

Antibiotika mot hjärtinfarkt?

Faran för resistensutveckling måste dock beaktas

Den pågående utvecklingen med nya rön som tyder på infektionsgenes till utbredda kroniska sjukdomsgrupper, också inom tumörområdet, framkallar hisnande perspektiv.

Redan kan vi bota duodenalsår och kanske förhindra ventrikeltumör med antibiotika, vi kan förebygga primär levercancer med hepatit B-vaccination, och möjligheten att förebygga cervixcancer genom vaccination bedöms som goda.

Kommer vi att kunna förebygga hjärtinfarkt med antibiotika?

Infektionsgenes till hjärt-kärlsjukdom?

Ischemisk hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i västvärlden. Trots att en rad riskfaktorer är kända, såsom hyperlipidemi, diabetes, hypertension, rökning m fl livsstilsfaktorer, har interventionseffekterna inte blivit så stora som man kunde hoppas.

Man har därför försökt finna andra faktorer som skulle kunna öppna vägen för effektivare prevention och behandling.

Det överraskande fyndet av en bakteriell etiologi till duodenalsår har verkat som en murbräcka för insikten att även andra kroniska sjukdomstillstånd kan ha en infektionsetiologi. Förhoppningar har väckts om möjligheten till framgångsrik antibiotikabehandling, såsom visats vid *Helicobacter pylori* och duodenalsår. Tidigare hypoteser om samband mellan kroniska infektioner och aterosogenes har fått ny aktualitet och intresset riktas nu särskilt mot *Chlamydia pneumoniae*. Skulle ett samband med ischemisk hjärt-kärlsjukdom kun-

na beläggas vore detta av revolutionerande betydelse.

Luftvägsinfektioner

Chlamydia pneumoniae är en bakterie som orsakar pneumoni och övre luftvägsinfektioner i epidemiska utbrott med varierande intervall, ibland på mer än tio år. Ett sådant större utbrott under 1994–1995 har beskrivits från norra Sverige [1]. Merparten av infektionerna är av lindrig natur och läker spontant, men övergår hos vissa individer i en kronisk form med långvarig hosta och uttalad trötthet som dominerande symptom.

Trots en vanligen låg incidens mellan utbrotten har mer än 50 procent av befolkningen antikroppar mot bakterien vid 40 års ålder, man ser en högre prevalens hos män och ett förvånansvärt likartat mönster världen över.

C pneumoniae kan även förorsaka exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom och astma, och bidrar möjligen till patogenesen vid dessa tillstånd [2]. Signifikant förhöjda antikropstitrar har uppmätts vid myokardit [3].

Gammal hypotes

Den första indikationen av ett samband mellan *Chlamydia* och ateroskleros kom redan på 1940-talet i en venerologisk avhandling från Sydafrika, där man observerat en högre grad av aterosklerotiska förändringar hos patienter med lymfocytära venerum (LGV), en sexuellt överförd sjukdom orsakad av en variant av *Chlamydia trachomatis*. Detta glömdes bort, kanske på grund av att LGV tack vare antibiotika snabbt blev en sällsynt sjukdom.

Epidemiologiska samband

När Saikku och medarbetare publicerade den första rapporten om ett samband mellan *Chlamydia pneumoniae* och ateroskleros respektive akut hjärtinfarkt i *Lancet* 1988 möttes detta med stor skepsis, bl a på grund av att dessa observationer baserades på enbart ett

antikroppssvar mot *C pneumoniae* och att korsreaktioner med andra mikroorganismer inte kunde uteslutas [5].

Flera forskargrupper har därefter i en rad seroepidemiologiska studier bekräftat Saikkus fynd [6–11]. Viktigare är dock att man kunnat påvisa *C pneumoniae*-DNA, hela organismen eller dess antigen, i aterosklerotiska plack medelst olika metoder såsom polymeraskedjereaktion (PCR), immunhistokemi, in situ-hybridisering och elektronmikroskopi [12–17]. *C pneumoniae* har också isolerats från skadad kärlvävnad [18]. Fynden har gjorts i kranskärl, aortklaffar, arteria carotis och aortaaneurysm [12–18]. Det finns emellertid även en studie där man inte har kunnat påvisa *C pneumoniae* från aterosklerotiska förändringar [19].

Under de senaste månaderna har experimentella studier på mus och kanin publicerats, där inokulation av smittämnet i luftvägarna lett till aterosklerotiska kärlförändringar, hos kanin dock först efter reinfektion [20, 21].

Infektion och aterosogenes

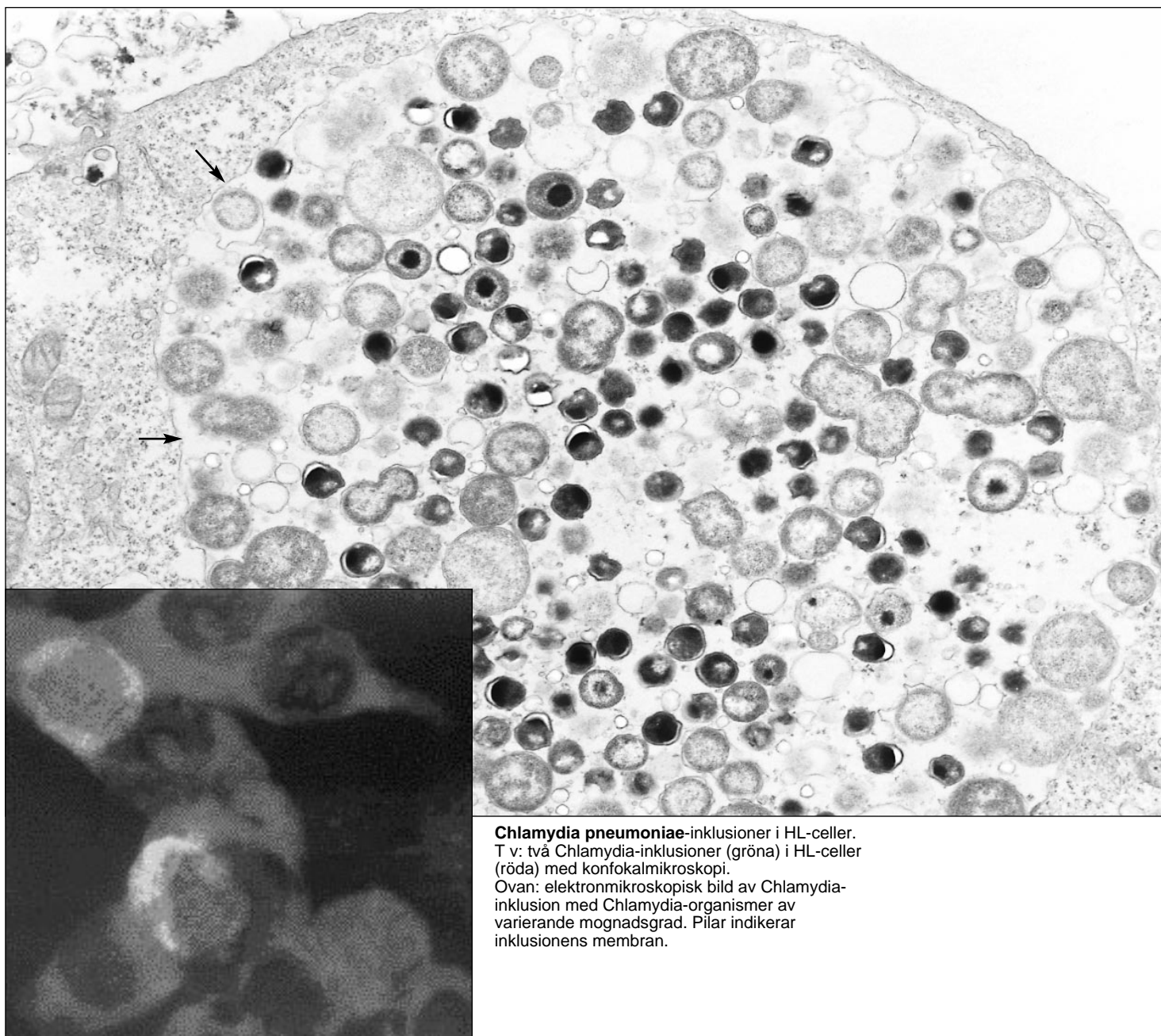
Patogenesen vid ateroskleros sådan den är känd i dag lämnar öppet för flera tänkbara angreppspunkter för mikrobiella agens, antingen i själva uppkomsten av plack eller vid ruptur av plack, vilket ofta är den utlösande faktorn vid akut ischemisk hjärtsjukdom. En infektion kan direkt påverka endotelet i kärlväggen, den kan leda till proliferation av glatta muskelceller och lokal inflammatorisk reaktion. Infektion medför också en rad indirekta effekter förmedlade bl a via korsreagerande antikroppar, med åtföljande autoimmun reaktion och aktivering av cytokiner, oxidativa metaboliter och koagulationsfaktorer [22, 23].

C pneumoniae kan i laboratoriet växa i humana endotelceller, glatta muskelceller och makrofager [24]. Den utsöndrar ett »heat shock»-protein, vilket finns även hos humana celler och

Författare

INGEGERD KALLINGS

överläkare, bakteriologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.



Chlamydia pneumoniae-inklusioner i HL-celler. T v: två Chlamydia-inklusioner (gröna) i HL-celler (röda) med konfokalmikroskopi. Ovan: elektronmikroskopisk bild av Chlamydia-inklusion med Chlamydia-organismer av varierande mognadsgrad. Pilar indikerar inklusionens membran.

som kan framkalla en autoimmun reaktion. C pneumoniae-antikroppar har associerats med förhöjt värde av C-reaktivt protein (CRP) och fibrinogen i plasma, en erkänd riskfaktor vid trombose [11, 25].

Metaanalys

I en metaanalys av 13 publicerade arbeten kunde man påvisa C pneumoniae med någon av tidigare nämnda metoder i aterosklerotiska plack från 52 procent av nära 500 patienter, mot 5 procent hos kontrollerna, en oddsratio på 10 (95 procents konfidensintervall 5–22) [26].

Detta bevisar dock inte ett kausalsamband. En tänkbar förklaring är att C

pneumoniae transporteras till kärlväggen som en mer eller mindre passiv passagerare inne i makrofager, vilka migrerar till preformerade plack som ett led i den inflammatoriska reaktionen.

Interventionsstudier

Efter det att allt fler indicier för ett samband mellan C pneumoniae och hjärt-kärlsjukdom framlagts initierades kliniska studier med antibiotikabehandling för att förebygga akut angina och återfall i hjärtinfarkt. Flera interventionsstudier planeras och några pågår, bl a i Finland och Sverige.

Några mindre studier är redan publicerade, varav en från Argentina, där man hos patienter med tecken till allvar-

lig ischemisk hjärtsjukdom kunde minska frekvensen av återfall i instabil angina, hjärtinfarkt och ischemisk hjärtdöd från 9 procent i kontrollgruppen till 1 procent ($P=0,036$) bland dem som behandlades med roxitromycin, ett makrolidantibiotikum. I den studien redogör man inte för korrelation med C pneumoniae-antikroppstitrar, inte heller för behandlingens effekt på inflammatoriska markörer [27].

I en studie från London fann man dels att förhöjda antikroppstitrar mot C pneumoniae hos män som hade haft en hjärtinfarkt korrelerade med akut kardiovaskulär sjukdom, dels att behandling med azitromycin, också detta en makrolid, minskade risken för ny in-

ANNONS

farkt samtidigt som Chlamydia-antikropparna minskade [28].

Ytterligare forskning

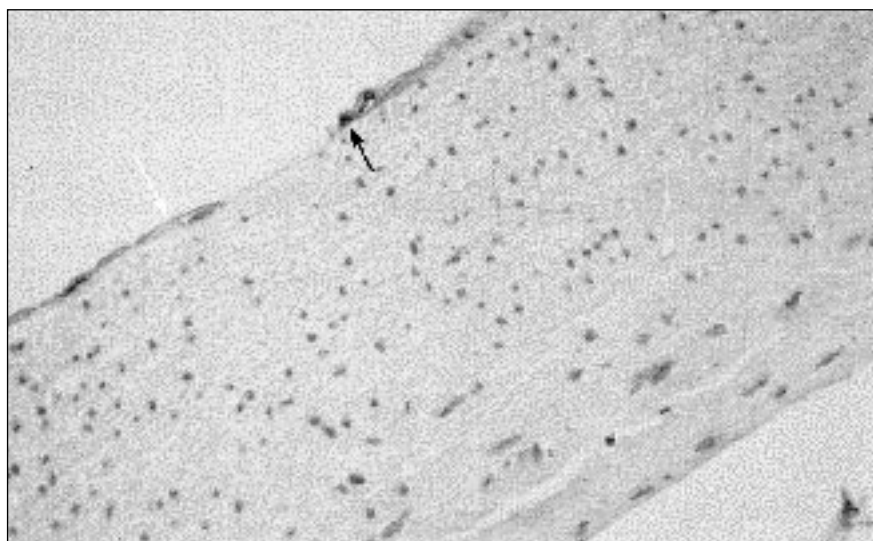
Ett vidsträckt forskningsfält ligger nu öppet, med många angelägna frågeställningar av såväl epidemiologisk som klinisk och mikrobiologisk karaktär. Ser man exempelvis någon variation i morbiditeten i akuta hjärtinfarkter motsvarande de ofta långa intervallen mellan utbrott av *C pneumoniae*-infektion? Medför antikroppar någon skyddande immunitet eller bidrar de till den patogenetiska processen? Kan en okomplicerad luftvägsinfektion leda till kärlvägsaffektion utan att först ha orsakat kronisk infektion i luftvägarna?

Drygt tio år efter det att *C pneumoniae* fått ett eget artnamn, en kort tid i dessa sammanhang, är bakteriens genetik och patogenes endast ofullständigt kända. Dess eventuella specifika roll på det molekylära planet för uppkomst av ateroskleros är praktiskt taget okänd. Denna obligat intracellulära och svårödlade parasit lånar sig inte gärna till molekylärgenetiska studier, vilket har hindrat en snabb kunskapsutveckling.

Kommer de diagnostiska laboratoriemetoder som idag är relativt exklusiva forskningsredskap att utvecklas för allmän tillgänglighet vid kliniska laboratorier för exempelvis hälsoundersökningar? Är det en persisterande, kronisk infektion som skall behandlas eller en reinfektion som skall förhindras: nota bene när man väl har visat ett kausalsamband? Vi kan säkerligen se fram mot en expansiv och spännande utveckling inom detta område.

Antibiotikaprevention och resistens

Det kommer sannolikt att dröja innan en eventuell kausativ roll för *C pneumoniae* vid ateroskleros är klart etablerad och man har ett enkelt test för att påvisa förekomst av smittämnet i det enskilda fallet. Det kommer också att dröja innan resultaten av pågående kli-



Histopatologiska snitt av aorta från kaniner efter intranasal immunisering med *Chlamydia pneumoniae*.

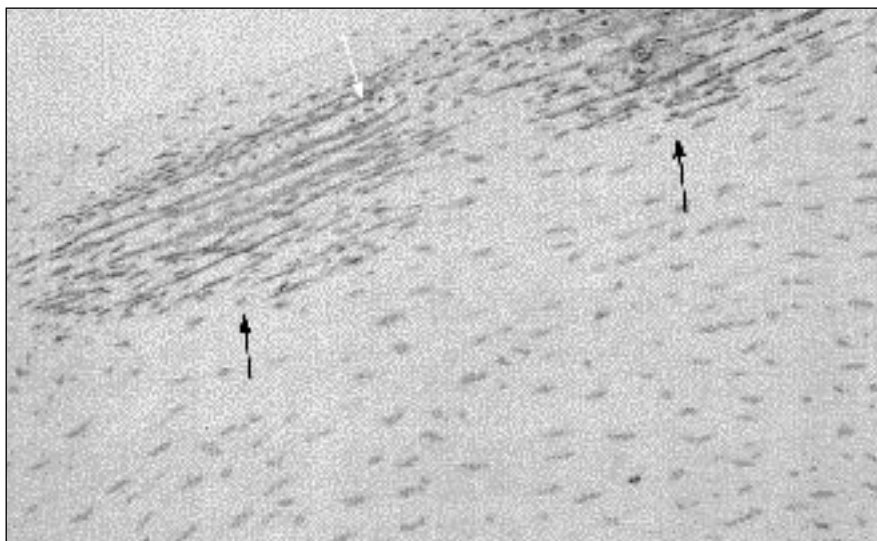
Ovan: Immunperoxidafärgning av endotel; mörk cell med antigen/antikropsreaktion (fylld pil), normal, ljus endotelcell (ofylld pil)

Motstående sida: Hematoxylin-eosinfärgning som visar förkalkade stråk (fylld pil) och mononukleära inflammatoriska celler i lesion (ofylld pil).

Bilderna har ställts till förfogande av professor Pekka Saikku, Folkhälsoinstitutet, Uleåborg.

niska provningar kan bedömas som tillräckligt entydiga för att utgöra grund för behandlingsrekommendationer. En del av den hittills uppmätta behandlingseffekten kan exempelvis bero på en ospecifik antiinflammatorisk effekt av antibiotika.

Skulle antibiotikabehandling mot hjärtinfarkt bli aktuell står vi inför en avsevärd upptrappning av antibiotikaförbrukningen. För ett år sedan varnade Ragnar Norrby i en intervju i Läkartidningen för att en okritisk antibiotikabehandling vid *H pylori*-infektion, utöver ulcusbehandling, kan leda till ett skräckscenario beträffande resistenssituationen [29]. Mortaliteten i hjärtinfarkt är 20 gånger högre än den i ventrikelcancer, och ca 200 000 svenskar har idag diagnosen angina pectoris. Behandling av dessa patienter med azitromycin 500 mg per dag i tre dagar, en dos som användes i den citerade studien från London, skulle i ett slag öka makrolid användningen med 600 000 definierade dygnsdoser (DDD), eller 16 procent årligen, under förutsättning att man håller sig till strikta behandlingskriterier. Makrolidförbrukningen i landet är redan hög och en skarp varning för



överförskrivning av makrolider har framförts av Nilsson-Ehle och Cars [30] med hänsyn till risken för resistensutveckling.

En utbredd antibiotikaresistens medför ökad infektionsmorbidity, ökade kostnader för läkemedel och förlängda vårdtider. Ett beslut att acceptera prevention med antibiotika mot ischemisk hjärt-kärlsjukdom måste därför vara välgrundat. Kan man å andra sidan rädda liv genom en enkel antibiotikabehandling med få biverkningar för patienten kommer skälen för en restriktiv antibiotikaanvändning att väga lätt.

Tväarsektoriell referensgrupp

Det finns i landet en lång och framgångsrik tradition för en riktad och kontrollerad antibiotikabehandling. Nu finns även ett väl utvecklat system med lokala och centrala Strama-grupper (Strategigrupperna för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens). I samband med att Smittskyddsinstitutet (SMI) nyligen arrangerade ett symposium kring C pneumoniae vid såväl kardiovaskulär sjukdom som luftvägssjukdomar bildades en tvärasektoriell referensgrupp med repre-

sentanter för specialistföreningarna inom kardiologi, internmedicin, allmänmedicin, infektionssjukdomar och medicinsk mikrobiologi samt för SMI och Strama.

Syftet med denna grupp är att följa utvecklingen, etablera referensmetoder för laboratediagnostik, fastställa diagnostiska kriterier och fungera som ett bollplank vid planering och uttolkning av kliniska prövningar, eventuellt också initiera samordning av kliniska studier så att dessa blir av tillräcklig storlek och stringens för att kunna ge svar på frågan om C pneumoniae roll vid hjärt-kärlsjukdom och effekten av antibiotikabehandling.

Referenser

- Gnarpe H, Gnarpe J, Gästrin B, Hallander H. Chlamydia pneumoniae and Myocarditis. Scand J Infect Dis 1997; Suppl 104: 50-2.
- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH et al. Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 983-5.
- Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial

fatty streaks and atheromatous plaques. South African Medical Journal 1992; 82: 158-60.

- Ong G, Thomas BJ, Mansfield AO, Davidson BR, Taylor-Robinson D. Detection and widespread distribution of Chlamydia pneumoniae in the vascular system and its possible implications. J Clin Pathol 1996; 49: 102-6.
- Nyström-Rosander C, Thelin S, Hjelm E, Lindquist O, Pahlson C, Friman G. High incidence of Chlamydia pneumoniae in sclerotic heart valves of patients undergoing aortic valve replacement. Scand J Infect Dis 1997; 29: 361-5.
- Laitinen K, Laurila A, Pyhälä L, Leinonen M, Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. Infect Immun 1997; 65 (11): 4832-5.
- Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? Lancet 1997; 349: 1391-2.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997; 350: 430-6.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. Lancet 1997; 350: 404-6.
- Gupta S, Leatham EW, Carrington D. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infection. Circulation 1997; 96 (2): 404-7.

En fullständig referenslista kan erhållas från Ingegerd Kallings, Bakteriologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, 105 21 Stockholm.

Se även artikeln på sidan 2334 i detta nummer.