

Infectie als oorzaak van vaatziekten: weinig evidence volgens de postulaten van Koch

F.L.J.Visseren, W.Spiering en I.M.Hoepelman

- Infecties met *Cytomegalovirus*, influenzavirus, hiv en *Chlamydomphila pneumoniae* kunnen een bijdrage leveren aan het ontstaan van vasculaire aandoeningen door directe vaatwandinfectie of door het initiëren en onderhouden van laaggradige chronische ontsteking.
- Hoewel dit verband aannemelijk lijkt, wordt aan de postulaten van Koch nauwelijks voldaan.
- Uit verschillende grote gerandomiseerde trials blijkt dat antibiotische behandeling gericht tegen *C. pneumoniae* niet leidt tot een reductie van nieuwe vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifest vaatlijden.
- Influenzavaccinatie leidt tot een reductie van het optreden van vasculaire aandoeningen. Het lijkt daarom aanbevelenswaardig om te streven naar optimale deelname van hoogrisicopatiënten aan het influenzavaccinatieprogramma.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:2883-7

Ongeveer 90% van het risico op het ontstaan van (cardio)vasculaire aandoeningen hangt samen met bekende risicofactoren zoals hypertensie, hypercholesterolemie, roken, overgewicht en diabetes mellitus, vaak in wisselende combinaties.¹ Derhalve wordt ongeveer 10% van het risico waarschijnlijk door andere, nog onbekende risicofactoren veroorzaakt. Al vanaf begin 1900 is er gespeculeerd over de mogelijke betrokkenheid van infecties bij ruptuur van arteriële plaques en bij het ontstaan van arteriële trombose en atherosclerose; sindsdien is daar onderzoek naar gedaan.² Infectieuze agentia zijn in verband gebracht met het ontstaan van verschillende andere aandoeningen, zoals *Helicobacter pylori* met ulcus pepticum, hepatitis B-virus met hepatocellulair carcinoom en polyarteriitis nodosa, humaan papillomavirus met cervixcarcinoom en epstein-barr-virus met burkitt-lymfoom.

Vooraf in de laatste decennia zijn veel in-vitrostudies, dierexperimentele studies en observationele klinische onderzoeken verricht naar de mogelijke rol van infecties bij het ontstaan van atherosclerose. Hiervan en van mogelijke pathofysiologische mechanismen zijn eerder overzichten gegeven in het Tijdschrift.³⁻⁴ De laatste jaren zijn verschillende grote klinische interventietrials uitgevoerd, waarvan de resultaten nu vrijwel allemaal zijn gepubliceerd. Tijd dus om de balans op te maken.

In dit artikel zetten wij deze resultaten van actueel wetenschappelijk onderzoek af tegen de postulaten van Koch en bespreken wij mogelijke klinische implicaties.

PATHOGENESE

Na een primaire infectie kunnen *Cytomegalovirus* (CMV), *Chlamydomphila pneumoniae*, humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en influenzavirus direct de vaatwand infecteren en een protrombotische en pro-inflammatoire reactie van endotheelcellen veroorzaken.⁵⁻⁶ Als reactie op de infectie kunnen endotheelcellen weefselfactor en adhesiemoleculen tot expressie brengen op hun oppervlak, waardoor stolling en adhesie van monocytten worden bevorderd. Verder kunnen endotheelcellen aanzienlijke hoeveelheden tumornecrosisfactor(TNF)- α en interleukine-6 produceren als reactie op infectie met de genoemde virussen.⁵⁻⁶ Hierdoor wordt een bijdrage geleverd aan lokale vaatwandontsteking.

Niet alleen directe vaatwandinfecties, maar ook infecties elders in het lichaam kunnen atherogene processen in gang zetten.⁷⁻⁹ CMV en influenzavirus zijn eveneens in staat om monocytten en hepatocyten te infecteren, waardoor ook deze cellen worden betrokken in een systemische pro-inflammatoire reactie.⁷ Ongeacht de verwekker kan regelmatige infectie van bijvoorbeeld luchtwegen en urinewegen, evenals chronische – al dan niet latente – infectie met herpesvirussen, leiden tot systemische laaggradige chronische ontsteking.⁹ Deze laaggradige chronische ontsteking, die bijvoorbeeld kan worden afgemeten aan licht verhoogde plasmaconcentraties van C-reactieve proteïne, speelt een rol bij het initiëren dan wel bevorderen van processen die betrokken zijn bij atherogenese, plaqueruptuur en arteriële trombose.¹⁰ Het gaat daarbij zowel om systemische ontsteking

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

Afd. Vasculaire Geneeskunde: hr.dr.F.L.J.Visseren, internist-vasculair geneeskundige en epidemioloog; hr.dr.W.Spiering, internist-vasculair geneeskundige.

Afd. Infectieziekten: hr.prof.dr.I.M.Hoepelman, internist-infectioloog.
Correspondentieadres: hr.dr.F.L.J.Visseren (f.l.j.visseren@umcutrecht.nl).

als om lokale ontsteking van de vaatwand. In dit concept zou zowel een directe vaatwandinfectie als een systemische laaggradige ontsteking die door microbiële pathogenen veroorzaakt is een bijdrage kunnen leveren aan het initiëren of onderhouden van pathofysiologische processen die betrokken zijn bij het ontstaan van vasculaire aandoeningen.¹¹

DE POSTULATEN VAN KOCH

Robert Koch, een Duitse bacterioloog, heeft tegen het einde van de 19e eeuw een aantal criteria gedefinieerd waaraan voldaan moet zijn voordat men een infectieus agens als oorzaak van een specifieke aandoening kan beschouwen.¹² Deze criteria zijn: (a) het pathogene agens moet bij vrijwel alle personen met de ziekte aanwezig zijn; (b) het agens moet kunnen worden geïsoleerd uit de persoon met de betreffende ziekte en het moet gekweekt kunnen worden; (c) de ziekte ontstaat wanneer een gezonde gastheer wordt besmet met het pathogene agens; (d) het agens moet weer kunnen worden geïsoleerd uit die besmette gastheer.

Deze postulaten zijn gebruikt voor het aantonen van de relatie tussen ziekte en verwekker bij onder andere tuberculose, cholera en antrax. Hoewel de postulaten ook later nog zijn gebruikt bij aids en 'severe acute respiratory syndrome' (SARS) moet er rekening worden gehouden met een aantal beperkingen. Zo zijn sommige micro-organismen moeilijk te kweken. Bovendien is de samenhang tussen ziekte en verwekker nog op een andere manier te beoordelen: als een ziekte verdwijnt, wordt vertraagd of voorkómen door een antimicrobiële behandeling die gericht is tegen een bepaald micro-organisme, dan kan dat een sterke aanwijzing zijn voor een relatie tussen dat micro-organisme en de ziekte. Ook kan worden beargumenteerd dat de postulaten van Koch niet goed toepasbaar zijn bij het leveren van bewijs voor een samenhang tussen infecties en multifactoriële, chronische aandoeningen, zoals klinische manifestaties van atherosclerotisch vaatlijden. Een micro-organisme zou het proces van atherosclerose kunnen initiëren, waarna verdere toename onafhankelijk is van dat micro-organisme, maar wordt veroorzaakt door (andere) risicofactoren. Bij multifactoriële aandoeningen kunnen de postulaten van Koch een infectieuze deoorzaak onvoldoende aanwijzen.

Naar onze mening kunnen de postulaten van Koch wel als leidraad dienen voor het denken over een mogelijk causaal verband tussen een infectieus agens en een specifieke aandoening, maar kunnen ze niet worden gebruikt om de aan- of afwezigheid van een dergelijk verband te bewijzen. Hierna bespreken wij de afzonderlijke postulaten en vaatziekten.

Het pathogene agens moet bij vrijwel alle personen met de ziekte aanwezig zijn. De seroprevalentie van CMV en *C. pneumoniae* is sterk afhankelijk van de leeftijd. Bij 50-jarigen is de seroprevalentie van beide micro-organismen ongeveer

40-60%. Uit een meta-analyse van geneste patiënt-controle-onderzoeken blijkt dat bij *C. pneumoniae* de oddsratio voor de relatie met het optreden van cardiovasculaire aandoeningen 1,25 was (95%-BI: 1,03-1,53) en bij CMV 2,5 (95%-BI: 1,6-3,8); daarbij was er gecorrigeerd voor verstoringe variabelen.¹³⁻¹⁴ Op grond van deze informatie moet men concluderen dat er in strikte zin niet wordt voldaan aan dit postulaat; daarvoor is de prevalentie van deze infecties bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen te laag.

Het pathogene agens moet kunnen worden geïsoleerd uit de persoon met de betreffende ziekte en het moet gekweekt kunnen worden. *C. pneumoniae* en hiv konden incidenteel worden gekweekt uit atherosclerotische plaques van patiënten die coronaire bypasschirurgie of een carotisendarteriëctomie ondergingen of die werden geopereerd vanwege een aneurysma van de abdominale aorta.¹⁵⁻¹⁶ CMV en hiv zijn immunohistochemisch aangetoond in gladde spiercellen en in endothelcellen van arteriën van atherosclerosepatiënten.¹⁶ Het is echter nooit gelukt om CMV hieruit te kweken. In diermodellen is influenzavirus aangetoond in cellen van arteriën. Op basis van de hier weergegeven informatie kan worden geconcludeerd dat niet wordt voldaan aan dit postulaat.

De ziekte ontstaat wanneer een gezonde gastheer wordt besmet met het pathogene agens. Experimentele besmetting van mensen is ethisch ontoelaatbaar. Uit studies met kippen,¹⁷ ratten¹⁸ en konijnen¹⁹ is gebleken dat respectievelijk infectie met het kippen-herpesvirus dat de ziekte van Marek veroorzaakt (gebruikt als model voor infectie met humaan herpesvirus), met CMV en met *C. pneumoniae* leidt tot het ontstaan van atherosclerotische plaques in grote arteriën. Deze veranderingen werden niet gezien bij proefdieren die niet werden geïnfecteerd. Hoewel al deze gegevens zijn ontleend aan dierexperimenteel onderzoek, vinden wij dat hiermee aan dit postulaat wordt voldaan.

Het pathogene agens moet kunnen worden geïsoleerd uit die besmette gastheer. *C. pneumoniae*, CMV en het marek-virus zijn inderdaad weer geïsoleerd uit dieren die men hiermee had geïnfecteerd.¹⁷⁻²⁰ Ook aan dit postulaat wordt derhalve voldaan, hoewel er alleen dierexperimentele onderzoeksgegevens beschikbaar zijn.

Op grond van de besproken informatie kan worden geconcludeerd dat er in beperkte mate wordt voldaan aan de postulaten van Koch. Dit kan betekenen dat er aan de causale relatie tussen infecties en atherosclerose moet worden getwijfeld, of dat de postulaten geen goede manier zijn om te beslissen of die relatie er is, of dat nog onvoldoende informatie beschikbaar is om hierover definitief te oordelen.

INTERVENTIETRIALS

***C. pneumoniae*.** Er is een aantal grote, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trials verricht naar het effect van antibiotische behandeling gericht tegen *C. pneumo-*

niae op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen. Bij patiënten met coronaire hartziekte is dit effect onderzocht in 9 studies;²¹⁻²⁹ tevens is het onderzocht bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden.³⁰⁻³¹ In de verschillende trials behandelde men de patiënten met macroliden (azitromycine, roxitromycine of claritromycine) of met een chinolon (gatifloxacine), alle actief tegen *C. pneumoniae*. De behandelingsduur varieerde van 3-6 dagen tot 3 maanden. In de 'Azithromycin and coronary events study' (ACES) was het doseringsschema van azitromycine 600 mg 1 maal per week gedurende 1 jaar; de follow-up duurde 4 jaar.²⁷ In de andere trials varieerde de follow-up van 6 maanden-2,5 jaar.

De resultaten van deze studies zijn allemaal vergelijkbaar, namelijk dat behandeling met een antibioticum geen effect blijkt te hebben op het ontstaan van recidieven van (cardio)vasculaire aandoeningen. Hieruit zou kunnen worden geconcludeerd dat *C. pneumoniae* geen rol speelt bij het ontstaan van vasculaire aandoeningen bij deze patiënten, maar ook zou kunnen worden beargumenteerd dat de antibiotische behandeling te kort gegeven werd of met te grote intervallen of in te lage doseringen. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat *C. pneumoniae* onvoldoende werd bestreden, aangezien deze verwekker nog gekweekt kon worden uit witte bloedcellen van patiënten die met een macrolide waren behandeld.³² Hoe dan ook, er lijkt geen goede indicatie te bestaan voor antibiotische therapie gericht tegen *C. pneumoniae* ter preventie van (cardio)vasculaire aandoeningen, in ieder geval niet met de antibiotische regimes die in de trials werden gebruikt.

Influenzavirus. Er lijkt een relatie te bestaan tussen acute respiratoire infecties met virussen en het optreden van cardiovasculaire aandoeningen.³³⁻³⁴ Influenzavirus leidt in vitro tot stollingsactivatie op endotheelcellen door toegenomen expressie van weefselfactor⁵ en het veroorzaakt een prothrombotische situatie bij geïnfecteerde muizen.⁶ In een patiënt-controleonderzoek werd tijdens een influenzaseizoen vastgesteld dat het risico op nieuwe hartinfarcten bij gevaccineerde patiënten 67% lager was dan bij niet-gevacineerde patiënten.³⁵

Uit een grote cohortstudie bleek dat influenzavaccinatie gepaard gaat met 19% minder risico op ziekenhuisopname wegens een myocardinfarct en met 16% minder risico op opname vanwege een beroerte.³⁶ De mogelijkheid van confounding, bijvoorbeeld 'confounding by indication', is echter niet uitgesloten in deze observationele studies. In een kleine gerandomiseerde trial (n = 301) ging influenzavaccinatie bij patiënten die waren opgenomen vanwege cardiale ischemie gepaard met 41% minder risico na 1 jaar op een myocardinfarct of overlijden door een vasculaire oorzaak.³⁷ Op basis van de resultaten van deze gerandomiseerde trial en van het observationele onderzoek wordt in de Verenigde Staten influenzavaccinatie geadviseerd aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.³⁸

Cytomegalovirus. Aangezien CMV en mogelijk ook andere herpesvirussen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van (cardio)vasculaire aandoeningen zou het interessant zijn om een behandeling tegen CMV in te zetten voor de preventie van vaatziekten. Omdat herpesvirussen zich latent ophouden in de gastheer na een primaire infectie komt eigenlijk alleen vaccinatie als maatregel in aanmerking. Er is echter op dit moment nog geen klinisch toepasbaar vaccin tegen CMV.

Hiv. Patiënten die met hiv besmet zijn, hebben een grotere kans op het krijgen van (cardio)vasculaire aandoeningen. Dit zou kunnen komen door directe infectie van de vaatwand met hiv, door infectie met andere micro-organismen, door gegeneraliseerde ontstekingsactiviteit of door antiretrovirale therapie.³⁹ Antiretrovirale therapie veroorzaakt in meerdere of mindere mate – afhankelijk van het middel en de klasse waartoe dit behoort – dyslipidemie en lipodystrofie met insulineresistentie, waardoor het risico op het ontstaan van atherosclerotische vaatveranderingen is toegenomen.⁴⁰ Het is niet bekend of het bereiken van een geringe circulerende virushoeveelheid bijdraagt tot een vermindering van de kans op het ontstaan van vaatcomplicaties. Wel is bekend dat stringente behandeling gericht op vasculaire risicofactoren die kans verkleint.

CONCLUSIE

Op grond van de beschikbare evidence is het aannemelijk dat infecties een bijdrage leveren aan het ontstaan van atherosclerose. De vaataandoening kan worden bevorderd door directe vaatwandinfecties en door indirecte ontwikkeling of instandhouding van een chronische laaggradige ontsteking, zowel lokaal in de vaatwand als systemisch. Aan de postulaten van Koch wordt echter nauwelijks of niet voldaan. Antibiotische behandeling gericht tegen *C. pneumoniae* blijkt geen effect te hebben op het ontstaan van (cardio)vasculaire aandoeningen. Uit de resultaten van 1 gerandomiseerde trial blijkt dat influenzavaccinatie leidt tot een reductie van het (cardio)vasculaire risico.³⁷ Voor antibiotische therapie ter voorkoming van hart- en vaatziekten is op dit moment geen plaats in de klinische praktijk. Wel lijkt het aanbevelenswaardig om te streven naar optimale deelname van patiënten met een hoog vasculair risico aan het influenzavaccinatieprogramma, gezien de mogelijke verlaging van het risico op hart- en vaatziekten door deze vaccinatie.

Literatuur

- 1 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *INTERHEART Study Investigators. Lancet.* 2004;364:937-52.
- 2 Frothingham C. The relation between acute infectious diseases and arterial lesions. *Arch Intern Med.* 1911;8:153-62.
- 3 Visseren FLJ, Erkelens DW. Atherosclerose als infectieziekte. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:291-5.
- 4 Keller TT, Mairuhu ATA, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Peters RJG, Gorp ECM van. Acute luchtweginfecties en acute coronaire syndromen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:1267-72.
- 5 Visseren FLJ, Bouwman JJM, Bouter KP, Diepersloot RJA, Groot PhG de, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* 2000;84:319-24.
- 6 Keller TT, Sluijs KF van der, Kruijff MD de, Gerdes VE, Meijers JC, Florquin S, et al. Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1. *Circ Res.* 2006;99:1261-9.
- 7 Bouwman JJM, Visseren FLJ, Bouter KP, Diepersloot RJA. Azithromycin inhibits interleukin-6 but not fibrinogen production in hepatocytes infected with cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae. *J Lab Clin Med.* 2004;144:18-26.
- 8 Froberg MK, Adams A, Seacotte N, Parker-Thornburg J, Kolattukudy P. Cytomegalovirus infection accelerates inflammation in vascular tissue overexpressing monocyte chemoattractant protein-1. *Circ Res.* 2001;89:1224-30.
- 9 Zhu J, Shearer GM, Norman JE, Pinto LA, Marincola FM, Prasad A, et al. Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response. *Circulation.* 2000;102:2491-6.
- 10 Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Peters SL, Levels JH, Birjmohun R, Rotmans JJ, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J Lipid Res.* 2007;48:952-60.
- 11 Tonetti MS, d'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356:911-20.
- 12 Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wochenschr.* 1882;15:287-96.
- 13 Danesh J, Whincup P, Lewington S, Walker M, Lennon L, Thomson A, et al. Chlamydia pneumoniae IgA titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2002;23:371-5.
- 14 Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997;350:430-6.
- 15 Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Endovascular presence of viable Chlamydia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:827-32.
- 16 Hendrix MGR, Dormans PHJ, Kitslaar P, Bosman F, Bruggeman CA. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol.* 1989;134:1151-7.
- 17 Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med.* 1978;148:335-40.
- 18 Span AH, Grauls G, Bosman F, Boven CP van, Bruggeman CA. Cytomegalovirus infection induces vascular injury in the rat. *Atherosclerosis.* 1992;93:41-52.
- 19 Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation.* 1998;97:633-6.
- 20 Apfalder P, Loidl M, Nadrchal R, Makristathis A, Rotter M, Bergmann M, et al. Isolation and continuous growth of Chlamydia pneumoniae from arterectomy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:305-8.
- 21 Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J.* 1999;20:121-7.
- 22 Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:404-7.
- 23 Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, Salunkhe K, Home BD, Pearson RR, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation.* 2000;102:1755-60.
- 24 O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *Investigators in the WIZARD Study. JAMA.* 2003;290:1459-66.
- 25 Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, Anttonen O, Juvonen J, Melin J, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation.* 2002;105:1555-60.
- 26 Neumann F, Kastrati A, Miethke T, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Valina C, et al. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:2085-9.
- 27 Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *ACES Investigators. N Engl J Med.* 2005;352:1637-45.
- 28 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. N Engl J Med.* 2005;352:1646-52.
- 29 Zahn R, Schneider S, Frilling B, Seidl K, Tebbe U, Weber M, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Working Group of Leading Hospital Cardiologists. Circulation.* 2003;107:1253-9.
- 30 Vainas T, Stassen FR, Schurink GW, Tordoir JH, Welten RJ, Akker LH van den, et al. Secondary prevention of atherosclerosis through Chlamydia pneumoniae eradication (SPACE Trial): a randomised clinical trial in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:403-11.
- 31 Joensen JB, Juul S, Henneberg E, Thomsen G, Ostergaard L, Lindholt JS. Can long-term antibiotic treatment prevent progression of peripheral arterial occlusive disease? A large, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* [ter perse].
- 32 Gieffers J, Füllgraf H, Jahn J, Klinger M, Dalhoff K, Katus HA, et al. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation.* 2001;103:3511-6.
- 33 Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007;28:1205-10.
- 34 Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611-8.

- 35 Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:3039-45.
- 36 Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalisations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-32.
- 37 Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J*. 2004;25:25-31.
- 38 Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1549-53.
- 39 Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Brecht B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell response. *AIDS*. 2006;20:2275-83.
- 40 Grinspoon S, Carra A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.

Abstract

Infection-induced vascular disease: little evidence according to the Koch's postulates

- Infections with *Cytomegalovirus*, influenza virus, HIV and *Chlamydomphila pneumoniae* may contribute to the development of vascular disease by infecting the vascular wall directly or by initiating and propagating low-grade chronic inflammation.
 - Although this association appears plausible, it hardly fulfils Koch's postulates.
 - Based on the results of large randomised trials, it appears that antibiotic treatment targeting *C. pneumoniae* does not reduce the incidence of new vascular events in patients with clinically manifest vascular disease.
 - Influenza vaccination reduces the incidence of vascular disorders. Therefore efforts to optimise participation of high-risk patients in the influenza vaccination programme are advisable.
- Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:2883-7