

Infektion orsakar åderförkalkning?

Möjligt samband mellan *Chlamydia pneumoniae* och ateroskleros

Infektion som bakomliggande orsak till ateroskleros har under senare år alltmer tilldragit sig intresse. *Chlamydia pneumoniae* är en av de organismer som här kommit i fokus. Nyligen redovisade resultat av antibiotikabehandling vid vasculär sjukdom kan ge ytterligare stöd för infektionshypotesen och pekar dessutom mot helt nya vägar avseende terapi vid kardiovaskulär sjukdom på ateroskleros bas. Bekräftande behandlingsstudier krävs dock innan antibiotika kan övervägas för sådan behandling. De resultat som hittills visar på ett samband mellan *C pneumoniae* och ateroskleros summeras.

Sambandet mellan *Chlamydia pneumoniae* (twar) och hjärtsjukdom kommenterades 1994 i Läkartidningen [1]. Under det senaste året har två studier som visat på positiv effekt av antibiotika vid kardiovaskulär sjukdom väckt betydande uppmärksamhet. Det kan därför vara på sin plats att på nytt gå igenom de resultat som idag pekar mot ett samband mellan åderförkalkning och *Chlamydia pneumoniae*. Detta samband kan beskrivas inom fyra olika kategorier. Dessa utgörs av seroepidemiologiska studier, vävnadsundersökningar, experimentella modeller samt behandlingsstudier.

Antikroppsreaktion kopplad till åderförkalkning

År 1988 beskrev Saikku och medarbetare för första gången att patienter som insjuknat i akut hjärtinfarkt hade IgG- och IgA-antikroppar mot *Chlamydia pneumoniae* i högre frekvens och titer än kontrollpersoner [2]. Detta gällde också för patienter med kronisk kranskärlsjukdom. Senare har samma grupp visat att även immunkomplex innehållande antikroppar mot *C pneumoniae* är vanligare hos patienter med kliniska tecken på kardiovaskulär sjukdom än hos till synes friska kontroller [3].

Ett dussintal publicerade studier samt några kongresspresentationer har visat en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom kopplad till förekomst av antikroppar mot *C pneumoniae* [4-15]. Två rapporter har dock inte funnit något sådant samband [16, 17]. Även cerebrovaskulär sjukdom har visats vara associerad med en ökad antikroppsreaktion mot *C pneumoniae* [9].

Det har visats att det finns skillnader i antikroppsreaktion mot *C pneumoniae* mellan könen; hos vuxna individer finner man omkring 10 procent högre frekvens hos män. Vidare tycks antikroppsreaktionen öka med åldern. Rökare har högre förekomst av *C pneumoniae*-antikroppar än icke rökare. Dessa faktorer måste vägas in vid statistiska jämförelser.

Risikfaktorer

Bland de allmänt erkända riskfaktorerna för ateroskleros utgör således rökning en samvariabel vad avser antikroppsreaktion mot *C pneumoniae*. Hypertoni, en annan sådan riskfaktor, tycks inte vara kopplad till *C pneumoniae* [7]. Inte heller diabetes tycks samvariera med *Chlamydia*-antikroppar [13].

Beträffande hyperlipemi är data motstridiga. Sålunda fann Patel och medarbetare [14] inget samband mellan serumlipider och antikroppsreaktion mot *C pneumoniae*, medan så var fallet i en annan studie [18]. I de flesta fall anses hyperlipemi vara dietärt betingat. En eventuell koppling till antikroppar mot *C pneumoniae* skulle möjligen kunna spegla sociokulturella förhållanden. Möjligen kan index för kroppsmassa också samvariera med *Chlamydia*-antikroppar [19].

I de studier som publicerats har vägning för de kända riskfaktorerna skett i varierande grad. Hänsyn härtill kan påverka bedömningen av vissa resultat. Således påvisades i en tidig studie ett samband mellan antikroppar mot *C pneumoniae* och koronarförträngning endast hos rökare men inte hos icke-rökare [5]. De flesta senare studier har dock påvisat ett positivt samband även efter korrigering för rökvanor. Nyligen har en metaanalys publicerats som ger

Författare

KENNETH PERSSON

docent, överläkare, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

JENS BOMAN

biträdande överläkare, kliniskt virologiskt laboratorium, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

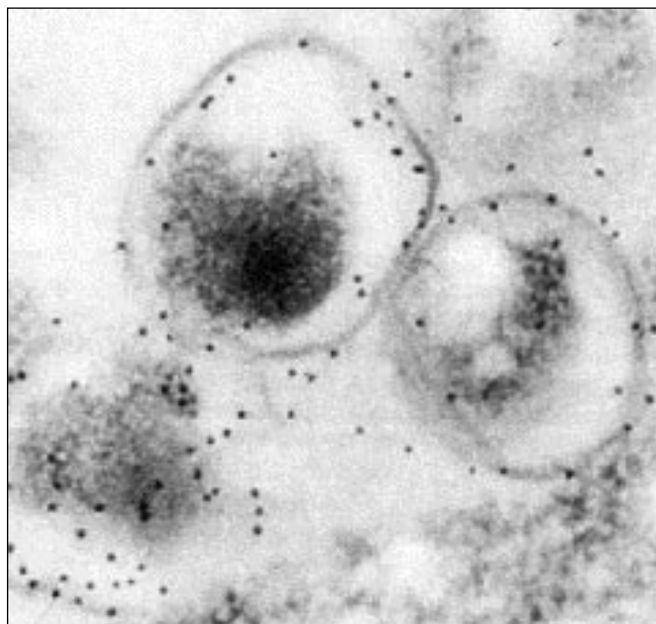
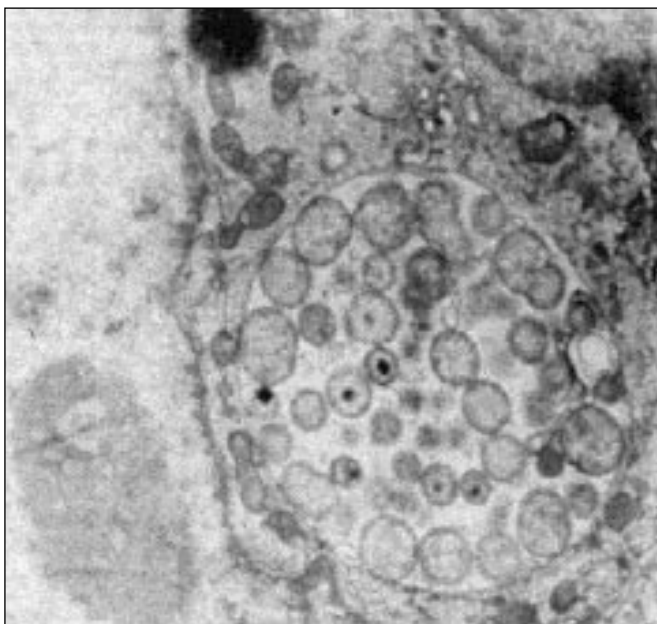
ett stöd för ett samband mellan hjärt-kärlsjukdom och förekomst av antikroppar mot *C pneumoniae* [20].

Tvårsnittsstudier

Flertalet studier har varit tvärsnittsstudier, där en patientgrupp med manifest hjärt-kärlsjukdom jämförts med kontroller efter vägning av riskfaktorer. Frånvaro av manifesta tecken på kardiovaskulär sjukdom hos kontrollerna innebär inte att dessa är fria från ateroskleros. Endast två prospektiva studier har publicerats, samt dessutom en kongresspresentation [7, 13, 15]. I en av dessa studier från Helsingfors visade man att antikroppar mot *C pneumoniae* inte predicerade infarktinsjuknande under en femårig uppföljningsperiod. Däremot fann man högre förekomst av IgA-antikroppar mot *C pneumoniae* ett halvår före insjuknandet i den undersökta gruppen än hos kontroller.

I en annan finsk studie med en sjuårig uppföljningsperiod påvisades ett samband mellan antikroppsreaktion vid studiens början och infarktinsjuknande under uppföljningsperioden i en grupp från östra Finland men inte i en motsvarande grupp från västra Finland. Denna skillnad observerades hos icke-diabetiker, medan de med känd diabetes inte uppvisade någon koppling mellan antikroppsreaktion och infarkt. Det bör påpekas att infarktinsjuknandet bland icke-diabetiker var fyra gånger större i gruppen från östra Finland, dock utan att antikroppsreaktionen generellt skilde sig från den i gruppen från västra Finland.

I en kongressrapport redovisades en ökad antikroppsreaktion vid studiestarten hos patienter som under en femårs-



Elektronmikroskopiska bilder av *Chlamydia pneumoniae* i mononukleära celler efter experimentell infektion. T v: inklusion med ett flertal rundade *C pneumoniae*-organismer; t h motsvarande preparat där guldmärkta monoklonala antikroppar reagerar med *chlamydia*organismerna. Bilderna har ställts till förfogande av professor Reinhard Marre, avdelningen för medicinsk mikrobiologi och hygien, universitetet i Ulm, Tyskland.

period utvecklade angina pectoris eller infarkt. Jämförelsen gjordes med personer som förblivit hjärtfriska under observationstiden och som i efterhand utvalts som kontroller.

Ärftliga faktorer

Ärftliga faktorer kan påverka sambandet mellan koronariskleros och *C pneumoniae*. Man fann nämligen i en studie att *Chlamydia*-antikroppar tillsammans med förhöjt lipoprotein (a) var kopplade till vissa HLA-DR-typer [10]. Denna konstellation var signifikant vanligare hos patienter med kranskärlsförträngning än hos kontroller. Resultaten har ytterligare stöd i en nyligen presenterad preliminär rapport [21]. En ärftlig komponent anses föreligga vid utveckling av ateromatös hjärt-kärlsjukdom. Klass 2-relaterade immunreaktioner är centrala vid såväl antikropsbetingade som cellulära immunologiska förlöpp.

Ett särskilt reaktionsmönster på *C pneumoniae*-infektion skulle kunna vara kopplat till vissa HLA-DR-typer, som t ex en ökad benägenhet för kronisk infektion. En annan möjlighet är att vissa HLA-grupper ger ett kraftigare antikrops svar efter genomgången infektion, men samtidigt också inverkar på den individuella benägenheten för åderförkalkning. Vidare studier får klarlägga detta förhållande.

Ökad förekomst av *C pneumoniae*-antikroppar och immunkomplex har också rapporterats hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom [22]. Det är en allmän klinisk erfarenhet att sådana patienter trots ofta komprometterad syresättning av blodet inte har en ökad frekvens av kardiovaskulära sjukdomar. I ljuset av antikropsfynden avseende *C pneumoniae* skulle man dock

förväntat sig annorlunda. Det är vanligt att denna grupp av patienter behandlas med t ex tetracykliner under långa perioder och vid upprepade tillfällen. Sådan behandling skulle förväntas vara effektiv mot *C pneumoniae* och kunde på så vis förhindra en kärlskadad betingad av en sådan infektion.

Kvarstår dock det faktum att de seroepidemiologiska studier som knyter *C pneumoniae* till kardiovaskulär sjukdom bygger på samma typ av fynd som också beskrivs vid kronisk obstruktiv lungsjukdom. Nyligen har man i en omfattande populationsbaserad studie visat ett samband mellan kronisk obstruktiv lungsjukdom och koronarsjukdom [23].

I några studier har man också sökt påvisa *C pneumoniae* i svalgprov från patienter med manifest kardiovaskulär sjukdom. I en sådan studie fann man nukleinsyra från *C pneumoniae* hos sju av 61 infarktpatienter (11 procent), hos 0 av 61 kontroller [24]. Även högre frekvenser med nukleinsyraförstärkning (PCR) har redovisats i preliminär form [25]. I en annan studie påvisades med odling *C pneumoniae* hos 2 procent av patienterna, hos 3,6 procent av kontrollerna [16].

C pneumoniae påvisad i kärlvävnad

År 1992 rapporterades för första gången fynd i ateromatösa plack i kärlväggarna som kunde tyda på närvaro av *C pneumoniae* [26]. Man identifierade i elektronmikroskopiska preparat strukturer som påminde om de päronformade kroppar som man funnit vid undersökning av isolerade stammar av *C pneumoniae*. Dessutom kunde man med monoklonala antikroppar mot *Chlamydia* finna reaktivitet i ateroma-

tösa plack med en specifik antikropp mot *C pneumoniae*, liksom med en antikropp mot det gemensamma lipopolysackaridantigenet hos samtliga *Chlamydia*-arter. Däremot reagerade inte specifika antikroppar mot *C trachomatis* eller *C psittaci*. Sju fall ingick i rapporten.

Materialet utökades senare till 36 fall, som presenterades separat [27]. I 15 fall av dessa 36 (42 procent) påvisades immunhistokemiskt med monoklonala antikroppar reaktivitet i ateromatöst omvandlad kärlvävnad. Åter reagerade en specifik antikropp mot *C pneumoniae*, liksom en antikropp mot det grupp-gemensamma antigenet. En specifik *C trachomatis*-antikropp gav ingen reaktion. Den specifika *C pneumoniae*-antikroppen reagerar med ett helt annat antigen än den grupp-gemensamma. Det är därför osannolikt att en tillfällig korsreaktivitet med ett krossseget eller annat helt orelaterat antigen skulle kunna vara för handen, eftersom det skulle förutsätta åtminstone två olika sådana korsreaktioner. Reaktiviteten har observerats främst i makrofager av sk skumcellstyp samt i glatta muskelceller i ateromatösa plack, men inte i frisk kärlvävnad från samma individer.

Nukleinsyra från *C pneumoniae* påvisades i 13 av 30 prov från ateromatös kärlvävnad med hjälp av polymeraskedjereaktion (PCR). Två olika målse-

kvenser påvisades från olika delar av genom hos *C pneumoniae*. För att ytterligare bekräfta identiteten hos de erhållna fragmenten sekvenserades ett 851 baspar långt fragment från genen för ribosomalt RNA. En fullständig överensstämmelse med sekvensen hos en typstam av *C pneumoniae* förelåg.

Med elektronmikroskopi undersöktes 21 preparat, varav sex innehöll typiska *C pneumoniae*-liknande organismer och ytterligare elva okarakteristiska former. I fyra av de 21 undersökta preparaten kunde man inte finna några Chlamydia-liknande partiklar.

Minst 15 studier

Minst 15 olika studier har påvisat *C pneumoniae* endera som antigen med immunhistokemi eller som nukleinsyra med hjälp av PCR [28-42]. I en studie där aterektomimaterial från kranskärl undersöktes kunde man med PCR erhålla positivt resultat endast hos en patient av 50 [16]. Frekvensen av positiva fynd med immunhistokemi varierar i olika studier från ca 40 procent till 75 procent. Med PCR har man påvisat från 2 till 100 procent, dock ofta mellan 25 och 50 procent. Positiva fynd har gjorts i kranskärl, bukaorta, iliaca-, femoralis- och carotiskärlen. I en studie påvisades även *C pneumoniae*-DNA från iliacaavenen i ett fall av två [36].

Nyligen har man i två olika studier rapporterat att *C pneumoniae* kunnat påvisas med PCR i hjärtklaffar som ersatts på grund av aterosklerotiska eller andra förändringar. *C pneumoniae*-liknande organismer kunde också påvisas i vävnaden med elektronmikroskopi [43, 44].

Eftersom *C pneumoniae* påvisats främst i makrofager i kärlplack är det möjligt att organismerna, eller kanske endast delar av organismer, passivt följt med makrofagströmmarna till inflammationshärden och därmed inte har något direkt med åderförkalkningsprocessen att göra utan endast utgör »åskådare». För att belysa denna fråga har kärlvävnad jämförts med annan vävnad genom undersökning med immunhistokemi och PCR. Medan man i kardiovaskulär vävnad påvisade positiva fynd i 34 procent av fallen uppvisade annan vävnad signifikant lägre frekvenser: lunga 13 procent, lever 10 procent, mjälte 5 procent, benmärg 10 procent, lymfkörtel 8 procent och granulomatös vävnad 10 procent. Detta skulle tyda på en selektiv förekomst främst i kärlvävnad [37].

I publicerade studier där man försökt att odla organismer från ateromatös kärlvävnad har man i de flesta fall misslyckats [16, 27]. Det finns dock två rapporter där man kunnat isolera *C pneumoniae* [45, 46]. I ett sådant fall kunde

man från koronarkärl från patient som hjärtrtransplanterats isolera en stam av *C pneumoniae*. Detta fynd kunde upprepas på tre olika laboratorier som erhållit material. I ett annat fall isolerades *C pneumoniae* från ateromatös vävnad från ett carotiskärl. Ytterligare en rapport, som ännu är preliminär, anger 8 av 65 odlingspositiva [47]. Här kunde man även påvisa *C pneumoniae*-DNA i mononukleära celler i blodet hos tre av fem med positivt odlingsfynd från carotiskärlplack.

Makrofager kan således tänkas fungera som reservoar för *C pneumoniae* och transportera dessa organismer runt i kroppen. Preliminära fynd tycks peka på att monocyter i blodet kan fungera just så. En sådan rapport anger att 13 procent av 65 patienter med kardiovaskulär sjukdom hade DNA från *C pneumoniae* i mononukleära celler i blodet. I inget fall bland kontroller gjordes ett sådant fynd [48]. Ytterligare en studie påvisade med PCR DNA från *C pneumoniae* i mononukleära celler från blod i hög frekvens hos patienter med hjärt-kärlsjukdom. Fyndet var dock även vanligt hos blodgivare, som utgjorde kontrollmaterial. I åldersmatchade grupper förelåg ingen skillnad mellan patienter och kontroller [49].

C pneumoniae framkallar kärlskada hos djur

För att söka visa att *C pneumoniae* har en direkt påverkan på atherogenesen har djurmodeller prövats. Tre studier har använt vita Nya Zeeland-kaniner, som utvecklar åderförkalkning efter viss kost eller efter mekaniskt framkallad skada på kärlendotelet. Kaniner av detta slag har inokulerats intranasalt med *C pneumoniae*. Efter primärinfektion kan organismer påvisas med odling eller PCR i tre veckor, varefter infektionen tycks läka med normalt histologiskt utseende på lungvävnad och med negativa mikrobiella fynd [50]. Under infektionsfasen påvisades *C pneumoniae* förutom i lungorna också i lever och mjälte. Efter reinfektion kunde *C pneumoniae* påvisas i sex till sju veckor i lungorna. Härefter tycktes infektionen ha läkt ut [51]. Majoriteten av de infekterade djuren svarade serologiskt med antikropsutveckling.

I två studier uppvisade tre av sex djur efter primärinfektion, respektive fem av tretton efter reinfektion, inom två till tre veckor histologiska förändringar i aortabågen med utseende som vid ateromatosis [50, 51]. Kontrolldjuren uppvisade inga förändringar. Däremot kunde man i en av de tre studierna inte finna några förändringar i aorta [52].

När kärlförändringar iakttoogs var regelbundet vävnaden också immunhistokemiskt positiv med Chlamydia-spe-

cifika antikroppar. Vid slutet av observationsperioderna, dvs efter tre till fyra veckor, återfanns inte några kärlförändringar. Det tycks således ha förelegat en övergående infektion med *C pneumoniae* i djuren, med spridning från lungorna till lever och mjälte samt utveckling av kärlförändringar liknande dem vid ateromatosis.

Efter en månad tycks infektionen ha läkt ut utan att lämna permanenta förändringar i kärlbanan.

Försök på transgena möss

Motsvarande försök har utförts på möss. I detta fall användes transgena möss med en ärftlig brist på apolipoprotein E [53]. Dessa möss utvecklar spontan ateroskleros utan särskild diet. Efter primär inokulation i nasofarynx vid 8 eller 16 veckors ålder, eller efter upprepade inokulation vid 8, 10 och 12 veckors ålder, utvecklar djuren en övergående infektion i lungor där man kan isolera organismen under de två första veckorna, under första veckan också från mjälte och aorta. Med PCR påvisades *C pneumoniae*-DNA från lungor och aorta intermitterande i upp till 20 veckor. Efter upprepade infektion var DNA-fyndet vanligare. Aterosklerosutvecklingen, som sker spontant hos dessa djur, började under det att lungförändringarna kvarstod men fortsatte även sedan lungförändringarna försvunnit. Immunhistokemiskt påvisades Chlamydia-antigen i de ateromatösa förändringarna. Studien visar att *C pneumoniae* har en tendens att söka sig till dessa ateromatösa förändringar i kärlen. Huruvida Chlamydia påskyndar atherogenesen hos denna typ av djur får kommande studier visa.

Kortison väcker slumrande infektion?

En intressant observation är att kortison tycks kunna väcka till liv en slumrande infektion hos tidigare infekterade men odlingsnegativa möss. I en studie var två av tio möss fortfarande odlingspositiva från luftvägarna 28 dagar efter inokulation [54]. Bland djur som erhållit sex doser kortison kunde man med både odling och PCR från lungvävnad påvisa *C pneumoniae* i sex av tretton fall. Inga av kontrolldjuren var odlingspositiva.

I ytterligare en studie gavs kortison till möss 14 eller 30 dagar efter primärinfektion då *C pneumoniae* ej kunde påvisas [55]. På dag 12 respektive 9 påvisades *C pneumoniae* åter hos 60 procent av djuren. Dessa resultat visar att en icke påvisbar infektion med *C pneumoniae* med all sannolikhet föreligger, och att denna infektion kan aktiveras av kortisonbehandling. Under hur lång tid en ►

ANNONS

ANNONS

slumrande infektion kan kvarstå är okänt.

Försök att odla *C pneumoniae* in vitro har visat att organismerna kan föröka sig i såväl glatta muskelceller och endotelceller som i monocyter från blodet [56-58]. En produktiv infektion erhålls i blodmonocyter först efter det att cellerna odlats in vitro i två dygn [59]. Dessförinnan är cellerna inte permisiv. Fynden sammantagna visar att celler som förekommer i kärlväggen, och där antigen och nukleinsyra från *C pneumoniae* påträffats, också förmår underhålla en aktiv infektion in vitro.

Positiva fynd vid antibiotikabehandling

Under 1997 har två behandlingsstudier publicerats där antibiotika prövats hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom. I en studie ingick 213 patienter som nyligen haft hjärtinfarkt [60]. Patienterna delades in i tre grupper: de som saknade antikroppar mot *C pneumoniae*, de med en hög titer av antikroppar och en tredje grupp med låg eller gränsvärdestiter av antikroppar. Bland 80 antikroppspositiva patienter behandlades 40 med azitromycin, 20 fick placebo och 20 behandlades inte alls.

Under de följande ca 18 månaderna noterades allvarliga hjärthändelser som angina pectoris, reinfarkt, hjärtdöd eller behov av intervention som bypasskirurgi. Bland de antikroppspositiva visade sig en statistiskt signifikant skillnad med avseende på förekomst av allvarliga hjärthändelser mellan dem som erhållit antibiotikabehandling och dem som placebobehandlats eller varit utan behandling. Den behandlade gruppen tycktes skyddad jämfört med placebo- och den obehandlade gruppen. Frekvensen komplikationer var hos den behandlade gruppen lika låg som hos den antikroppsnegativa. Ett något övrigt fynd var att nästan hälften av de behandlade helt förlorade mätbara antikroppar mot *C pneumoniae* efter sex månader. Detta var ovanligt i kontrollgrupperna.

Ytterligare en studie har presenterats där patienter med instabil angina behandlats med roxitromycin [61]. I denna multicenterstudie jämfördes 93 patienter som behandlades med roxitromycin i minst tre dagar med 93 patienter med placebobehandling. Grupperna följdes under en månad. I den placebo-behandlade gruppen inträffade allvarlig hjärthändelse enligt ovan hos 10 procent av fallen, medan man i den behandlade gruppen observerade sådana komplikationer hos endast 1 procent. Skillnaden var statistiskt signifikant. Ingen undersökning av serologiska eller andra markörer för *C pneumoniae* redovisades i denna studie. Resultaten antyder

en gynnsam effekt av antibiotika vid instabil angina, dock utan att knyta denna effekt till något specifikt agens.

Ingen av studierna har inkluderat andra agens som också skulle kunna påverkas av antibiotika. Det är därför tänkbart att den positiva effekten av antibiotika kan bero på en påverkan på andra bakterier som eventuellt skulle kunna vara betydelsefulla i sammanhanget.

Vad återstår?

Serologiska studier har pekat på ett samband mellan *C pneumoniae* och kärlsjukdom på basen av ateroskleros. Afficerad kärlvävnad innehåller hela organismen samt antigen och DNA från *C pneumoniae*. En möjlighet är att detta material transporterats med monocyter från lungorna eller annan reservoar i kroppen till platsen för en inflammatorisk process i kärlväggen, och endast av en tillfällighet påvisas i kärlväggen. Detta är åskådarteorin.

Den andra möjligheten är att organismerna passivt eller aktivt med monocyter eller på annat sätt når kärlväggen och där förstärker en pågående process eller möjligen initierar en sådan. En infektiös process med levande organism är inte helt nödvändig för en aktiv roll för *C pneumoniae*. Ett immunologiskt svar på främmande antigena strukturer från organismen är också en möjlighet. En sådan mekanism tros föreligga vid ögonsjukdomen trakom, som framkallas av den besläktade *C trachomatis*.

Det normala förloppet vid en luftvägsinfektion med *C pneumoniae* är en övergående sjukdom som läker utan kvarvarande symtom och där organismerna inte längre kan påvisas. Ett antikroppsvar efterlämnar IgG-antikroppar som kvarstår under lång tid. I vissa fall tycks individer bli kroniskt infekterade eller symptomfria bärare under månader och år. Vad som slutligen sker i dessa fall är okänt.

Närvaron av antigen och DNA från *C pneumoniae* i kärlvävnad och blodmonocyter antyder möjligheten av en kronisk eller latent infektion. En sådan infektion skulle kunna medverka vid utveckling av ateroskleros. Om man regelmässigt kunde påvisa mRNA från aterosklerotiska plack eller blodmonocyter skulle detta ge stöd för att en aktiv infektion föreligger. Positiva odlingsresultat skulle ytterligare förstärka en sådan tanke. Hittills har man inte rapporterat förekomst av mRNA, och endast i två publicerade fall har man kunnat isolera smittämnet.

Osäkerhet råder således om det tillstånd som betingar fynden av antigen och DNA från *C pneumoniae* i bl a kärlvävnad. En organism som kan föröka

sig är också nödvändig för att man skall kunna förvänta någon effekt av antibiotika. Om *C pneumoniae* i kärlvävnad i stället representerar icke viabelt material kan detta givetvis fortfarande ge upphov till en immunologisk reaktion, men antibiotika är i ett sådant fall verkningslösa. Det är alltså av stort intresse att klarlägga huruvida *C pneumoniae* kan etablera ett slumrande tillstånd eller en kronisk infektion i makrofager och andra celler.

Ytterligare behandlingsstudier behövs för att bekräfta de redan publicerade resultaten. Det är fullt tänkbart att antibiotika kan ha en gynnsam effekt på hjärt-kärlsjukdom av andra skäl än den antibakteriella. Således kan man tänka sig antiinflammatoriska effekter av flera slag. För att kunna stärka ett kausalsamband mellan *C pneumoniae* och hjärt-kärlsjukdom krävs någon mätbar mikrobiell parameter, förutom kliniska parametrar, för att avgöra effekten av antibiotika.

Om en gynnsam klinisk effekt av antibiotika visas vara kopplad till suppression eller eradikering av *C pneumoniae* skulle detta på ett avgörande sätt ge stöd för tesen att denna organism har en aktiv roll vid ateroskleros. Antibiotikabehandling skulle då få en uppenbar plats vid ateroskleros kärlsjukdom. När studier föreligger som otvetydigt visar på en sådan gynnsam effekt kan man avgöra vilken plats antibiotikabehandling bör ha vid kardiovaskulär sjukdom.

Referenser

2. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; I: 983-6.
3. Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen S, Valtonen V, Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130-4.
5. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992; 268: 68-72.
7. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 273-8.
10. Dahlén GH, Boman J, Slunga Birgander L, Lindholm B. Lp(a) lipoprotein, IgG, IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1995; 114: 165-74.
13. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, Haffner SM, Rönnemaa T, Pyörälä K et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic sub-

- jects in Finland. *Eur Heart J* 1996; 17: 682-8.
14. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311: 711-4.
 16. Weiss SM, Roblin PM, Gaydos CA, Cummings P, Patton DL, Schulhoff N et al. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy. *J Infect Dis* 1996; 173: 957-62.
 18. Laurila A, Bloigu A, N yh  S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* antibodies and serum lipids in Finnish men: cross sectional study. *BMJ* 1997; 314: 1456-7.
 22. Von-Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, Liippo K, Surcel HM, Leinonen M et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 155-64.
 23. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567-72.
 24. Blasi F, Cosentini R, Raccanelli R, Massari FM, Arosio C, Tarsia P et al. A possible association of *Chlamydia pneumoniae* infection and acute myocardial infarction in patients younger than 65 years of age. *Chest* 1997; 112: 309-12.
 27. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993; 167: 841-9.
 36. 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.
 37. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo CC, Cappuccio AL, Lee MJ et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma. *Am J Pathol* 1997; 150: 1785-90.
 45. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 979-82.
 46. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, Rodriguez DI, Lee A, Grayston JT. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. *J Infect Dis* 1997; 176: 292-5.
 50. Fong IW, Chui B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48-52.
 60. 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.
 61. 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: 404-7.

En fullst ndig referenslista kan erh llas från docent Kenneth Persson, Kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Virologiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

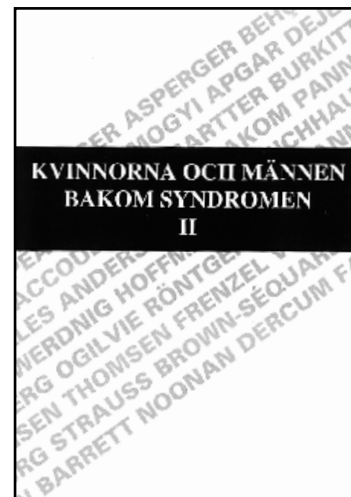
Arteriosclerosis caused by infection? Possible link between *C. pneumoniae* and atherosclerosis

Kenneth Persson, Jens Boman

L kartidningen 1998; 95: 2334-40

Infection as a possible underlying cause of atherosclerosis has aroused increasing interest in recent years, *Chlamydia pneumoniae* being one of the organisms upon which attention has been focused. Newly published results of antibiotic treatment of vascular disease not only appear to provide further support for the infection hypothesis, but also suggest a quite different approach to the treatment of atheromatous cardiovascular disease. However, confirmatory clinical trials will be needed before antibiotic treatment can be considered in such cases.

Correspondence: Dr Kenneth Persson, Dept of Clinical Microbiology, Lund University, Universitetssjukhuset, Malmö, S-205 02 Malmö.



Helt ny bok om syndrom!

- Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också m n "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

- Denna nya bok omfattar 248 sidor och  r rikt illustrerad, även med f rgebilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ h r:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen"   190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm.
Telefax 08-20 76 19