

Aterotrombose

En infektionssygdom?

Christian M. Jespersen

Akut koronarsyndrom er patoanatomisk og biokemisk karakteriseret ved en inflammatorisk reaktion. Patoanatomiske undersøgelser har ligeledes påvist mikroorganismen *Chlamydia pneumoniae* i ateromatøse forandringer i karbanen. Serologiske markører for tidligere *Chlamydia pneumoniae*-infektioner er i flere undersøgelser af patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom fundet associeret til forekomsten af akut koronarsyndrom. I to små kliniske undersøgelser har antibiotisk intervention med et makrolidantibiotikum rettet mod *Chlamydia pneumoniae* reduceret incidensen af akut hjertesygdom. Parodontitis marginalis er ligeledes karakteriseret ved infektion og inflammation. Samtidig er parodontitis marginalis signifikant associeret til forekomsten af iskæmisk hjertesygdom, uafhængig af andre risikomarkører. Spørgsmålet er om parodontitis marginalis og akut koronar hjertesygdom har en fælles patogenese med baggrund i en tidligere *Chlamydia pneumoniae*-infektion?

Akut koronar hjertesygdom er biokemisk og patoanatomisk karakteriseret ved et inflammatorisk respons (1). Infektion er ligeledes klassisk karakteriseret ved en inflammatorisk reaktion. Forskellen mellem inflammation og infektion er at der ved sidstnævnte tilstand samtidig kan påvises et infektiøst agens.

Dyspeptiske ulcera (»mavesår«) har gennem mange år været behandlet kirurgisk. Efter erkendelsen af bakterien *Helicobacter pylori*' betydning i ulcuspatogenesen har behandlingen af dyspeptiske ulcera ændret karakter fra kirurgisk behandling til eradikationsbehandling med antibiotika. Med baggrund i ovenstående facts synes følgende spørgsmål derfor oplagt: Skyldes aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom en infektion hvor det udløsende agens endnu ikke er identificeret?

Aterosklerose

Talrige risikofaktorer for udvikling af aterosklerose er påvist: arteriel hypertension, diabetes mellitus, tobaksrygning, hyperkolesterolemie etc. Bekæmpelse af ovennævnte risikofaktorer har indiskutabelt medført en reduktion af koronar hjertesygdom, men ikke udryddet sygdommen. Samtidig forekommer sygdommen også hos mennesker helt uden kendte risikofaktorer. Det er derfor fristende at gentage spørgsmålet: Skyldes aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom en infektion?

At spørgsmålet ikke er grebet helt ud af den tomme luft, støttes bl.a. af forskning i odontologisk regi. Det har længe været kendt at parodontitis marginalis er signifikant associeret til akut koronart syndrom (2,3), også når kendte risikofaktorer for hjertesygdom medinddrages som covariable i analyserne. Parodontitis marginalis har et kompliceret sygdomsbillede, karakteriseret ved såvel infektion som inflammation (4,5) samt eventuelt autoimmunitet (6). Antibiotika-behandling indgår som et klassisk led i behandlingen af parodontitis marginalis, uden dog at være kurativ. Sidstnævnte kan skyldes at den associerede mikroorganisme ikke er identificeret, hvorved den antibiotiske strategi ikke er optimal, eller at infektion kun delvis er involveret i patogenesen (trigermekanisme/autoimmunitet?) (4,6).

Koronar hjertesygdom kan groft set opdeles i to faser: en stabil og en ustabil. Den stabile åreforkalkning er karakteriseret ved angina pectoris, udløst af fysisk og/eller psykisk stress, hvor belastningsgrænsen er reproducérbar. Det ustabile koronarsyndrom er derimod kendetegnet ved tiltagende let udløste brystmerter af tiltagende hyppighed og ofte forekommende i hvile. Sidstnævnte tilstand munder ofte ud i pludselig død eller akut myokardieinfarkt. Patoanatomisk skyldes den ustabile tilstand en rumpering af et allerede eksisterende aterosklerotisk plaque med sekundær aktivering af trombocytter og koagulationskaskaden førende til

okklusion af en koronararterie. Hvad der får et tidligere stabilt aterosklerotisk plaque til at rumpere, vides ikke; men det kan ikke udelukkes at reaktivering af en intracellulær »slumrende« mikroorganisme (bakteriel L-form) er årsagen (7).

Infektion og hjertesygdom

Talrige mikroorganismer har været i søgelyset vedr. patogenesen til aterosklerotisk hjertesygdom. De seneste års forskning har dog hovedsagelig koncentreret sig om cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* og *Chlamydia pneumoniae* (8). Blandt sidstnævnte mikroorganismer er det dog kun for *Chlamydia pneumoniae* at mistanken har kunnet opretholdes (8). *Chlamydia pneumoniae* er en obligat intracellulær bakterie, som forårsager luftvejsinfektioner i den humane organisme. En infektion kan forløbe subklinisk, vise sig som catarrhalia eller som en regulær pneumoni. Efter en overstået infektion kan *Chlamydia pneumoniae* forblive i organismen i en inaktiv intracellulær L-form.

Når en eventuel sammenhæng mellem koronar hjertesygdom og infektion skal belyses, er det meget vigtigt nøje at skelne mellem de to tilstandsformer af aterosklerotisk karsygdom: 1) Udvikling af koronar arteriosklerose (stabil hjertesygdom) og 2) provokationen af det akutte koronarsyndrom (plaque-rumpering).

I dyremodeller har det været muligt at provokere aterosklerose ved inokulation med *Chlamydia pneumoniae* (9-11). Hos mennesket er *Chlamydia pneumoniae* fundet i ateromatøse læsioner i koronararterier (12), i forkalkede aortaklapper (13) samt i væggen af aortaaneurismer (14). I flere kliniske undersøgelser (citeret i reference 8) er der fundet en signifikant øget forekomst af *Chlamydia pneumoniae*-antistof hos patienter med iskæmisk hjertesygdom sammenlignet med raske kontrolpersoner. Andre undersøgelser har dog ikke kunnet påvise denne sammenhæng (15,16), om end andre markører for *Chlamydia pneumoniae*-infektion opretholdt mistanken. Hos klinisk kardiovaskulært raske personer er der imidlertid ikke fundet nogen sammenhæng mellem forekomsten af *Chlamydia pneumoniae*-antistof og senere forekomst af akut koronarsygdom (15,17). Alt i alt må det konkluderes at der aktuelt ikke findes noget holdepunkt for at tidligere infektion med *Chlamydia pneumoniae* disponerer til koronar hjertesygdom.

Hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom er en association dog mere sandsynlig, idet patienter der er seropositive for *Chlamydia pneumoniae*, har en signifikant øget incidens af akutte kardiovaskulære hændelser (AMI, claudicatio intermittens, apopleksi, angina pectoris) (18,19). En nylig metaanalyse (20) har dog ikke kunnet påvise nogen association mellem *Chlamydia pneumoniae*-IgG-antilegger og kar-

diovaskulær sygdom. I metaanalysen blandes imidlertid både kardiovaskulært raske og syge personer, hvilket svækker analysen betydeligt (se ovenfor).

Interventionsundersøgelser rettet mod *Chlamydia pneumoniae*

Ovennævnte observationer har inspireret til gennemførelse af tre mindre interventionsstudier, alle rettet mod *Chlamydia pneumoniae*. I alle undersøgelserne er et makrolidantibiotikum sammenlignet med placebo. I ROXIS-studiet (21,22) blev 202 patienter med akut koronarsyndrom randomiseret til 30 dages behandling med roxithromycin eller placebo. Signifikant færre patienter i interventionsgruppen oplevede en ny akut episode inden for de første 30 dage. Efter seks mdr. var effekten imidlertid svundet.

Gupta *et al.* (18) randomiserede 60 patienter med tidligere myokardieinfarkt og en *Chlamydia pneumoniae*-titer $\geq 1/64$ til tre døgns behandling med azithromycin eller placebo. Som kontrolgruppe anvendtes myokardieinfarktpatienter uden påviselig *Chlamydia pneumoniae*-titer. En ny kardiovaskulær episode inden for de kommende 18 mdr. forekom hos 7% i kontrolgruppen, 8% i interventionsgruppen og 25% i placebogruppen.

Selvom der kan rettes megen kritik mod undersøgelsens design, tydede også denne undersøgelse på at intervention rettet mod *Chlamydia pneumoniae* kan forebygge akut koronarsyndrom hos patienter med etableret koronar hjertesygdom.

I den tredje undersøgelse blev 302 patienter med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom og en *Chlamydia pneumoniae*-titer $\geq 1/16$ randomiseret til tre mdr.s intermitterende behandling med azithromycin eller placebo. Efter seks mdr.s opfølgning fandtes ingen forskel mellem de to grupper hvad angår forekomsten af akut koronarsyndrom (23).

De omtalte interventionsundersøgelser rejser flere spørgsmål end de besvarer. Er opblussen af en intracellulært slumrende *Chlamydia pneumoniae*-infektion (L-former) årsagen til akut koronarsyndrom? eller er associationen helt tilfældig? Vil intervention med makrolidantibiotika signifikant reducere incidensen af koronarsyndrom hos patienter med etableret aterosklerose i studier med et tilstrækkeligt stort antal patienter? Skyldes effekten af makrolidantibiotika en direkte antibiotisk virkning (eradikation), eller en antiinflammatorisk effekt som observeret for statiner (24)?

Pespektiver

Mhp. at besvare nogle af de rejste spørgsmål er flere store internationale undersøgelser påbegyndt. En af undersøgelserne er det danske CLARICOR-studie (25). I denne undersøgelse er 4.372 patienter med verificeret iskæmisk hjerte-

sygdom (tidligere myokardieinfarkt eller angina pectoris) randomiseret til to ugers behandling med clarithromycin (Klacid Uno 500 mg/døgn) eller placebo. Opfølgingsperioden er to år, og endepunkterne er død, akut myokardieinfarkt, eller ustabil angina pectoris. Før behandlingens start er der udtaget en blodprøve til bestemmelse af *Chlamydia pneumoniae*-titer; men patienterne er randomiseret uden viden om titerresultatet (50% af patienter med iskæmisk hjertesygdom har en *Chlamydia pneumoniae*-titer $\geq 1/64$).

Undersøgelsens design (25) er således at en reduktion i forekomsten af akut koronarsyndrom på 20% ville kunne påvises. Samtidig vil undersøgelsen belyse om en *Chlamydia pneumoniae*-titer $\geq 1/64$ er associeret med akut koronarsyndrom. Såfremt en positiv effekt påvises, vil undersøgelsen samtidig besvare spørgsmålet om effekten er begrænset til patienter med serologi forenelig med tidligere infektion (titer $\geq 1/64$), eller en generel effekt uafhængig af *Chlamydia pneumoniae*-infektion. Det endelige resultat af undersøgelsen vil foreligge i år 2002.

English summary

Atherothrombosis. An infectious disease?

It is well documented that local and systemic inflammatory processes play an important role in the pathophysiology of acute coronary syndromes. Several cross-sectional studies have shown a positive association between *Chlamydia pneumoniae* and coronary disease. Furthermore, histopathological evidence of *Chlamydia pneumoniae* has been detected in atherosclerotic plaques. Minor interventional studies with antibiotics directed towards *Chlamydia pneumoniae* have reduced the incidence of cardiovascular incidents. Marginal periodontitis is an inflammatory reaction too. As periodontal disease and cardiovascular disease appear to have a number of characteristics in common, the question is whether both diseases are provoked by a *Chlamydia pneumoniae* infection.

Litteratur

- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K): 51-3.
- DeStafano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993; 306: 688-91.
- Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infection and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: S528-33.
- Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CME, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis – atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999; 34: 346-52.
- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: Possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138-42.
- Koenig W. Heart disease and the inflammatory response (editorial). *Br Med J* 2000; 321: 187-8.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
- 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: 4832-5.
- Fong IW, Chiu B, Viira e, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for chlamydia pneumoniae infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48-52.
- Fong IW, Chiu B, Viira e, Jang D, Mahony J. De novo induction of atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a rabbit model. *Infect Immun* 1999; 67: 6048-55.
- Ramirez JA, and the Chlamydia pneumoniae/atherosclerosis study group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 979-82.
- 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.
- Juvonen J, Juvonen T, Laurila A, Alakärppä H, Lounatmaa K, Surcel H-M, et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in the walls of abdominal aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 25: 499-505.
- Wong Y-K, Dawkins K, Ward ME. Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1435-9.
- Glader CA, Boman J, Saikku P, Stenlund H, Weinehall L, Hallmanns G, et al. The proatherogenic properties of lipoprotein (a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific antibodies. *Eur Heart J* 2000; 21: 639-46.
- Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risk of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1161-4.
- 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.
- Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: A prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke* 1999; 30: 299-305.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 208-12.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. Roxis study group. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
- 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.
23. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The azithromycin in coronary artery disease: Elimination of myocardial infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540-7.
24. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
25. Hansen S, Als-Nielsen B, Damgaard M, Helø OH, Petersen L, Jespersen CM and the CLARICOR trial group. Intervention with clarithromycin in patients with stable coronary heart disease, The CLARICOR trial design. *Heartdrug* 2001; 1: 14-9.

Forfatter

Christian M. Jespersen, overlæge, dr.med.
Kardiologisk Klinik Y, Bispebjerg Hospital