

Spielen Statine eine Rolle als adjuvante Therapie bei Entzündung?

Do statins play a role as an adjuvant therapy in inflammation?

Peter Fraunberger^{1,*}, Barbara Siegele² und Autar K. Walli²

¹ Medizinisches Zentrallabor, Feldkirch, Österreich

² Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Zusammenfassung

Trotz der Fortschritte der Medizin stellen schwere Entzündungsreaktionen wie die Sepsis eine wesentliche Ursache für Mortalität und Morbidität auf Intensivstationen dar. Zur kausalen Therapie gehört neben der Beseitigung der auslösenden Ursache durch chirurgische Maßnahmen vor allem eine effektive Antibiose. Weiterhin werden supportive Maßnahmen wie Kreislaufunterstützung, Nierenersatztherapie, Therapie von Gerinnungsstörungen und metabolischer Entgleisung zur Therapie eingesetzt. Darüber hinaus wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von immunomodulatorischen Therapien untersucht. Hierzu gehören neutralisierende Antikörper gegen Endotoxin oder proinflammatorische Zytokine, Kortison, Immunglobuline und spezifische Gerinnungsinhibitoren. Neuere Studien weisen darauf hin, dass Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) antientzündliche Wirkung haben und eine andauernde Statintherapie mit verminderter Inzidenz bakterieller Infektionen assoziiert ist. Aus diesem Grund wurden Statine als neue adjuvante Therapie bei schweren Entzündungen und Sepsis vorgeschlagen. Im Gegensatz zu anderen antientzündlichen Therapien wäre hier auch ein prophylaktischer Einsatz bei Hochrisikopatienten, zum Beispiel vor elektiven chirurgischen Eingriffen, möglich. In der vorliegenden Arbeit sind die pathophysiologischen Grundlagen der Sepsis sowie die experimentelle Hintergründe und die ersten klinischen Daten zum Einsatz der Statine bei Sepsis zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Cholesterin; Entzündung; HMG-CoA-Reduktase; Statine.

*Korrespondenz: Prim. Univ. Doz. Dr. med. Peter Fraunberger, Medizinisches Zentrallabor Ges.m.b.H, Carinagasse 41, A-6800 Feldkirch, Österreich
Tel.: +43-5522-3480-26
Fax: +43-5522-3480-970
E-Mail: pfraunberger@mzl.at

Abstract

Despite recent advances in management of patients in intensive care units, sepsis and septic shock are the major causes of morbidity and mortality. Prompt and adequate antibiotic therapy accompanied by surgical removal of the infectious material are the first-line therapy of choice. In addition, various immunomodulatory treatments have been investigated during the past decades. However, despite promising results in studies with animal models, studies in humans with antibodies against lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor and interleukin-1 have not been successful. In addition, high doses of steroids, immunoglobulins or antibodies against LPS and cytokines did not reduce mortality, probably owing to timing and dosage of these drugs. Prophylactic administration of immunomodulatory drugs cannot be recommended due to severe adverse effects. However, owing to pleiotropic effects of statins this class of cholesterol lowering drugs has been suggested to be beneficial as adjuvant therapy for sepsis. The present review summarizes the pathophysiology of sepsis as well as experimental and clinical evidence for the use of statins in sepsis.

Keywords: cholesterol; HMG-CoA reductase; inflammation; statins.

Einführung

Systemische Entzündungen, die zu Kreislaufversagen mit nachfolgenden Organschäden führen, sind seit über 4000 Jahren bekannt. Bereits in alten ägyptischen Schriften wurde, in Unkenntnis der intestinalen bakteriellen Flora, eine im Darm enthaltene, zu Krankheit führende Substanz postuliert. Nach damaliger Vorstellung breitet sich diese „krank“-machende Substanz, genannt „ukhedu“ () vom Darm über die Gefäße bis zum Herz aus und führt zum Tode. Nach heutigem Kenntnisstand ist die Translokation von Toxinen durch die Darmwand in die Zirkulation tatsächlich ein wesentlicher Pathomechanismus, der schwere entzündliche Reaktionen nach Blutungen, Traumen oder großen Operationen erklärt [1]. Von Hippokrates wurde für dieses Krankheitsbild der Begriff Sepsis (σῆψις) entsprechend einem generellen biologischen Zusammenbruch eingeführt. Sepsis stand hier für Fäulnis und Gestank, wohingegen Pepsis die gesunde Verdauung oder Fermentie-

zung bezeichnete [2]. Aristoteles fügte wenige Jahre später die These hinzu, dass der Übergang von Pepsis zur Sepsis durch kleine, unsichtbare Wesen vermittelt wird, die bei der Entzündung entstehen [3]. Diese These wurde im Römischen Reich von Marcus Terentius Varro, einem Schreiber Julius Cäsars, um die Erkenntnis erweitert, dass diese unsichtbaren Wesen (*animalia minuta*) vor allem in feuchten Sümpfen wachsen [4].

Mit der Entdeckung von Bakterien und Pilzen und der Entwicklung neuer pathologischer Konzepte durch Robert Koch, Rudolf Virchow, Justus von Liebig und andere wurde im 19. Jahrhundert die Grundlage der modernen Bakteriologie gelegt. Die Vermeidung oder Abtötung von Keimen durch Waschen der Hände (Sammelweiß 1847), die Wunddesinfektion (Lister 1865), die Einführung der Kanalisation (Pettenkofer 1855) und das Kochen medizinischer Geräte zur Sterilisation (Pasteur 1876) stellen die wesentlichen Entwicklungen der Hygiene dieser Zeit dar. Nach der Entdeckung der Mikrobe als Ursache der Fäulnis und deren Übertragbarkeit durch die Luft führte Davaine (1872) den Begriff der Septikämie ein. Er beobachtete, dass die Übertragung von eitrigem Material oder Blut im Tierexperiment zu starker Entzündungsreaktion und zum Tod führt. Das führte zu der Erkenntnis, dass die Sepsis als Vergiftung des Organismus durch Toxine, Fermente und andere Produkte bakterieller Zersetzung angesehen werden muss. Allerdings wurde erst mit der Entdeckung von Lipopolysacchariden (LPS) [5] als immunologisch aktiven Bestandteil Gram-negativer Bakterien und der Identifizierung humoraler Faktoren wie der Zytokine, die als Antwort des Organismus auf einen solchen Reiz freigesetzt werden, die Komplexität des Immunsystems sichtbar. Daraus entwickelte sich auch die These, dass die Therapie der Sepsis nicht nur gegen Bakterien, sondern auch gegen körpereigene Toxine gerichtet sein muss.

Zunächst wurde die Sepsis als ein klinisches Krankheitsbild, bestehend aus Fieber, Leukozytose oder Leukopenie, Tachykardie, reduziertem systemischem Widerstand und einer schweren Infektion beschrieben. Später wurde für Patienten mit fehlendem Infektionsnachweis der Begriff Sepsis-Syndrom eingeführt. In einer Konsensus-Konferenz wurde die Sepsis definiert und in die Schweregrade SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock eingeteilt [6, 7]. Nach diesen Definitionen liegt die Prävalenz der Sepsis und schweren Sepsis in Deutschland bei ca. 23% und die Inzidenz bei ca. 1/1000 [8]. Trotz moderner Antibiotika-Therapie, neuer medikamentöser Maßnahmen und chirurgischer Techniken stellt dieser Erkrankung ein bis heute ungelöstes Problem dar. So liegt die Mortalität der Sepsis mit 25 bis 45% und des septischen Schocks mit bis zu 60% in der gleichen Größenordnung wie zu Beginn des Jahrhunderts [9]. Ursachen dafür sind unter anderem:

1. häufigere und längere Krankenhausaufenthalte,
2. zunehmender Einsatz von Immunsuppressiva, zum Beispiel nach Organtransplantationen oder im Rahmen der Tumorthherapie und
3. der verstärkte Einsatz von neuen Operationstechniken.

Pathomechanismen der Entzündung und Sepsis

Lipopolysaccharide (LPS, Endotoxine) stellen die biologisch aktiven Komponenten Gram-negativer Bakterien dar, die nach Bindung an spezifische zelluläre Rezeptoren, vor allem an Monozyten und Makrophagen, die Entzündungskaskade aktivieren und zur Sepsis führen können. Neben Endotoxinen können auch die strukturverwandten Lipoteichonsäuren (LTA) als aktiver Bestandteil von Membranen Gram-positiver Bakterien an der Entstehung und Progression der Sepsis beteiligt sein. LTA kann unspezifisch an Membranphospholipide oder, wie LPS, spezifisch an CD14 oder Toll-like-Rezeptoren binden. In vitro Experimente zeigen zwar eine 1000-fach geringere Toxizität von LTA im Vergleich zu LPS, über seine Komplement-, Gerinnungs- und Makrophagen-aktivierenden Eigenschaften kann LTA jedoch ebenfalls zur Verstärkung der Entzündungsreaktion beitragen [10].

Im Tierexperiment führt die Infusion von LPS und LTA zum septischen Schock und zum Multiorganversagen. Die postmortale Untersuchung nach Endotoxingabe zeigt die Sepsis-typischen pathologischen Veränderungen wie Mikrothrombosen und interstitielle Leukozytenansammlung in vielen Organen [11, 12]. Die Bedeutung von Endotoxin für die Entstehung der menschlichen Sepsis konnte durch die im Selbstversuch durchgeführte Infusion von 1 mg Salmonellen-Endotoxin eindrucksvoll bestätigt werden [13]. Obwohl das Ausmaß der Endotoxinämie beim Menschen nicht mit Schwere und Prognose der Gram-negativen Sepsis korreliert [14, 15], wird die Freisetzung dieser Bakterienbestandteile als zentraler Mechanismus bei der Entstehung von SIRS, Sepsis und septischem Schock angesehen. Auch bei septischen Erkrankungen nicht-infektiöser Genese, beispielsweise nach großen Operationen, Traumen oder nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, wird die Freisetzung von Endotoxin und anderen Bakterienbestandteilen aus dem minderperfundierten Darm für die Entstehung der Sepsis verantwortlich gemacht [16, 17].

Eine der ersten Reaktionen des Organismus auf einen Endotoxin-Reiz stellt die Translokation von Kernbindungsfaktoren wie zum Beispiel Nuclear Factor-kappa B (NF-kappaB) aus dem Zytoplasma in den Zellkern dar. Nach Abbau des Bindungsproteines IkappaB- α translozieren die freien NFkappaB-Dimere in den Kern und aktivieren die Transkription inflammatorischer Gene [18]. Diese Aktivierung ist innerhalb von 60 Minuten nach Auslösen der Entzündung nachweisbar und stellt einen wesentlichen Mechanismus bei der Entstehung der menschlichen Sepsis dar. Die zentrale Bedeutung von NFkappaB wird verdeutlicht durch den Befund, dass die spezifische Hemmung der NFkappaB-Aktivierung nicht nur die TNF-Freisetzung vermindert, sondern im Tiermodell auch das Überleben verbessert [19]. In peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) von Sepsis-Patienten konnte ebenfalls eine gesteigerte NFkappaB-Aktivierung nachgewiesen werden, die darüber hinaus mit der Mortalität korreliert. Umgekehrt kann durch intravenösen IkappaB-Gentransfer in Mäusen, die mit Galaktosamin sensibilisiert wurden, sowohl die LPS-induzierte Inflammation als auch die Mortalität vermindert werden [20].

Wesentliche Konsequenz der Aktivierung von NF-kappaB ist die Freisetzung humoraler Entzündungsmediatoren, welche die Entzündungsantwort des Organismus vermitteln und koordinieren. Neben Wachstumsfaktoren, Kolonie-stimulierenden Faktoren, Adhäsionsmolekülen, vasoaktiven Mediatoren, Komplementfaktoren und Akutphase-Proteinen werden insbesondere proinflammatorischen Zytokine vermehrt synthetisiert und freigesetzt [21]. Proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF sind hochaktive Entzündungsmoleküle, die bereits in geringen Konzentrationen eine sehr hohe Toxizität aufweisen können. Zusammen mit freien Radikalen, vasoaktiven Substanzen und verschiedenen gerinnungsaktiven Substanzen induzieren Zytokine die Entzündungsantwort des Organismus. Primäres Ziel dieser Entzündungsreaktion des Organismus ist die Infekt- und Krankheitsbekämpfung. Insbesondere bei immungeschwächten Patienten, aber auch bei sehr virulenten Infektionserregern kann diese erste Immunreaktion jedoch die Krankheitsursache häufig nicht beseitigen. In diesen Fällen kommt es zu einer Verstärkung der Immunreaktion, vor allem durch autokrine und parakrine Stimulation der Zytokin-Synthese und -Freisetzung. Charakteristischerweise werden die verschiedenen Immunprozesse kaskadenartig aktiviert und lösen ihrerseits eine Reihe von Pathomechanismen aus. Hierzu gehören:

1. die Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darm als Folge von lokalen Darmischämien,
2. die Akkumulation von Harn- und Galle-pflichtigen Substanzen und
3. die Entstehung von Sauerstoffradikalen.

Diese Vorgänge führen im Sinne eines „circulus vitiosus“ zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems mit erneuter Freisetzung großer Mengen von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Die überschießende Freisetzung dieser hochaktiven Mediatoren führt durch Zytotoxizität und Apoptose zum Untergang körpereigener Zellen. Zusätzlich kommt es durch die massive Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems sowie durch Vasokonstriktion zu lokalen Durchblutungsstörungen. Insbesondere eine disseminierte intravasale Aktivierung der Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) mit einem Verbrauch sowohl von Gerinnungsfaktoren als auch antikoagulatorischer und thrombolytischer Faktoren führt zu Blutungen, Mikrothrombosen im Gewebe und im weiteren Verlauf durch eine Verschlechterung der Mikroperfusion vor allem in Leber, Niere und Darm zu einer eingeschränkten Organfunktionen. Begleitet wird diese überschießende Entzündungsreaktion von endokriner, neuroendokriner und metabolischer Entgleisung und führt schließlich zu Gewebeschäden, Organnekrosen und zum Kreislauf- und Multiorganversagen [22].

Anti-inflammatorische Komponenten des Immunsystems

Um eine solche Entgleisung des Immunsystems zu verhindern, besitzt der Organismus Schutzmechanismen, welche

die aggressive Wirkung der überschießenden Inflammation hemmen können. Diese Schutzmechanismen konnten auf allen Stufen der Inflammationskaskade nachgewiesen werden. Auf zellulärer Ebene konnte gezeigt werden, dass Makrophagen eine sogenannte Endotoxin-Toleranz entwickeln können. Das beruht auf der In-vitro-Beobachtung, dass monozytäre Zellen, die mit einer geringen LPS-Dosis vorbehandelt sind, auf den folgenden, höheren LPS-Reiz eine geringere inflammatorische Antwort zeigen als nicht vorbehandelte Zellen [23]. Der Befund, dass in Endotoxin-behandelten Makrophagen die Expression von Zytokinen wie TNF, IL-1, IL-6 und IL-8 signifikant vermindert war, spricht dafür, dass die Endotoxin-Toleranz auf zellulärer Ebene stattfindet. Ursache hierfür könnte eine veränderte Dimerisierung der verschiedenen NFkappaB-Monomere sein. Endotoxin-tolerante Zellen weisen eine Prädominanz des p50-Homodimers auf, das die Transaktivierung von p50/p65 und anderen NFkappaB-Dimeren hemmt, selbst jedoch keine transaktivierende Domäne besitzt [24]. Obwohl die Bedeutung dieser Endotoxin-Toleranz in vivo bisher unklar ist, zeigen auch PBMC von Sepsis-Patienten eine verminderte Stimulation der NFkappaB-Aktivierung durch LPS-Behandlung [25]. Ein zusätzlicher Mechanismus der NFkappaB-Inaktivierung liegt in der Natur von NFkappaB selbst. Nach Degradation von IkappaB im Zytosol und Translokation von NFkappaB in den Kern und nachfolgender Gen-Aktivierung und Signalinduktion wird erneut IkappaB synthetisiert. Dieses neu gebildete IkappaB bindet NFkappaB im Zellkern, transportiert es in das Zytosol zurück und inaktiviert es somit.

Ein weiterer Mechanismus, der den Organismus vor einer überschießenden Immunreaktion schützen soll, könnte die Induktion der Cortisol-Bildung durch Entzündungsmediatoren sein. Das im Rahmen der Immunantwort freigesetzte Kortisol führt im Sinne einer negativen „Feedback“-Regulation zu einer Hemmung der Zytokin-Produktion [26]. Diese These wird unterstützt durch den Befund, dass bei hypophysectomierten Ratten die TNF-Antwort auf Endotoxingabe deutlich stärker ausfällt [27].

Auch die kurzen Halbwertszeiten der hochaktiven Zytokine IL-1 und TNF in der Zirkulation sowie die parakrine oder autokrine Hemmung der Zytokin-Synthese und -Freisetzung durch anti-inflammatorisch wirkende Zytokine stellen Schutzmechanismen des Organismus dar. Zu den letztgenannten gehören neben IL-4, -11 und -13 vor allem IL-10 und TGF- β , die beide eine Hemmung der Entzündungsreaktion induzieren [28]. So ist IL-10 in der Lage, die LPS-induzierte NFkappaB-Expression sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, TNF, IL-6, -8, -12, und -18 zu hemmen. Gleichzeitig wird die Funktion Antigen-präsentierender Zellen gehemmt [29, 30]. Da die IL-10-Freisetzung selbst durch proinflammatorische Mediatoren wie TNF induziert wird, könnte sie ebenfalls einen negativen „Feedback“-Mechanismus darstellen, der eine überschießende Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine verhindert. Neben IL-10 konnte vor allem für TGF- β eine immuninhibitorische Wirkung nachgewiesen werden. TGF- β kann ebenfalls die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Peritoneal- [31] und Milzmakrophagen [32] hem-

men. Gleichzeitig führt TGF- β zu einer verminderten Expression des LPS-Rezeptors CD14 [33] sowie der iNOS-Expression [34].

Pro- und anti-inflammatorische Komponenten halten sich physiologisch im Gleichgewicht. Ursache für die schwere Entzündungsreaktion könnte ein Überwiegen der Entzündungsreaktion über die anti-inflammatorischen Komponenten sein. Somit könnte ein Mangel an anti-inflammatorischen Komponenten im Sinne einer Immunsuppression die Entstehung einer Sepsis ebenfalls begünstigen [35, 36].

Therapeutische Hemmung der Entzündung bei Sepsis

Die Pathophysiologie der Sepsis ist sehr komplex und beinhaltet die Freisetzung von Zytokinen, NO, Eicosanoiden sowie Veränderung der Gerinnung und des Metabolismus [17]. Therapeutisch ist die Aktivierung des Immunsystems umso schwerer zu beeinflussen, je weiter die pathophysiologische Kaskade fortgeschritten ist [37].

Aus diesem Grund wurden neutralisierende Antikörper gegen Gram-negative Bakterien oder Endotoxin hergestellt, die im Tierexperiment zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und Morbidität führt. Neutralisierende Antikörper gegen Gram-negative Bakterien oder Endotoxin führten in Mäusen und Kaninchen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und Morbidität [38–40]. Antikörper gegen die Polysaccharide im Endotoxin (O-Antigene) schützen vor Infektion und septischem Schock eines bestimmten Serotyps von Bakterien [41, 42], wohingegen Antikörper gegen die konservierte innere Core-Region zur Immunität gegenüber heterologen Gram-negativen Bakterien führen [43, 44].

Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Daten führte jedoch die Gabe von Antikörpern gegen LPS bei der menschlichen Sepsis zu keiner Verbesserung von Mortalität und Morbidität [45]. Ursache hierfür könnte sowohl die mangelnde Spezifität der Antikörper gegenüber der Vielzahl von Endotoxinen, die bei der menschlichen Sepsis auftreten, als auch die kurze Halbwertszeit der Antikörper in vivo sein [46]. Auch neutralisierende Antikörper gegen proinflammatorische Zytokine wie TNF oder IL-1 konnten die Mortalität und Morbidität von Patienten mit Sepsis nicht vermindern [47].

Ursache hierfür könnte sein, dass zum Zeitpunkt einer klinisch nachgewiesenen Sepsis die Inflammationskaskade bereits sehr weit fortgeschritten ist und oft schon zu Organschäden geführt hat. Die Hemmung der Wirkung von LPS oder einzelner Zytokine kann zu diesem Zeitpunkt die fortschreitende Inflammationskaskade nicht mehr aufhalten [48]. Teilweise wurde in diesen Studien sogar ein Anstieg der Mortalität beobachtet. Das könnte dadurch bedingt sein, dass die Neutralisierung mit Antikörpern zu einem kompensatorischen Anstieg der jeweiligen Zytokinsynthese führt und damit die Inflammation sogar verstärken kann. Patienten, die sich in der Phase der Immunsuppression bzw. Immunparalyse befinden, profitieren möglicherweise sogar von einer Immunstimulation. Hier sind in der Literatur erste Thera-

pieansätze mit IFN-gamma, G-CSF oder GM-CSF beschrieben worden [49–52].

Da auf Grund der unterschiedlichen immunologischen Aktivierungszustände der einzelnen Sepsispatienten eine gezielte Immuntherapie bisher nicht erfolgreich war, wurde versucht, die Immunaktivierung insgesamt durch die Gabe von Steroiden zu hemmen. Die Therapie mit Steroiden in hohen Dosierungen führte jedoch bei Sepsis-Patienten ebenfalls zu keiner Verbesserung der Mortalität [53]. Allerdings konnte mit einer moderat dosierten Steroidtherapie bei Sepsis-Patienten mit septischem Schock und ausgeprägten Inflammationszeichen die Mortalität gesenkt werden [54]. Bei schweren chirurgischen Eingriffen erscheint darüber hinaus eine prophylaktische Gabe von Steroiden bei Hochrisikopatienten erfolgreich. Diese Daten sprechen dafür, dass eine immunmodulatorische Therapie Vorteile gegenüber einer zu starken Hemmung der Immunantwort besitzen kann [55, 56]. Obwohl die Wirkungsweise von Steroiden bei der Sepsis nicht vollständig aufgeklärt ist, wird eine Stimulation der IkappaB-Synthese mit nachfolgender verminderter NFkappaB-Aktivierung als wesentlicher Mechanismus vermutet.

Für neuere Therapieansätze mit gerinnungsaktiven Mediatoren wie Antithrombin und aktiviertem Protein C konnten in ersten Studien positive Effekte bei der Sepsis beobachtet werden [57, 58]. In der PROWESS-Studie [59] konnte mittels Gabe von aktiviertem Protein C die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis vermindert werden. Die Gabe von Antithrombin könnte zu einer Reduktion der Mortalität führen, wenn gleichzeitig kein Heparin gegeben wird [60]. Einige dieser positiven Effekte könnten durch Veränderungen der NFkappaB-Aktivierung bedingt sein [61, 62].

Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren Konzepte zur Elimination von LPS und LTA mittels Apherese-Techniken entwickelt. Die Elimination kann durch extrakorporale Filtration und Adsorption mittels Polymyxin [63–65], immobilisiertem Albumin [66], modifizierter Zellose [67] oder durch das HELP (Heparin vermittelte extrakorporale LDL- und Fibrinogen-Präzipitation)-Verfahren [68] erfolgen. In experimentellen Studien konnte durch extrakorporale Endotoxin-Elimination bereits eine Reduktion der LPS-induzierten Mortalität gezeigt werden [63, 69]. Bisher gibt es jedoch keine klinisch kontrollierten, randomisierten Studien zur Endotoxin-Entfernung beim Menschen. Allerdings zeigt eine erste Pilotstudie, dass die Entfernung von LPS mittels DEAE-Zellulose bei Sepsispatienten mit einer Verbesserung des klinischen Bildes verbunden ist [70]. Insbesondere Hochrisiko-Patienten, bei denen eine hohe Endotoxin-Freisetzung zu erwarten ist, wie Patienten nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder nach großen abdominalen Operationen, könnten daher von der Elimination von LPS und LTA profitieren.

Antientzündliche Wirkung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die Statine finden seit vielen Jahren zur Behandlung der Hypercholesterinämie und der koronaren Herzerkrankung

Anwendung. In einer Vielzahl von großen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Senkung des Cholesterins zu einer signifikanten Verringerung der koronaren Morbidität und Mortalität [71–73] führt. Die Wirkung der Statine beruht auf der Hemmung des Schlüsselenzyms der intrazellulären Cholesterin-Synthese, der HMG-CoA-Reduktase. Ausgangssubstrate für die endogene Cholesterinsynthese sind Acetyl-CoA und Acetoacetyl-CoA. Aus dem daraus entstandenen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA) wird durch das Schlüsselenzym HMG-CoA Reduktase Mevalonat gebildet. Aus Mevalonat entsteht über weitere Zwischenschritte schließlich das Endprodukt Cholesterin. Die Erhaltung der intrazellulären Cholesterinhomöostase unterliegt einem strengen Regelkreis. Bei einer erhöhten intrazellulären Cholesterinkonzentration wird die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität und LDL-Rezeptorexpression gehemmt, wohingegen bei vermindertem intrazellulärem Cholesterin die HMG-CoA-Reduktase- und LDL-Rezeptor-Aktivität gesteigert sind [74]. Die Regulation erfolgt durch die Kontrolle der Transkription von mRNA der HMG-CoA-Reduktase und des LDL-Rezeptors. Die Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese führt damit zu einer Steigerung der LDL-Rezeptorexpression und damit zu einer Senkung des zirkulierenden LDL-Cholesterins [75].

Neben dieser Cholesterinsenkung wurden jedoch bereits sehr früh therapeutische Effekte der Statine unabhängig vom Cholesterinspiegel vermutet. Das ergab sich aus folgenden Einzelbeobachtungen: 1. In großen Interventionsstudien zeigte sich eine deutlich stärkere Senkung der koronaren Ereignisse, als es die erreichte Cholesterinsenkung erwarten ließ [76]. 2. Eine Verbesserung der Überlebenskurven durch Statine wurde bereits zu einem Zeitpunkt sichtbar, an dem noch kein Effekt auf die atherosklerotische Plaquebildung feststellbar ist [77]. 3. Bei Patienten, die keine erhöhten LDL-Cholesterinwerte aufwiesen, konnte ebenfalls eine Reduktion von Myokard-Infarkten durch Statin-Behandlung erreicht werden [78]. 4. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankung und Stent-Implantation konnte durch Statin-Behandlung sogar eine Reduktion der Restenose-Rate unabhängig von der Cholesterin-Senkung beobachtet werden [79].

Als Ursache für diese Cholesterin-unabhängigen Effekte wurde ein Einfluss der Statine auf die Endothelfunktion, eine Modulation der Gerinnung und eine antiinflammatorische Komponente diskutiert [80–82]. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Statine die endotheliale NO-Synthese und die iNOS-Expression steigern [83–85], Tissue-Faktor und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI)-1 und die Thrombozytenfunktion hemmen [86–89] die Fibrinolyse steigern [89, 90], die Endothelin-Produktion hemmen [91], die Proliferation der glatten Muskelzellen vermindern [85, 92] und Bildung von Sauerstoffradikalen hemmen [93, 94]. Darüber hinaus hemmen Statine Makrophagenwachstum und -aktivierung [95], die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Chemokinen, proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen [95–99] und die MHC-Klasse II-Expression in vaskulären Zellen [100]. Da diese Pathomechanismen an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind, wurden für

die Reduktion der koronaren Mortalität neben der Senkung des zirkulierenden Cholesterins diese sogenannten pleiotropen Effekte verantwortlich gemacht.

Auf zellulärer Ebene beruhen diese pleiotropen Effekte darauf, dass die Cholesterinsynthese über den Mevalonstoffwechsel mit der Proliferation verbunden ist. Vor allem Isoprenoid-Zwischenprodukte wie Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat spielen eine wesentliche Rolle bei der posttranslationalen Modifikation von vielen intrazellulären Proteinen wie Ras und Ras-ähnliche Proteinen wie Rho, Rab, Rac, Ral und Rap [101]. Hierbei handelt es sich um Guanin-Nukleotid-bindende Proteine (G-Proteine), die in der Zelle eine Wachstums-regulierende Funktion haben. Assoziiert mit der Zellmembran liegen sie in einer an GDP gebundenen inaktiven Form vor. Durch Bindung des Wachstumsfaktors an den entsprechenden Rezeptor wird das inaktive Ras-GDP in aktives Ras-GTP konvertiert und ermöglicht damit die Signaltransduktion [102]. Für die Assoziation der Ras-Proteine mit der Zellmembran ist die Bindung des Farnesyl-Restes, einem Produkt aus dem Mevalonstoffwechsel, von entscheidender Bedeutung [103–105]. Wird die kovalente Bindung des Farnesyl-Restes an Ras-Proteine verhindert, findet keine Translokation von zytoplasmatischem Ras-GDP als Ras-GTP an die innere zytoplasmatische Membran statt. Durch das verminderte Angebot an Farnesyl-Pyrophosphat kann sich daher die Funktion von aktiven Ras- und Ras-ähnlichen Proteinen nicht entfalten [103, 104]. Die verminderte Prenylierung von Proteinen, die unter anderem für die Zellproliferation [106] und die Expression von mRNA für Wachstumsfaktoren und Zytokinen verantwortlich sind, wird für die pleiotropen Effekte der Statine verantwortlich gemacht.

Der Cholesterin-unabhängige Effekt der Statine auf Gefäßprozesse konnte in Tiermodellen bestätigt werden. So konnte in transgenen Mäusen mit Apolipoprotein E-Defizienz gezeigt werden, dass Simvastatin zu einer Verminderung der Atherosklerose führt, ohne die zirkulierenden Lipoproteine zu beeinflussen [107]. Auch im Cholesterin-gefütterten Meerschweinchenmodell führt Lovastatin zu keiner wesentlichen Senkung des zirkulierenden Cholesterins, jedoch zu einer Hemmung der Glomerulosklerose, einem der Atherosklerose ähnlichen Prozess [108]. Vergleichbare Cholesterin-unabhängige Wirkungen durch Statine konnten bei Makaken [109] und Kaninchen [110] nachgewiesen werden.

Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie beruhen diese positiven Effekte der Statine auf Morbidität und Mortalität vor allem auf einer Senkung der koronaren Herzkrankung durch antiatherosklerotische Effekte. Inwieweit das ausschließlich durch eine Senkung des zirkulierenden LDL oder durch zusätzliche antientzündliche, pleiotrope Wirkung der Statine in der Gefäßwand bedingt ist, ist bisher unklar. Durch den Vergleich verschiedener Cholesterinsenker konnte jedoch gezeigt werden, dass nur Statine, nicht jedoch die Cholesterinabsorptionshemmer eine pleiotrope anti-inflammatorische Wirkung aufweisen. So führt nur die Behandlung mit Statinen, nicht jedoch mit Cholesterinabsorption-Inhibitoren zu einer verminderten ROCK (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase) – Aktivität in peripheren

Blutzellen sowie zu einer verbesserten Endothelfunktion. Das unterstützt die These, dass Statine auch bei der KHK-Behandlung wahrscheinlich pleiotrope Wirkungen haben [111].

Statine bei akuten Entzündungen und Sepsis

Bisher ist die Rolle von Statinen als Modulator akuter inflammatorischer Prozesse nicht geklärt. Allerdings gibt es eine Reihe von Befunden, die einen Einfluss dieser Medikamente auf wesentliche Prozesse der akuten Inflammation belegen. So konnte gezeigt werden, dass die LPS-induzierte NF-kappaB-Aktivierung in Mesangiumzellen [112] und die AP-1-Aktivierung in Endothelzellen [113] durch Statin-Behandlung deutlich reduziert werden. Beide Kernbindungs-faktoren sind bei der inflammatorischen Antwort für die Genexpression von zahlreichen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmolekülen verantwortlich [114]. So konnte gezeigt werden, dass Lovastatin in Ratten-Peritoneal-Makrophagen die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokin TNF, IL-1 β und IL-6 vermindert [98]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht nur die lokale Leukozyten-Migration, sondern auch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine nach LPS-Gabe hemmen können [115]. In diesem Zusammenhang scheint die Beobachtung, dass Statine die IFN-gamma-induzierte MHC (Major Histocompatibility Complex)-II-Expression in verschiedenen Zelltypen hemmen können, wichtig [100], die eine wesentliche Komponente der T-Lymphozyten-Aktivierung im Rahmen der angeborenen Immunabwehr darstellt. Obwohl bisher der anti-inflammatorische Effekt der Statine vor allem im Zusammenhang mit Cholesterin-unabhängigen Effekten auf die Atherosklerose diskutiert werden, deuten diese neueren Daten auf eine potentielle Funktion im Rahmen der Immunantwort des Organismus auf Entzündungsreize hin.

Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass die zirkulierenden Lipoproteine eine Toxin-neutralisierende, protektive Wirkung haben. So können Lipoproteine wie LDL, oxidiertem LDL, HDL, Lipoprotein(a) sowie Apolipoproteine die LPS-induzierte Zytokin-Freisetzung durch Makrophagen [116–119] hemmen. Das beruht möglicherweise auf einer Bindung von LPS an die Lipoproteine und damit auf einer verminderten Bindung an zelluläre CD14- oder TL (Toll-like)-Rezeptor [120, 121]. In vivo konnte gezeigt werden, dass in Mäusen die LPS-induzierte Mortalität durch gleichzeitige Gabe von isolierten menschlichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL) geringer wird [122]. Im Rattenmodell konnte die Infusion von Chylomikronen die durch CLP (cegal ligation and puncture)-induzierte Sepsis assoziierte Mortalität ebenfalls reduzieren [123]. Auch die Erhöhung des zirkulierenden Cholesterins bei transgenen Mäusen mit LDL-Rezeptormangel ist mit einer verminderten LPS-Sensitivität verbunden [124].

Auf Grund dieser protektiven Funktion der zirkulierenden Lipoproteine erscheint der Einsatz von Cholesterin-senken-

den Medikamenten wie der Statine unplausibel. Obwohl Statine eine antientzündliche Wirkung haben, könnte diese bei akut-entzündlichen Erkrankungen durch die Reduktion der Toxin-bundenen Lipoproteine im Plasma wieder aufgehoben werden. Diesen Aspekt der Statin-Wirkung haben wir in eigenen Studien am Meerschweinchen-Modell untersucht. Im Gegensatz zu anderen Nagermodellen wie der Ratte und der Maus weist das Meerschweinchen ein dem Menschen vergleichbares Lipoprotein-Profil und dem Menschen ähnlichen Lipoproteinstoffwechsel auf [125]. Die Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren führt beim Meerschweinchen im Gegensatz zu Ratte und Maus, jedoch ähnlich wie beim Menschen, zu einem Abfall des LDL-Cholesterins. Trotz dieser Cholesterinsenkung wiesen Simvastatin-behandelte Tiere jedoch eine deutlich verminderte NF-kappaB-Aktivierung, geringere zirkulierende TNF-Spiegel und ein verbessertes Überleben nach LPS-Behandlung auf [126]. Paradoxiere Weise wirkt Simvastatin anti-inflammatorisch und protektiv trotz einer Senkung des potentiell protektiven zirkulierenden LDL-Cholesterins. Diese Daten stützen weiterhin die These, dass Statine auch bei akut-entzündlichen Erkrankungen einen adjuvanten Therapieansatz darstellen können.

Eine Reihe von Studien konnte indirekte Beweise für eine positive Wirkung von Statinen bei Patienten mit Infektion und Sepsis liefern. Das erfolgte entweder durch Betrachtung der Inzidenz der Sepsis bei Patienten in Statin-Therapie-Studien oder durch retrospektive Analyse der Mortalität bei Patienten unter Statin-Therapie [127]. Eine 2007 durchgeführte Metaanalyse zeigte eine eindeutige Beziehung zwischen der Behandlung mit Statinen und einer verminderten Inzidenz und Mortalität der Sepsis [128]. Darüber hinaus konnte in zwei großen Metaanalyse ein positiver Effekt der Statine auf Prävention und Therapie verschiedener Infektionen herausgearbeitet werden [129, 130]. Unabhängig von der Grunderkrankung weisen Patienten in der Notaufnahme mit Verdacht auf Infektion [131] eine geringere Krankenhausmortalität auf, wenn sie mit Statinen vorbehandelt sind. Bereits 2001 wurde in einer retrospektiven Analyse von 388 Patienten mit bakteriellen Infekten gezeigt, dass Statin-Therapie mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität verbunden war [132]. Die Verminderung der Inzidenz der Sepsis konnte an Hand einer großen Zahl von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bestätigt werden [133]. Patienten mit koronarer Herzerkrankung weisen unter Statin-Behandlung nicht nur eine geringere Inzidenz der Sepsis auf, sondern auch eine verminderte Häufigkeit von Aufnahmen auf die Intensivstation [134]. Eine Studie konnte zeigen, dass auch bei Patienten mit Diabetes das Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken, durch die Therapie mit Statinen deutlich reduziert wird [135]. Retrospektive Analysen zeigten bei hospitalisierten Patienten unter Statintherapie ein deutlich vermindertes Risiko an einer Pneumonie zu versterben [136]. An einer großen Zahl von fast 30.000 Patienten, die wegen einer Pneumonie stationär aufgenommen wurden, konnte gezeigt werden, dass eine bei Aufnahme bestehende Therapie mit Statinen mit einer deutlich reduzierten Mortalität assoziiert war [137]. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei

im Krankenhaus erworbenen Pneumonien erhoben [138]. Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen führt eine Statintherapie zu einer deutliche Reduktion des Risikos, eine Sepsis zu entwickeln [139]. Auch bei Patienten mit COPD sowie bei Patienten mit Influenza-Infektionen konnte ein solcher protektiver Effekt der Statine gezeigt werden [140, 141]. Allerdings konnte eine neuere Studie diese Beobachtung nicht bestätigen [142]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse an 20 Studien mit Patienten verschiedener Grunderkrankungen bestätigte allerdings erneut eine Reduktion der Mortalität bei schweren Infektionen und Sepsis durch eine Statin-Behandlung [143]. Dieser Befund konnte für Patienten mit Multiorganversagen bestätigt werden [144]. Als Ursache für den Statineffekt wird insbesondere ein Einfluss auf die parasympathikomimetisch vermittelt Modulation des autonomen Nervensystems vermutet [145].

Zusammenfassung und Ausblick

Sowohl Studien an Zellkulturen als auch Tier experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Statine eine antientzündliche Wirkung aufweisen. Retrospektive Analysen zeigen darüber hinaus, dass die Inzidenz der Sepsis und die Mortalität bei Patienten unter Statintherapie geringer sind. Aus diesem Grund wird diese Medikamentengruppe als neue akut-entzündlichen Therapie bei septischen Erkrankungen diskutiert. Während bei Hochrisiko-Patienten eine prophylaktische Hemmung der Inflammation beispielsweise mit Steroiden oder Zytokin-Antikörpern aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht möglich ist, könnten die Statine nicht nur zur akuten Behandlung, sondern bei Hochrisiko-Patienten bereits in der postoperativen Phase oder unter Immunsuppression, eingesetzt werden.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Statin-Therapie Nebenwirkungen wie Myopathie, Leberfunktionsstörungen und Nierenfunktionsstörungen zeigen kann. Darüber hinaus besitzen Statine einen hohen First-pass-Effekt, so dass auch bei höherer Dosierung nur geringe Plasmaspiegel nachweisbar sind. Bei gesunden Freiwilligen konnte bereits gezeigt werden, dass Statine die Endotoxin-induzierte NF-kappaB-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung vermindert [146]. Bei Patienten mit bakteriellen Infektionen konnte ferner gezeigt werden, dass Statine die zirkulierenden Spiegel proinflammatorischer Zytokine signifikant reduzieren können [147]. Das deutet auf Wirksamkeit auch bei der menschlichen Sepsis hin. Allerdings ist unklar, ob sich die Pharmakokinetik und damit das Nebenwirkungsprofil der Statine bei Patienten mit Sepsis verändert. Zur Beurteilung der Sicherheit und der Wirksamkeit von Statinen bei Sepsis müssen daher prospektive Studien bei Sepsis abgewartet werden.

Literatur

- Chen TS, Chen PS. Intestinal autointoxication: a medical leitmotif. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:434–41.
- Littre E. *Oeuvres Completes d'Hippocrate: de la generation*. Paris: JB Bailliere, 1851.
- Aristotele. *Historia animalium* VI.xv.
- On agriculture, I xii, Harvard University Press, 1967.
- Shear MJ, Turner FC. Chemical treatment to tumors. Isolation of the hemorrhage producing fraction from *Serratia marcescens* (*Bacillus prodigiosus*) culture filtrates. *J Natl Cancer Inst* 1943;4:107–22.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644–55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–18.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion R, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;3:227–42.
- Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2002;2:171–9.
- Morrison DC, Ryan JL. Endotoxins and disease mechanisms. *Annu Rev Med* 1987;38:417–32.
- Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Müller-Loennies S, Mamat U, et al. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;216:39–81.
- Taveira daSilva AM, Kaulbach HC, Chuidian FS, Lambert DR, Suffredini AF, Danner RL. Shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of *Salmonella* endotoxin. *N Engl J Med* 1993;328:1457–60.
- Guidet B, Barakett V, Vassal T, Petit JC, Offenstadt G. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994;106:1194–201.
- Hurley JC. Concordance of endotoxemia with Gram-negative bacteremia in patients with Gram-negative sepsis: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2120–7.
- Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411–7.
- Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today* 1999;5:123–32.
- Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappaB. *Annu Rev Cell Biol* 1994;10:405–55.
- Fukuma K, Marubayashi S, Okada K, Yamada K, Kimura A, Dohi K. Effect of lazareid U-74389G and methylprednisolone on endotoxin-induced shock in mice. *Surgery* 1999;125:421–30.
- Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jllmer T, Männel D, et al. Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100:972–85.
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998;24:1131–8.

22. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991;21:559–73.
23. Ziegler-Heitbrock HW, Frankenberger M, Wedel A. Tolerance to lipopolysaccharide in human blood monocytes. *Immunobiology* 1995;193:217–23.
24. Ziegler-Heitbrock HW, Petersmann I, Frankenberger M. p50 (NF-kappa B1) is upregulated in LPS tolerant P388D1 murine macrophages. *Immunobiology* 1997;198:73–80.
25. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR, et al. NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1877–83.
26. Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST, et al. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988;104:280–6.
27. Zuckerman SH, Bendele AM. Regulation of serum tumor necrosis factor in glucocorticoid-sensitive and -resistant rodent endotoxin shock models. *Infect Immun* 1989;57:3009–13.
28. Randow F, Syrbe U, Meisel C, Krausch D, Zuckermann H, Platzer C, et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1995;181:1887–92.
29. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993;11:165–90.
30. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30:58–63.
31. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-beta. *Nature* 1988;334:260–2.
32. Ayala A, Meldrum DR, Perrin MM, Chaudry IH. The release of transforming growth factor-beta following haemorrhage: its role as a mediator of host immunosuppression. *Immunology* 1993;79:479–84.
33. Hamon G, Mulloy RH, Chen G, Chow R, Birkenmaier C, Horn JK. Transforming growth factor-beta 1 lowers the CD14 content of monocytes. *J Surg Res* 1994;57:574–8.
34. Perrella MA, Hsieh CM, Lee WS, Shieh S, Tsai JC, Patterson C, et al. Arrest of endotoxin-induced hypotension by transforming growth factor beta1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2054–9.
35. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16:83–96.
36. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6:298–305.
37. Clark MA, Plank LD, Connolly AB, Streat SJ, Hill AA, Gupta R, et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis—a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26:1650–9.
38. Dunn DL. Antibody immunotherapy of Gram-negative bacterial sepsis. *Pharmacotherapy* 1987;7:31–5.
39. Dunn DL, Priest BP, Condie RM. Protective capacity of polyclonal and monoclonal antibodies directed against endotoxin during experimental sepsis. *Arch Surg* 1988;123:1389–93.
40. Priest BP, Brinson DN, Schroeder DA, Dunn DL. Treatment of experimental Gram-negative bacterial sepsis with murine monoclonal antibodies directed against lipopolysaccharide. *Surgery* 1989;106:147–54.
41. Appelmelk BJ, Cohen J, Silva A, Verweij-van Vught AM, Brade H, Maaskant JJ, et al. Further characterization of monoclonal antibodies to lipopolysaccharide of *Salmonella* Minnesota strain R595. *Adv Exp Med Biol* 1990;256:319–30.
42. Kuhn HM, Brade L, Appelmelk BJ, Kusumoto S, Rietschel ET, Brade H. Characterization of the epitope specificity of murine monoclonal antibodies directed against lipid A. *Infect Immun* 1992;60:2201–10.
43. Braude AI, Douglas H. Passive immunization against the local Shwartzman reaction. *J Immunol* 1972;108:505–12.
44. McCabe WR. Immunization with R mutants of *S. Minnesota*. I. Protection against challenge with heterologous Gram-negative bacilli. *J Immunol* 1972;108:601–10.
45. Lynn WA. Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998;41A:71–80.
46. Lazaron V, Dunn DL. Molecular biology of endotoxin antagonism. *World J Surg* 2002;26:790–8.
47. Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084–93.
48. Natanson C, Esposito CJ, Banks SM. The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998;26:1927–31.
49. Schinkel C, Licht K, Zedler S, Schinkel S, Fraunberger P, Fuchs D, et al. Interferon-gamma modifies cytokine release in vitro by monocytes from surgical patients. *J Trauma* 2001;50:321–7.
50. Agnes A, Zippel K, Zuckermann H, Docke WD, Volk HD, Muller JM. Immune stimulation with G-CSF (Neupogen) in septic patients with immune paralysis. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:1077–9.
51. Williams MA, Withington S, Newland AC, Kelsey SM. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo. *J Infect Dis* 1998;178:1421–33.
52. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678–81.
53. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430–9.
54. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723–32.
55. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *J Am Med Assoc* 2002;288:862–71.
56. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2009;301:2362–75.
57. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
58. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J* 2007;335:1248–51.

59. Angstwurm M, Hoffmann J, Ostermann H, Frey L, Spannagl M. Severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Supplementation with antithrombin. *Anaesthesist* 2009;58:171–9.
60. Esmon C. Protein C pathway in sepsis. *Ann Med* 2002;34:598–605.
61. Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med* 2002;30:288–93.
62. Oelschläger C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithäuser B, Tillmanns H, et al. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 2002;99:4015–20.
63. Cohen J, Aslam M, Pusey CD, Ryan CJ. Protection from endotoxemia: a rat model of plasmapheresis and specific adsorption with polymyxin B. *J Infect Dis* 1987;155:690–5.
64. Kawamata T, Imaizumi H, Yoshida M, Kaneko M. Polymyxin B-immobilized fiber improves hyperdynamic state in MRSA septic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:130–1.
65. Doig GS, Martin CM, Sibbald WJ. Polymyxin-dextran anti-endotoxin pretreatment in an ovine model of normotensive sepsis. *Crit Care Med* 1997;25:1956–61.
66. Zimmermann M, Busch K, Kuhn S, Zeppezauer M. Endotoxin adsorbent based on immobilized human serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:373–9.
67. Mitteregger R, White A, Weber C, Rossmann E, Mohr T, Micksche M, et al. In vitro cell culture systems as the basis for an extracorporeal blood purification strategy in multiorgan failure treatment. *Ther Apher* 1999;3:257–63.
68. Samtleben W, Bengsch S, Boos KS, Seidel D. HELP apheresis in the treatment of sepsis. *Artif Organs* 1998;22:43–6.
69. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, Wratten ML, Fini M, Braga M, et al. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000;28:1526–33.
70. Bengsch S, Boos KS, Nagel D, Seidel D, Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock* 2005;23:494–500.
71. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383–9.
72. Farmer JA. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized, placebo-controlled trial. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:93–4.
73. Barringer TA 3rd. WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Group. *Lancet* 1997;349:432–3.
74. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977;46:897–930.
75. Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res* 1984;25:1450–61.
76. Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999;34:987–96.
77. Blankenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb* 1994;14:177–92.
78. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. 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.
79. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:962–8.
80. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880–5.
81. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:251–66.
82. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–9.
83. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997;272:31725–9.
84. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–35.
85. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina MI, et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1691–7.
86. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:265–72.
87. Wei J, Ma C, Wang X. Simvastatin inhibits tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 expression of glomerular mesangial cells in hypercholesterolemic rabbits. *Biomed Res* 2006;27:149–55.
88. Huhle G, Abletshauer C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999;95:229–34.
89. Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor-alpha-activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2003;63:2065–74.
90. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683–90.
91. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000;87:616–22.
92. Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, Di Lorenzo E, Esposito G, Pisani A, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:214–21.
93. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001;154:87–96.

94. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450–7.
95. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276–83.
96. Inoue I, Goto S, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000;67:863–76.
97. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Müller A, Kreuzer J, Maass M, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000;101:1760–3.
98. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997;100:2671–9.
99. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996;18:669–75.
100. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399–402.
101. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997;11:2295–322.
102. Downward J, Graves JD, Warne PH, Rayter S, Cantrell DA. Stimulation of p21ras upon T-cell activation. *Nature* 1990;346:719–23.
103. Hancock JF, Magee AI, Childs JE, Marshall CJ. All ras proteins are polyisoprenylated but only some are palmitoylated. *Cell* 1989;57:1167–77.
104. Schafer WR, Kim R, Sterne R, Thorner J, Kim SH, Rine J. Genetic and pharmacological suppression of oncogenic mutations in ras genes of yeast and humans. *Science* 1989;245:379–85.
105. Casey PJ, Solski PA, Der CJ, Buss JE. p21ras is modified by a farnesyl isoprenoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8323–7.
106. Jakobisiak M, Bruno S, Skierski JS, Darzynkiewicz Z. Cell cycle-specific effects of lovastatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3628–32.
107. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115–21.
108. Walli AK, Fraunberger P, Gröne EF, Gröne HJ, Seidel D. Amelioration of lipid-induced glomerulopathy by lovastatin. *Atherosclerosis* 2000;151:233 [abstract].
109. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1452–8.
110. Mitani H, Egashira K, Kimura M. HMG-CoA reductase inhibitor, fluvastatin, has cholesterol-lowering independent “direct” effects on atherosclerotic vessels in high cholesterol diet-fed rabbits. *Pharmacol Res* 2003;48:417–27.
111. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2009;6:119:131–8.
112. Gujjarro C, Kim Y, Schoonover CM, Massy ZA, O'Donnell MP, Kasiske BL, et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transpl* 1996;11:990–6.
113. Takata M, Urakaze M, Temaru R, Yamazaki K, Nakamura N, Nobata Y, et al. Pravastatin suppresses the interleukin-8 production induced by thrombin in human aortic endothelial cells cultured with high glucose by inhibiting the p44/42 mitogen activated protein kinase. *Br J Pharmacol* 2001;134:753–62.
114. Foletta VC, Segal DH, Cohen DR. Transcriptional regulation in the immune system: all roads lead to AP-1. *J Leukoc Biol* 1998;63:139–52.
115. Fruscella P, Romano M, Albani D, Bernasconi S, Luini W, Bruno A, et al. Inhibition of HMG-CoA reductase activity by hypercholesterolaemia reduces leukocyte recruitment and MCP-1 production. *Cytokine* 2000;12:1100–3.
116. Weinstock C, Ullrich H, Hohe R, Berg A, Baumstark MW, Frey I, et al. Low density lipoproteins inhibit endotoxin activation of monocytes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:341–7.
117. Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, Berg A, Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993;61:5140–6.
118. Netea MG, de Bont N, Demacker PN, Kullberg BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, et al. Lipoprotein(a) inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production by human mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66:2365–7.
119. Berbee JF, Havekes LM, Rensen PC. Apolipoproteins modulate the inflammatory response to lipopolysaccharide. *J Endotoxin Res* 2005;11:97–103.
120. Kitchens RL, Thompson PA, O'Keefe GE, Munford RS. Plasma constituents regulate LPS binding to, and release from, the monocyte cell surface. *J Endotoxin Res* 2000;6:477–82.
121. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930–3.
122. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Rapp JH. Human very low-density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990;86:696–702.
123. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, Calhoun MC, Kane JP, Feingold KR, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1995;182:267–72.
124. Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ, Boerman OC, Verschuuren I, Stalenhoef AF, et al. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe Gram-negative infections. *J Clin Invest* 1996;97:1366–72.
125. Fernandez ML. Guinea pigs as models for cholesterol and lipoprotein metabolism. *J Nutr* 2001;131:10–20.
126. Fraunberger P, Gröne E, Gröne HJ, Walli AK. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol. *Shock* 2009;32:159–63.
127. Chua D, Tsang RS, Kuo IF. The role of statin therapy in sepsis. *Ann Pharmacother* 2007;41:647–52.
128. Donnino M, Howell M, Cocchi M, Talmor D, Clardy P, Shapiro N. Statin therapy in patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 2007;14:S179.

129. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:774–85.
130. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:1658–67.
131. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32:75–9.
132. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1352–7.
133. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413–8.
134. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110:880–5.
135. van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006;61:957–61.
136. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:325–32.
137. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sørensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008;168:2081–7.
138. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:1002–7.
139. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Fox CS, et al. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *J Am Med Assoc* 2007;297:1455–64.
140. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006–12.
141. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrei TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *Br Med J* 2006;333:999.
142. Kruger PS, Freir NM, Venkatesh B, Robertson TA, Roberts MS, Jones M. A preliminary study of atorvastatin plasma concentrations in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2009;35:717–21.
143. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010 Apr 10 [Epub ahead of print].
144. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Müller-Werdan U, Werdan K, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1248–51.
145. Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, et al. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:266–74.
146. Shyamsundar M, McKeown ST, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1107–14.
147. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2009;35:1255–60.