziel verschiedene bei der Atherosklerose wichtige Entzündungsmediatoren haben
- ◆ Es darf erwartet werden, dass bessere Kenntnis und Erfahrung mit gegen Entzündungen gerichteten zusätzlichen Therapien die Bekämpfung atherosklerotischer Vorgänge verbessern wird

Messages à retenir

- ◆ Le paradigme actuel pour le traitement de l'athérosclérose est centré autour du traitement par statines et de la réalisation de certaines valeurs cibles pour le cholestérol LDL dépendant du risque cardiovasculaire globale
- ◆ Cependant, la réduction du cholestérol LDL peut laisser un risque considérable d'événements cardiovasculaires
- ◆ L'athérosclérose est considérée comme une maladie inflammatoire, et de diverses thérapies inflammatoires ont été proposées comme une option de traitement supplémentaire au traitement hypolipidémiant
- ◆ Ces thérapies devraient se concentrer sur les différentes voies pro-inflammatoires qui semblent jouer un rôle dans le processus d'athérosclérose
- ◆ En dépit de l'apparente complexité de ces moyens, de nombreux essais cliniques sont en cours qui ont comme cible les plus importants médiateurs inflammatoires de l'athérosclérose.
- ◆ Il peut être prévu que l'amélioration des connaissances et l'expérience avec les thérapies anti-inflammatoires vont améliorer la lutte contre le processus de l'athérosclérose

in den Behandlungsgruppen nicht verschieden, Serp-1 reduzierte aber die Werte von Markern eines kardialen Schadens wie Troponin I und CK-MB und zeigte einen Trend zu klinischem Nutzen.

Colchicin

Colchicin ist ein Alkaloid aus den Samen der Herbstzeitlosen, das zur Vorbeugung und Behandlung von akuten Gichtanfällen verwendet wird. Es hat entzündungshemmende und schmerzstillende Eigenschaften und hemmt die Zellkernteilung. Neuere Daten zeigen, dass Colchicin verschiedene anti-inflammatorische Eigenschaften hat. Es inhibiert die vaskuläre Endothelproteinsynthese, die Zytokinproduktion und die Monozytenmigration (21). Colchicin ist indessen wegen der verschiedenen Nebenwirkungen auf dem Schweizer Markt nicht mehr verfügbar.

Methotrexat

Methotrexat verhindert die Synthese von Nukleotiden und dient in hohen Dosen als Chemotherapeutikum. Niedrig dosiert wird es oft verwendet zur Behandlung systemischer inflammatorischer Krankheiten wie vaskulärer Kollagenkrankheiten. Die inflammatorischen Signalwege in diesen systemischen Krankheiten, vor allem der rheumatoiden Arthritis, ähneln den für die Atherosklerose beschriebenen. Die Gabe von Methotrexat senkt zelluläre Antworten auf IL-1 und erhöht die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde berichtet, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis oder psoriatischer Arthritis, die niedrig dosiertes Methotrexat einnahmen, ein 21% niedrigeres Risiko für künftige kardiovas-

kuläre Ereignisse hatten (22).

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches in die Pathogenese chronisch systemischer inflammatorischer Zustände involviert ist. Die Behandlung mit anti-TNF- α ist Behandlungsstandard für eine Reihe von Krankheiten wie rheumatoide Arthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die Wirkung von gegen TNF- α gerichteten Therapien auf die Atherosklerose wurde vor allem bei Patienten mit systemischen inflammatorischen Krankheiten untersucht. Nach einem Jahr TNF- α Blockade bei Patienten mit inflammatorischen Arthropathien waren Surrogatmarker für KHK wie Aorta-Steifigkeit und Karotis Intima-Media-Dicke im Vergleich zu unbehandelten Patienten reduziert (23). Die Behandlung mit anti-TNF- α verbesserte auch die Endothelfunktion in Patienten mit rheumatoider Arthritis (24). Die Inhibition von TNF- α mit Etanercept verbesserte dagegen das Outcome bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht (25).

HDL-basierte Therapien

Tiefe HDL-Cholesterinwerte sind epidemiologisch ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Die medikamentöse Erhöhung von HDL verspricht deshalb eine Senkung des koronaren Risikos. Entsprechende Studien haben aber bislang keinen klinischen Nutzen gezeigt. Neben seiner Wirkung im sogenannten «reverse cholesterol transport», durch welchen Cholesterin aus peripheren Zellen in die Leber zurücktransportiert wird, weist HDL anti-inflammatorische Eigenschaften auf, die zum Teil auf seinen Gehalt an Paraoxonase zurückgehen. Intravenös appliziertes rekombinantes HDL

hat gegenüber Placebo eine Reduktion des Lipidgehaltes und der Grösse von Makrophagen zur Folge. Ebenso bewirkt es eine Reduktion von Zelladhäsionsmolekülen und inflammatorischen Markern in atherektomierten Plaques aus oberflächlichen Oberschenkelarterien (26). Grosse Studien mit Inhibitoren des Cholesterin-Transfer-Proteins (CETP) haben aber keinen signifikanten Nutzen in klinischen Outcomes ergeben, trotz einer zum Teil Verdoppelung der HDL-Cholesterinkonzentration (27,28). Interessanterweise ergab die CETP-Inhibition keine Senkung des CRP (28,29).

Immunzellen und ihre Bedeutung in der Atherosklerose

Verschiedene Komponenten des Immunsystems sind in die Atherogenese verwickelt. Dabei spielen T-Helferzellen, insbesondere TH1, eine umfassende Rolle. TH1-Klone von atherosklerotischen Plaques fördern die Atherosklerose durch Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interferon-gamma und TNF- α , und durch Aktivierung von Makrophagen. Die Rolle von TH2 ist weniger gesichert. Ein anti-atherogener Effekt durch die Freisetzung von IL-10 ist als Gegeneffekt zu TH1 denkbar (30). Die Rolle von B-Zellen in der Atherogenese ist noch unklar. B-Zellen sezernieren zwar humorale Antikörper gegen oxidiertes LDL, die pro-atherosklerotische Lipoproteine eliminieren können. Eine Bedeutung in der Entwicklung der Atherosklerose wurde ferner für dendritische Zellen vorgeschlagen (31). Der Nutzen von regulatorischen T-Zellen als Ziel für Atherosklerose ist in der Klinik noch wenig untersucht worden. Über eine Verminderung zirkulierender regulatorischer T-Zellen wurde bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen im Vergleich zu solchen

mit stabiler Angina und normalen Koronararterien berichtet (32). Zudem waren bei einem Follow-up während 15 Jahren in einer Studie mit 700 Patienten niedrigere Baseline-regulatorische T-Zellen mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt assoziiert (33).

Ausblick

Zwar gibt es trotz der vielen Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien über die Rolle der Inflammation und des Immunsystems in der Pathogenese der Atherosklerose noch keine etablierte anti-inflammatorische und immunmodulierende Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Es darf aber erwartet werden, dass die zunehmende Kenntnis und die Erfahrungen aus klinischen Studien mit gegen Entzündung gerichteten Therapien die Behandlung atherosklerotischer Krankheiten inskünftig bereichern werden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

riesen@medinfo-verlag.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Libby P et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
2. Wong BW et al. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2012; 28: 631-641
3. Navab M et al. The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 831-842
4. Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
5. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207
6. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578-89
7. Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
8. Duchatel V et al. Clinical value of drugs targeting inflammation for the management of coronary heart disease. *Can J Cardiol* 2012; 28: 678-686
9. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev.* 2009; 27: 519-550
10. Ikonomidis I et al. Inhibition of Interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117: 2662-2669
11. Morton AC et al. The effect of IL-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 377-384
12. Ridker PM et al. Effects on interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen. A phase IIb, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2739-48
13. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:174-90
14. Tardif JC et al. Effects of the p-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST segment elevation myocardial infarction: results of the select-acs trial. *JACC* 2013;61: 2048-2055
15. Choi J-H et al. Anti-atherogenic effect of BHB-TZD having inhibitor activities on cyclooxygenase and 5-lipoxygenase in hyperlipidemic mice. *Atherosclerosis* 2010;212: 146-152
16. Qiu H et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene a4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability. *Proc Acad Sci USA* 2006;103: 8161-8166
17. Helgadóttir A et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004; 36: 233-239
18. Lehnigk B et al. Effects of a 5-lipoxygenase inhibitor ABT-761, on exercise-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 in asthma patients. *Eur Respir J* 1998; 11: 617-623
19. Tardif J-C et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA 2291 (atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circ Cardiovas Imaging* 2010;3:290-307
20. Tardif J-C et al. A randomized controlled phase II trial of the viral Serp-1 in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 543-548
21. Perico N et al. Colchicine interferes with 1-selectin and leukocyte function-associated antigen-1 expression on human T lymphocytes and inhibits T cell activation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:594-601.
22. Micha R et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1362-1370
23. Maki-Petaja KM et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2012;126: 2473-2480
24. Hürlimann D et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-2187
25. Mann DL et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-1602
26. Shaw JA et al. Infusion of reconstituted high density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaques. *Circulation Res* 2008; 103:1084-1091
27. Barter PJ et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122
28. Schwartz GG et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-2099
29. Cannon JP et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *Circulation* 2010;123: 2406-2415
30. Pinderski LJ et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circulation Res.* 2002;90:1064-1071
31. Zerneke A. Dendritic cells in atherosclerosis. Evidence in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:763-770
32. Kofler S et al. Expression of circulatory dendritic cells and regulatory T-cells in patients with different subsets of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 542-549
33. Wigren M et al. Low levels of circulating CD4+ FOXP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2012;32: 2000-2004