

Infektion och hjärtinfarkt – etiologi eller tillfällighet?

Nyligen har Ingegerd Kallings i Läkartidningen [1] aktualiserat frågan om akut hjärtinfarkt eller kranskärslsjukdom kan sammanhänga med infektioner och därmed förebyggas eller behandlas med antibiotika.

Som Kallings påpekar är det fortfarande långt kvar innan vi vet så mycket att det skulle vara motiverat att använda antibiotika i detta sammanhang.

I samma nummer refererar Kenneth Persson och Jens Boman många arbeten som försöker koppla samman infektion och åderförkalkning [2].

Det är uppenbart att många är intresserade av att försöka påvisa ett samband mellan hjärtinfarkt och infektion, vilket visas av att nästan samtidigt både Petos grupp i Oxford [3] och Jick och medarbetare i Boston [4] har studerat eventuella relationer mellan akut hjärtinfarkt och infektionsmarkörer [3] eller luftvägsinfektion [4].

Liksom Kallings, Persson och Boman påpekar dessa författare att det kan finnas intressanta samband, men att det behövs betydligt större, bättre och mer direkt inriktade studier innan man kan acceptera att infektiösa mekanismer spelar en roll för utveckling av åderförkalkning eller akut infarkt.

Företag hoppas på en ny stor marknad

Det är emellertid uppenbart att flera företag med antibiotika i sin portfölj med stort intresse följer utvecklingen och hoppas att patienter med ateroskleros skulle innebära en ny stor marknad för något av de nyare antibiotika, azitromycin, roxitromycin eller klaritromycin, som för närvarande är föremål för stora kliniska studier med hjärtpatienter i USA och Europa [5].

Danesh, Collins och Peto har tidigare gjort en meta-analys av arbeten där

Författare

LARS WERKÖ
professor, Stockholm.

man försökt påvisa samband mellan *Chlamydia pneumoniae* och ateroskleros [6]. I fortsättningen av detta intresse har man nu sammanställt flera sådana analyser över samband mellan vissa inflammatoriska markörer och kranskärslsjukdom.

De fann uppgifter om fibrinogen i 18 arbeten omfattande 4 018 fall av kranskärslsjukdom. Riskratio var 1,8 (konfidensintervall [CI] 1,6–2,0) för dem som befann sig i översta tredjedelen av fibrinogenvärdet jämfört med den lägsta tredjedelen.

C-reaktivt protein (CRP) hade studerats i sju arbeten, omfattande 1 053 patienter, där en ökning med 1,4 mg/l gav en riskratio om 1,7 (CI 1,4–2,1).

I åtta arbeten hade man relaterat albuminvärdet hos 3 770 patienter med risken för kranskärslsjukdom. En minskning med 4,0 g/l gav en risk av 1,5 (CI 1,3–1,7).

Sammanlagt sju undersökningar hade ägnat sig åt leukocytvärdet hos 5 337 patienter, och funnit att en ökning med 2 800 (från 5 600 till 8 400) gav en riskratio av 1,4 (CI 1,3–1,5). Samtliga dessa värden för ökad risk var statistiskt sett starkt signifikanta.

Anmärkningsvärt konsistenta resultat

Danesh och medarbetare påpekar dessutom att resultaten är anmärkningsvärt konsistenta, och anser att det är viktigt att man fortsätter på den inslagna vägen. Det gäller att finna vilka omständigheter det är som ger så klara samband mellan något som skulle kunna vara tecken på inflammation och den manifestation av ateroskleros som betecknas kranskärslsjukdom.

I detta sammanhang kan det vara värt att nämna att Per Hedlund, sedermera professor i infektionssjukdomar i Göteborg, redan under slutet av 1940-talet på S:t Eriks sjukhus i Stockholm visade relationen mellan akut hjärtinfarkt och förhöjda värden av akutfasprotein, som han bestämde på ett betydligt mera primitivt sätt än den nuvarande bestämningen av CRP.

Då tolkades emellertid förhöjningen mer som ett tecken på att den skadade hjärtmuskulaturen gav upphov till en

inflammatorisk reaktion än att det skulle vara fråga om ett etiologiskt moment.

Arbeten som publicerats före Medline anses emellertid inte värda att nämna i de elektroniska databasernas tid.

Påverkar utveckling av hjärtinfarkt?

Meier och medarbetare har gjort det som Danesh efterlyser – försökt att i en fall-kontrollstudie undersöka om infektion i lungor och/eller luftvägar kan spela någon roll för utveckling av hjärtinfarkt [3].

Fastän baserade i Boston utnyttjade de den databas som innehåller uppgifter från mer än 400 allmänpraktiker i Storbritannien. Ur denna valde de ut de patienter som fått diagnosen akut hjärtinfarkt för första gången under tiden 1 januari 1994 till 31 oktober 1996, sammanlagt 2 441 patienter. Av olika skäl uteslöts 519 från vidare analys.

Av de 1 922 fallen som analyserades var tre fjärdedelar män, och 1 170 eller 61 procent var mellan 61 och 75 års ålder. 285 eller 14,8 procent hade dött och i dessa fall var diagnosen konfirmerad vid obduktion.

Det förekom en säsongvariation av antalet fall med lägst antal i juni (110) och högst i januari (175). För varje fall av hjärtinfarkt valdes ur samma population som kontroll fyra fall ur samma praktik baserat på ålder och kön. För samtliga fall och kontroller undersöktes sedan förekomst av respirations- eller urinvägsinfektion under månaden före infarkten.

Denna analys visade att 54 av patienterna med infarkt och 72 av kontrollerna hade haft en infektion i luftvägarna de tio dagarna före infarkten, motsvarande en riskratio av 3,0 (CI 2,1–4,4).

Däremot förelåg inte någon skillnad mellan hjärtinfarktpatienter och kontroller för tiden dessförinnan eller i fråga om urinvägsinfektioner.

Försiktig med att dra slutsatser

Övriga riskfaktorer hade också bestämts, och gav det väntade resultatet, vilket talar för att valet av patienter och kontroller var adekvat.

Man fann således att cirka 4 procent av patienterna med infarkt hade en luft-

vägsinfektion tio dagar före infarkten, och att detta skilde dem från kontroller-na. Fyndet tolkas som att en luftvägsinfektion är en riskfaktor för hjärtinfarkt. Man är dock försiktig med att dra slutsatser av fyndet, och framhåller vikten av att följa upp detta spår i fråga om kranskärlssjukdomens etiologi.

Bättre tolkning

En bättre tolkning av detta fynd vore väl att en luftvägsinfektion i ett litet antal fall av hjärtinfarkt kunde ha utgjort en utlösande faktor, eftersom sambandet endast fanns för de två veckor som föregick infarkten.

Medan andra funnit att tecken på inflammatoriska förändringar skulle kunna ha betydelse för utveckling av ateroskleros, innebär Meiers och medarbetares fynd att en infektion i ett litet antal fall skulle kunna ha utlöst den akuta hjärtattacken.

Om det nu inte är så att de symtom som tolkats som luftvägsinfektion egentligen är prodromalsymtom till infarkten, något som man inte anser sig kunna utesluta: »in theory, a patient might have had prodromal symptoms, related to the future AMI, which were misdiagnosed by the GP as acute respiratory infection» [4].

Kan ha infektiös bakgrund

Fyndet att *ulcus duodeni*, *ulcus ventriculi* och eventuellt cancer *ventriculi* inte sällan har infektiös bakgrund har lett till att många blivit intresserade av att undersöka om inte ett liknande sammanhang föreligger när det gäller andra kroniska sjukdomstillstånd.

De analyser som gjorts i dessa sammanhang antyder att även ateroskleros och dess följsjukdomar skulle kunna ha infektiös bakgrund. Hypotesen har varit att en infektion kan vara del av den process som ingår i antingen den underliggande aterosklerosens patogenes, eller spelar roll för utlösandet av den akuta infarkten.

Hjärtinfarkt är dock så vanligt och dess naturalhistoria sådan att det kan vara svårt eller nästan omöjligt att från retrospektiva studier påvisa infektion som orsak, i synnerhet som fyndet av infektion tycks vara begränsat till en delpopulation av alla infarkter. I tidigare diskussioner [5] har det också framhållits att patienter med denna typ av infektioner röker, är äldre, söker sjukvård i mindre utsträckning och tillhör lägre sociala skikt.

Täcknamn för lång rad olika sjukdomar

Det kan ju också vara så att det tillstånd som rubriceras som hjärtinfarkt, eller kranskärlssjukdom, inte alls är enhetligt, utan blivit ett täcknamn för en

lång rad olika sjukdomar. De senaste årens entusiasm för epidemiologiska studier i stora serier har kanske lett oss fel.

I stället för att skilja på flera olika sjukdomsbilder som kan dölja sig bakom det plötsliga dödsfallet, den utbredda hjärtinfarkten eller bilden av kronisk stabil angina, har de stora sammanställningarna utgått från att allt är samma enhetliga sjukdom.

Betydligt mer data behövs

De undersökningar som nyligen publicerats och som talar för att det kan föreligga infektiösa tillstånd i patofysiologin för såväl utvecklingen av ateroskleros som för den akuta infarktepisoden, kan ju tolkas som att en viss klinisk bild kan bero på inflammation, medan en annan liknande kanske har helt annan bakgrund.

Det fordras emellertid betydligt mer data innan man kan uttala sig med någon säkerhet.

Under alla omständigheter förefaller hittillsvarande data endast visa att infektioner kan förekomma i bakgrunden till vissa fall som tolkats som hjärtinfarkt, men att det inte verkar vara något som spelar samma stora roll som vid ulcussjukdom. Det var ju trots allt inte mer än cirka 3 procent som hade anamnes på luftvägsinfektion i Meiers och medarbetares undersökning [4].

Antibiotika(miss)bruket breddas ytterligare?

Inte minst är det viktigt att fordra säkra data i frågan om infektion och infarkt när man ser hur företag med antibiotikaportföljer snabbt initierar studier som skulle kunna leda till ytterligare breddning av antibiotika(miss)bruket.

Min avsikt med denna korta artikel är närmast att höja ett varningens tecken för att inte läkarna skall vilseledas av de vetenskapligt intressanta men långt ifrån bevisade uppslag som kopplar ihop åderförkalkning och infektioner.

Referenser

1. Kallings I. Antibiotika mot hjärtinfarkt? Lkartidningen 1998; 95: 2292-6.
2. Persson K, Boman J. Infektion orsakar åderförkalkning? Lkartidningen 1998; 95:2334-40.
3. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1477-82.
4. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 1467-71.
5. Gura T. Infections: a cause of artery-clogging plaques? Science 1998; 281: 35-7.
6. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infection and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997; 350: 430-6.

Särtryck av serien om

VÅLD och AGGRESSIVITET

Många människor uppfattar våldet som en av de största hälsoriskerna. Våldet möter läkare från olika specialiteter på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva.

Under 1994–95 publicerade Lkartidningen 26 artiklar som tillsammans gav ett brett medicinskt perspektiv på ämnet våld och aggressivitet. De har nu samlats i ett 84-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 95 kronor. Vid 11–50 ex 95 kronor, vid högre upplagor 80 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Våld

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Lkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Våld»

Telefax 08-20 76 19