
Er infeksjon en patogenetisk faktor ved koronar hjertesykdom?

BASALFAGENE

HILCHEN T. SOMMERSCHILD

Email: hilchen.sommerschild@ioks.uio.no

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning

Ullevål sykehus

0407 Oslo

En rekke velkjente risikofaktorer kan medvirke til utvikling av koronar hjertesykdom. Relativt nytt er spørsmålet om også infeksjoner kan være involvert i patogenesen. Akutte og/eller kroniske infeksjoner kan tenkes å påvirke både initiering, progrediering og ustabilitet ved koronararteriesykdom samt utvikling av restenose og transplantasjonsaterosklerose.

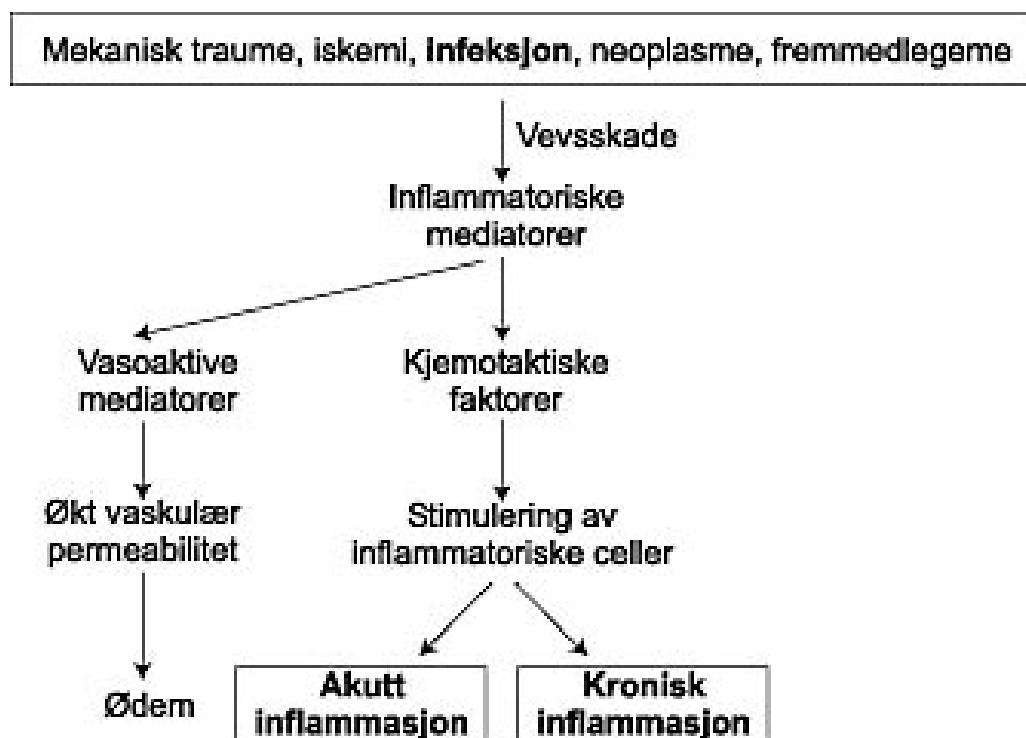
I kliniske studier kan man bestemme antistoffmengde i blodprøver, påvise det infeksiose agens i ateromatøse lesjoner samt undersøke effekt av antibiotikabehandling. I dyreeksperimentelle modeller kan man undersøke om direkte infeksjon kan indusere ateromatose. Artikkelen gir en oversikt over kliniske og eksperimentelle forskningsresultater og omtaler mulige behandlingmessige konsekvenser. Mulige cellulære mekanismer presenteres.

Kort oppsummert ser det ut til å være en assosiasjon mellom koronar hjertesykdom og infeksjon med *Chlamydia pneumoniae*. Tilsvarende er ikke sikkert vist for infeksjon med *Helicobacter pylori*. Det er også funnet assosiasjon mellom infeksjon med cytomegalovirus og utvikling av restenose og transplantasjonsaterosklerose. En mulig direkte årsakssammenheng er imidlertid ikke sikkert etablert, videre studier bør avklare dette nærmere. Spesielt interessant er det å få rede på hvorvidt sekundærprofylakse med antibiotika kan forebygge akutte kardiovaskulære hendelser.

Primærprofylakse må fortsatt hovedsakelig rettes mot tradisjonelle risikofaktorer. Ved sekundærprofylakse kan det imidlertid vise seg hensiktsmessig å identifisere subgrupper av pasienter som vil kunne dra nytte av antiinfeksiøs behandling.

Aterosklerose/restenose, akutt iskemi/reperfusjon og hjertesvikt involverer inflammatoriske prosesser. Inflammatoriske reaksjoner kan igangsettes av ulike skadelige påvirkninger, deriblant infeksjon. Infeksjon er således et snevrere begrep enn inflammasjon, og omfatter invasjon av infeksjøs agenser i kroppen og kroppens reaksjoner på dette (fig 1). Velkjente eksempler på infeksjon i hjertet er endokarditt, perikarditt og myokarditt. Relativt nytt er imidlertid spørsmålet om infeksjon også kan være involvert i patogenesen ved koronar hjertesykdom. Vi kjenner i dag en rekke veldokumenterte risikofaktorer, blant annet hyperlipidemi, hypertensjon, inaktivitet, fedme, røyking, diabetes, arv og alder/kjønn. Imidlertid vet vi også at koronar hjertesykdom kan utvikles uten at mange av disse faktorene er til stede.

Man gjør bruk av flere metoder for å undersøke om infeksjon kan medvirke i patogenesen ved koronar hjertesykdom. I sero-epidemiologiske studier bestemmes mengde antistoffer mot infeksjøs agens i blod for å undersøke om det er en assosiasjon mellom infeksjon og forekomst av koronar hjertesykdom. Man kan også påvise det infeksjøs agens i vev fra arterier. Hos koronarsyke pasienter kan man undersøke om antibiotikabehandling reduserer forekomsten av akutte kardiovaskulære hendelser. I dyreeksperimentelle modeller kan man i tillegg undersøke direkte om infeksjon kan indusere utvikling av ateromatøse lesjoner. I denne oversiktsartikkelen vil jeg på bakgrunn av resultater fra slike studier diskutere dagens synspunkter rundt infeksjon som mulig patogenetisk faktor ved koronar hjertesykdom.



Figur 1 Skjematisert illustrasjon av inflammasjon versus infeksjon. Inflammatoriske prosesser kan settes i gang av ulike skadelige påvirkninger, blant annet infeksjon. Infeksjon er således et snevrere begrep og omfatter invasjon av infeksjøs agenser i kroppen og kroppens reaksjoner på dette

Infeksjon som ”ny” risikofaktor for utvikling av aterosklerose?

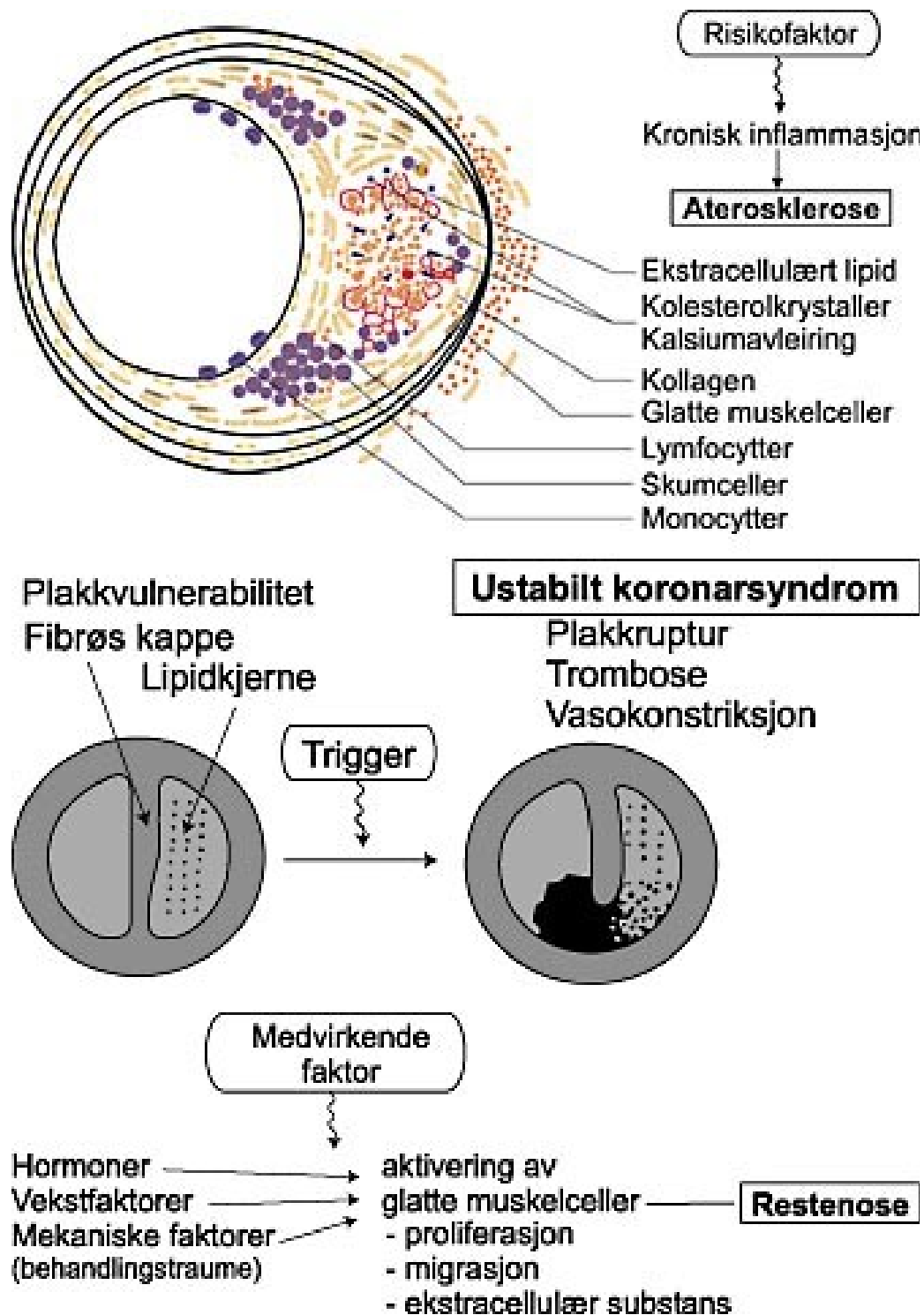
Aterosklerose er en kronisk inflammatorisk prosess i åreveggen og utgjør det patofysiologiske grunnlag for symptomgivende koronar hjertesykdom (fig 2a) (3, 7). Mest utbredt er teorien om en respons-på-skade-prosess. Endotelcellene kan skades av ulike risikofaktorer (tobakk/røyking, modifisert/oksidert lipoprotein) slik at det oppstår endotelial dysfunksjon og/eller eksponering av underliggende vev og proteiner. Dette kan føre til endret produksjon av mange ulike substanser, som i sin tur kan forårsake vasokonstriksjon samt økt tendens til koagulasjon og trombose. De aterosklerotiske forandringene utvikles gradvis over lang tid, og involverer flere cellyper. Blodplater, lymfocytter og makrofager (”skumceller”) produserer inflammatoriske mediatorer. Glatte muskelceller og fibroblaster migrerer, prolifererer og produserer ekstracellulærsubstans.

Sero-epidemiologiske kliniske studier

Saikku og medarbeidere (8) var i 1988 de første som foreslo at infeksjon med *C pneumoniae* kunne være assosiert med utvikling av koronararteriesykdom. De fant at forhøyet antistofftiter (IgG, IgA) i blod var hyppigere hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og kronisk koronarsykdom enn hos friske kontrollpersoner (68 % og 50 % versus 17 %, pasient-kontroll-undersøkelse). I 1994 foreslo Mendall og medarbeidere (9) for første gang at infeksjon med *H pylori* var assosiert med koronararteriesykdom. Også de fant at forhøyet antistofftiter (IgG) i blod var hyppigere hos pasienter med koronararteriesykdom enn hos friske kontrollpersoner (59 % versus 39 %, pasient-kontroll-undersøkelse). Senere er mange slike sero-epidemiologiske studier gjennomført. Prinsipielt bestemmer man andelen seropositive (forhøyet antistofftiter av immunoglobuliner IgG, IgM og/eller IgA) av de hjertesyke og andelen seropositive av de hjertefriske og regner ut en oddsratio.

Ved tolking av epidemiologiske data er det altså viktig å være klar over at studiene kan utføres på forskjellige måter. Mange studier er tverrsnittstudier, der man bestemmer frekvens av seropositivitet på et gitt tidspunkt, hvilket ikke nødvendigvis sier noe om en årsakssammenheng. Ved retrospektive studier, ofte med få pasienter inkludert, er faren for publikasjonsbias (publikasjon av kun positive studier) stor. Mest krevende er prospektive studier, der man tar utgangspunkt i en populasjon og følger denne fremover i tid. I slike studier er risikoen for seleksjons- og publikasjonsbias mindre. Et problem ved alle sero-epidemiologiske studier er imidlertid at man oftest bruker forekomst av akutte kardiovaskulære hendelser som mål på forekomst av koronar hjertesykdom. Infeksjon (høyt antistofftiter) kan dessuten være assosiert med andre og selvstendige risikofaktorer (alder, kjønn og sosioøkonomisk status), og studiene varierer med hensyn til korreksjon for disse (confounder). Antistofftiter kan også fluktuere over tid, det er derfor ønskelig/nødvendig med flere blodprøver. Definisjonen av ”seropositivitet” er ikke alltid den samme, og ulike metoder for antistoffpåvisning kan ha forskjellig sensitivitet og spesifisitet. Forhøyede

antistofftitre er heller ikke nødvendigvis assosiert med tilstedeværelse av agens i ateromatøse lesjoner (15). I tillegg kan ulike bakteriestammer ha ulik virulens. Muligens er koronar hjertesykdom assosiert med en spesielt virulent stamme av H pylori (16).



Figur 2 Skjematiske illustrasjoner av ulike prosesser ved koronar hjertesykdom. Infeksjon kan være medvirkende i disse prosessene. a) Aterosklerotisk lesjon. Aterosklerose utvikles gradvis og involverer kroniske inflammatoriske prosesser i åreveggen. Lymfocytter og makrofager ("skumceller") produserer inflammatoriske mediatorer. Glatte muskelceller og fibroblaster migrerer, prolifererer og produserer ekstracellulærsubstans. Velkjente risikofaktorer medvirker til økt inflammatorisk aktivitet. Infeksjon kan muligens også være involvert i denne prosessen. (Reprodusert fra originalkilde (3) med tillatelse fra Clinical Cardiology Publishing Company.) b)

Ruptur av aterosklerotisk plakk. De fleste ustabile koronarsyndromer opptrer som følge av ruptur av aterosklerotiske plakk, med tillegg av trombedanning og vasokonstriksjon. Risiko for plakkruptur (plakkvulnerabilitet) bestemmes av flere faktorer, blant annet størrelse på lipidkjernen og tykkelse på den fibrøse kappen. Grad av inflammatorisk aktivitet spiller en rolle, idet produksjon av proteolytiske enzymer kan medvirke til nedbrytning av den fibrøse kappen. Infeksjon kan muligens utløse (trigge) slik økt inflammatorisk aktivitet. (Reprodusert/modifisert med tillatelse fra originalkilde i Circulation (4). c) Utvikling av restenose. Lesjonene ved restenose er strukturelt noe annerledes enn primærlesjoner, med mer glatte muskelceller og ekstracellulærsubstans og relativt lite lipidakkumulering. Restenose initieres av det akutte traumet mot åreveggen. Påfølgende aktivering av glatte muskelceller gir proliferasjon, migrasjon og produksjon av ekstracellulærsubstans. Infeksjon kan være en medvirkende faktor i denne prosessen

I en oversiktsartikkel i Lancet i 1997 (6) presenterte Danesh og medarbeidere resultater fra de viktigste sero-epidemiologiske studier som til da var publisert. For C pneumoniae inkluderte dette 18 studier med i alt 2 700 pasienter (fig 3a). Mange av disse studiene viser en sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter mot C pneumoniae og forekomst av koronararteriesykdom. Resultatene er stort sett konsistente, også i de større studiene. I en nyere prospektiv studie har Ridker og medarbeidere (10) fulgt 343 pasienter med hjerteinfarkt og samme antall kontrollpersoner over 12 år. De fant ingen forskjell i andel seropositive for C pneumoniae i de to gruppene ved start, og seropositivitet var heller ikke assosiert med økt forekomst av hjerteinfarkt. I nevnte oversiktsartikkel fra 1997 (6) presenteres tilsvarende data for cytomegalovirus, totalt 18 studier med i alt 1 600 pasienter (fig 3b). En del av disse studiene viser at det er en sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter mot cytomegalovirus og forekomst av koronararteriesykdom. Imidlertid er over halvparten av studiene utført med henblikk på utvikling av restenose eller transplantasjonsaterosklerose, og antall pasienter er noe lavere. Nyere prospektive studier indikerer dessuten at forhøyet antistofftiter mot ulike virus som cytomegalovirus og herpes simplex (11), adenovirus og enterovirus (12) ikke er assosiert med økt forekomst av hjerteinfarkt/kardiovaskulære hendelser. I nevnte oversiktsartikkel (6) er 20 studier for H pylori inkludert, med i alt 2 600 pasienter (fig 3c). Ingen av de større studiene viser signifikant sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter og koronar hjertesykdom. Nyere prospektive studier underbygger dette (12, 13). I en ny oversiktsartikkel fra 1999 presen

terer Danesh (14) en metaanalyse av kun prospektive studier for henholdsvis C pneumoniae, cytomegalovirus og H pylori. Resultatene viser da gjennomgående en svakere assosiasjon mellom høyt antistofftiter og koronar hjertesykdom.

Deteksjon av infeksiosøst agens i ateromatøse lesjoner

Det er mulig å påvise det infeksiosøse agens i vev fra arterier ved ulike metoder:

- Påvisning av antigen/proteindel (immunhistokjemi).
- Identifisering av DNA eller RNA (hybridisering samt polymerasekjedereaksjon – genamplifisering (PCR)).
- Direkte dyrking av levende agenser.

C pneumoniae forekommer hyppig (50 – 100 %) i ateromatøse lesjoner, men sjelden i friske arterier (6, 17), dette er bekreftet ved bruk av ulike metoder. C pneumoniae er blant annet isolert fra autopsimateriale (18, 19), aterektomimateriale (20) og okkluderte venegraft (15, 21). Man har også klart å dyrke C pneumoniae fra ateromatøse lesjoner, hvilket indikerer at agens er viabelt (21, 22). For cytomegalovirus er resultatene ikke like overbevisende. Flere studier viser at viruset forekommer relativt hyppig både i ateromatøse lesjoner (47 %) og i friske arterier (39 %) (6). I to nyere studier har man imidlertid ikke klart å detektere cytomegalovirus (ved PCR) i okkluderte venegraft og stenotiske arterier (15, 21). Data for påvisning av H pylori er sparsomme (6). I en studie ble det ikke påvist H pylori i aterosklerotiske plakk fra pasienter med aortaaneurisme (23). Ytterligere studier er underveis.

Ved tolking av data er det viktig å være klar over at de ulike metoder kun påviser deler av det infeksjose agens. Dette sier ikke nødvendigvis noe om at agens er viabelt. På den annen side kan påvisning av agens ved latent og/eller lavgradig infeksjon (C pneumoniae, cytomegalovirus) være vanskelig og usikkert. Det kan også tenkes at en akutt infeksjon kan initiere en vedvarende respons, uten at infeksjonen i seg selv er persisterende. Metoder for påvisning varierer i stor grad, også med hensyn på sensitivitet og spesifisitet.

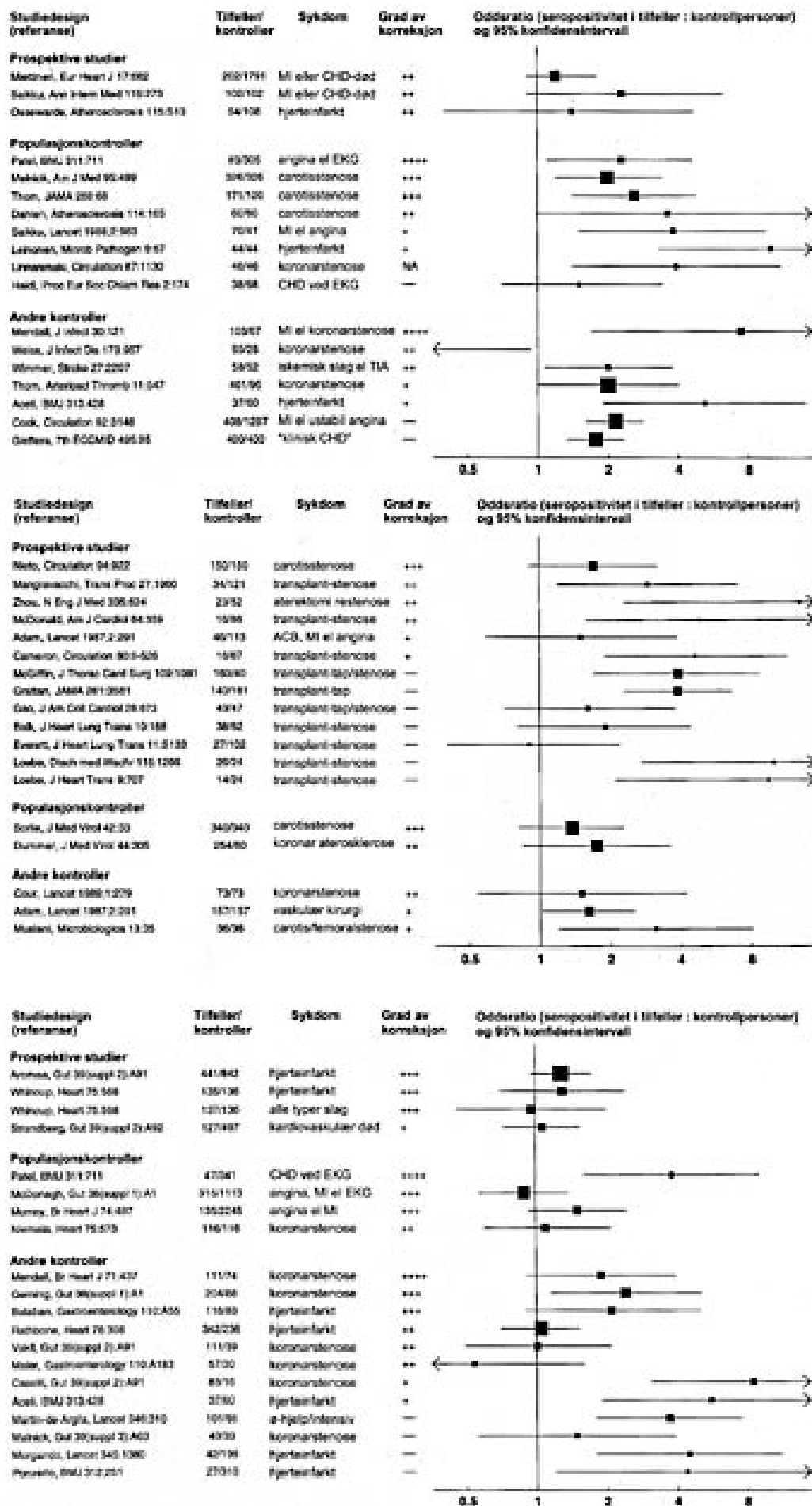
Direkte infeksjon av dyr

I dyreeksperimentelle studier er det vist at infeksjon med C pneumoniae kan indusere inflammatoriske endringer med intimafortykkelse og fibrøse plakk i aorta hos kanin etter fire uker (24, 25). Infeksjon kombinert med moderat kolesterolanrikt diett kan indusere intimafortykkelse etter tre måneder, dog ikke ved samtidig behandling med azitromycin (26). Infeksjon med C pneumoniae kan også akselerere spontanutviklingen av aterosklerose hos mus med genetisk apolipoprotein-E-mangel (27). Tilsvarende studier viser at infeksjon med herpesvirus kan indusere ateromatøse lesjoner i kylling, både ved normal og ved lipidanrikt diett (1). Infeksjon med herpesvirus kan også indusere ateromatøse lesjoner i vaktler med genetisk disposisjon for aterosklerose (28). I rotte er det vist at cytomegalovirusinfeksjon gir økt neointimal respons etter ballongindusert vaskulær skade, hvilket indikerer medvirkning til utvikling av restenose (29).

Infeksjon som utløsende årsak (trigger) ved ustabile koronare syndromer?

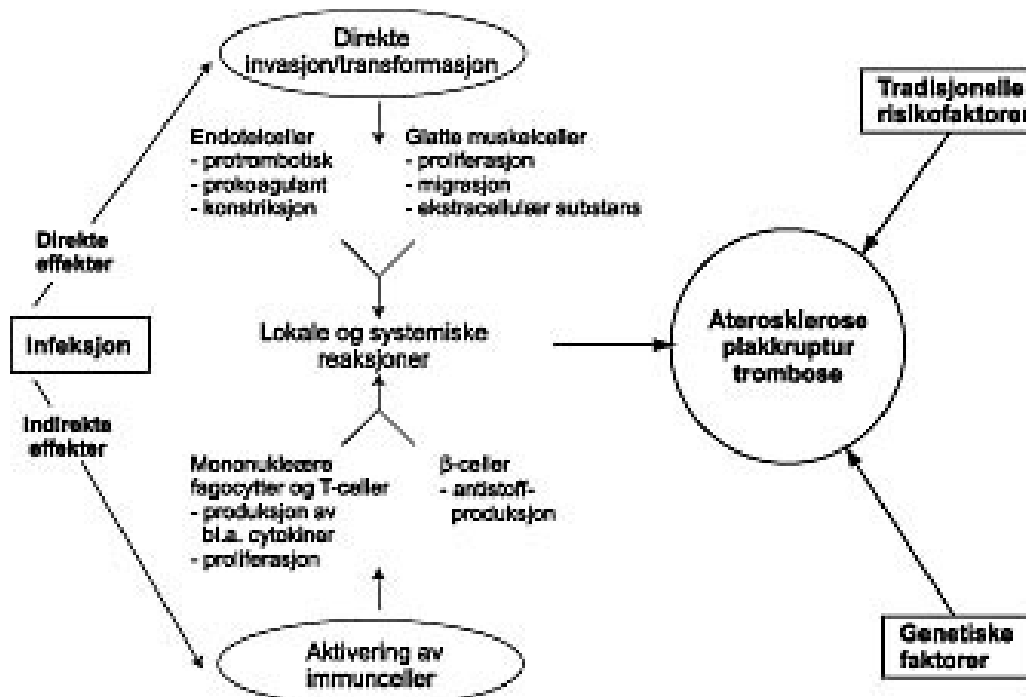
De fleste ustabile koronarsyndromer (akutt hjerteinfarkt, ustabil angina) opptrer som følge av ruptur av aterosklerotiske plakk, med tillegg av trombedanning samt vasokonstriksjon. Risikoen for plakkruptur (plakkvulnerabilitet) er ikke direkte relatert til størrelsen på lesjonen. Størrelsen på lipidkjernen og ikke minst tykkelsen av den fibrøse kappen har også betydning. Grad av inflammatorisk aktivitet spiller sannsynligvis en rolle, idet produksjon av proteolytiske enzymer (blant annet metalloproteinaser) kan medvirke til å ødelegge den fibrøse kappen (fig 2b) (4). Blodprøver fra mennesker indikerer at kronisk inflammasjon (økning i C-reaktivt protein,

fibrinogen, albumin, leukocytter) er assosiert med økt forekomst av koronararteriesykdom (30). Ved akutte koronare syndromer er det vist tegn til økt inflammatorisk aktivitet, både systemisk i blodprøver (31 – 33) og lokalt i karveggen (34, 35). Spørsmålet er om den økte inflammatoriske aktiviteten er en årsak til – eller en konsekvens av – plakkruptur. Muligens kan infeksjon være en utløsende årsak – såkalt trigger – for plakkruptur. Ved ustabil angina er det funnet økt forekomst av høyt antistofftiter (IgA) mot *C pneumoniae* (36). Imidlertid ser det ikke ut til at cytomegalovirusreplikasjon er medvirkende (37).



Figur 3 Resultater fra sero-epidemiologiske studier. Man bestemmer mengde antistoff mot infeksjøst agens i blod og undersøker om det er en assosiasjon mellom infeksjon og

forekomst av koronar hjertesykdom. Utrechnet oddsratio > 1 indikerer positiv assosiasjon, når 95 % konfidensintervall ikke krysser 1-linjen er resultatet signifikant. Størrelse på firkanten (oddsratio) er proporsjonal med antall pasienter i studien. Korreksjon for mulige andre selvstendige risikofaktorer (confoundere) er gradert fra + (liten) til ++++ (stor) (6). (MI = myokardinfarkt, CHD = coronary heart disease). a) Chlamydia pneumoniae (18 studier, totalt 2 700 pasienter). Mange av studiene viser sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter og forekomst av koronar hjertesykdom. Resultatene er konsistente, også i større studier. b) Cytomegalovirus (18 studier, totalt 1 600 pasienter). En del studier viser sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter og forekomst av koronar hjertesykdom. Over halvparten av studiene er imidlertid utført med henblikk på utvikling av restenose eller aterosklerose etter hjertetransplantasjon. c) Helicobacter pylori (20 studier, totalt 2 600 pasienter). Ingen av de større studiene (med > 100 pasienter) viser signifikant sammenheng mellom forekomst av høyt antistofftiter og koronar hjertesykdom. (Gjengitt med tillatelse fra The Lancet (6))



Figur 4 Skjematisk illustrasjon som viser mulig samspill mellom infeksjon, tradisjonelle risikofaktorer og genetiske faktorer i utvikling av aterosklerose. Direkte effekter av infeksjon omfatter direkte invasjon og/eller påvirkning (transformasjon) av celler i karveggen, blant annet endotelceller og glatte muskelceller. Dette kan føre til cellulær dysfunksjon med påfølgende aktivering av inflammatoriske celler. Indirekte effekter av infeksjon omfatter aktivering av det humorale og/eller cellulære immunforsvar slik at man får en systemisk og/eller lokal inflammasjon. Dette kan bidra til ytterligere skade av glatte muskelceller og endotelceller

Antibiotikabehandling ved koronar hjertesykdom

Hos koronarsyke pasienter har man undersøkt om behandling med antibiotika kan redusere forekomsten av akutte kardiovaskulære hendelser. To tidlige studier har fått stor oppmerksomhet (38), idet de indikerer at behandling med antibiotika mot C pneumoniae etter akutt infarkt/ustabil angina kan redusere risikoen for nye kardiovaskulære hendelser. Gupta og medarbeidere (39) behandlet pasienter med akutt infarkt med azitromycin i 3 – 6 dager og fulgte dem opp i 18 måneder. De fant at seropositive (IgG) pasienter hadde økt risiko for nye kardiovaskulære hendelser, og at risikoen ble redusert ved

antibiotikabehandling. Gurfinkel og medarbeidere (ROXIS) (40, 41) behandlet pasienter med "non-Q"-infarkt med roxitromycin i 30 dager og fulgte dem opp i seks måneder. Også de fant at dette reduserte risikoen for nye kardiovaskulære hendelser. Studiene støtter altså hypotesen om at infeksjon kan medvirke til akutt plakkruptur. Begge studiene omfatter imidlertid relativt få pasienter, tid med antibiotikabehandling er kort, og det er noe høy frekvens av nye kardiovaskulære hendelser hos både behandlede og ubehandlede pasienter.

Resultater fra en nyere stor studie støtter ovennevnte funn (42). I denne studien ble over 3 000 pasienter med akutt infarkt inkludert, samt over 13 000 kontrollpersoner. Opplysninger om personenes forbruk av antibiotika (alle typer, uavhengig av årsak) de siste tre år ble innhentet ved hjelp av en database. Man fant at personer behandlet med tetrasyklin eller kinolon hadde færre hjerteinfarkter enn forventet (reduisert risiko). Disse antibiotika er effektive mot *C pneumoniae*, og dette indikerer dermed at *C pneumoniae* spiller en rolle. Tidligere behandling med makrolider gav noe overraskende ikke signifikant redusert risiko, men dette kan forklares ved at en stor del (75 %) utgjøres av erytromycin, som er mindre effektiv mot *C pneumoniae* enn azitromycin. Foreløpige data fra en annen mindre studie (ACADEMIC) med planlagt to års oppfølging støtter imidlertid ikke ovennevnte resultater (43). I denne studien ble seropositive pasienter med akutt hjerteinfarkt behandlet med azitromycin i tre måneder og fulgt opp i seks. Dette reduserte inflammatoriske parametere, men antistofftiter forble uendret og det var ingen reduksjon i frekvensen av nye kardiovaskulære hendelser. Minst to store studier for å undersøke effekten av sekundærprofylakse med antibiotika er underveis. I WIZARD blir rundt 3 500 pasienter med tidligere hjerteinfarkt behandlet med azitromycin i tre måneder, med påfølgende 2,5 års oppfølging (44). I ACES blir rundt 4 000 pasienter med koronar hjertesykdom behandlet med azitromycin i ett år, med påfølgende fire års oppfølging (45).

Ved tolking av data fra slike studier er det selvsagt viktig å merke seg dose og varighet av antibiotikabehandling. Man bør også tenke over i hvilken grad antibiotika penetrerer inn i de ateromatøse lesjonene, og ha in mente at effekten kan være noe usikker ved latente infeksjoner.

Infeksjon ved restenose og transplantasjonsaterosklerose

Forekomst av restenose er hyppig (etter perkutan transluminal angioplastikk (PTCA) 30 – 60 %, etter stentimplantasjon 20 – 30 %). Restenoseprosessen initieres av det akutte traumet mot åreveggen. I den tidlige fasen blir karet trombogent, senere tilkommer aktivering av glatte muskelceller med proliferasjon, migrasjon og produksjon av ekstracellulærsubstans (fig 2c). Lesjonene ved restenose er strukturelt noe annerledes enn ved primærlesjoner (mer glatte muskelceller og ekstracellulærsubstans, relativt lite lipidakkumulering), men dette kan også variere avhengig av metode for revaskularisering og tidspunkt for restenose (tidlig/uker versus sen/måneder).

Infeksjon som mulig medvirkende årsak til restenose er best undersøkt for cytomegalovirus (46). Det ser ut til at tidligere cytomegalovirusinfeksjon (forhøyet IgG) er vanlig og forekommer hos omtrent 65 % av pasientene (47, 48). Etter behandling med aterektomi er det funnet assosiasjon mellom seropositivitet for cytomegalovirus og økt forekomst av restenose (43 % versus 8 %) (47). Imidlertid har man i flere studier ikke kunnet påvise tilsvarende assosiasjon for utvikling av restenose etter PTCA (48 – 51). To studier indikerer at seropositivitet for *C pneumoniae* ikke er assosiert med restenose etter PTCA (47, 50). Imidlertid har en studie vist at PTCA kan indusere økning i antistofftiter mot *C pneumoniae*, muligens ved å gjøre organismen tilgjengelig for immunsystemet (52).

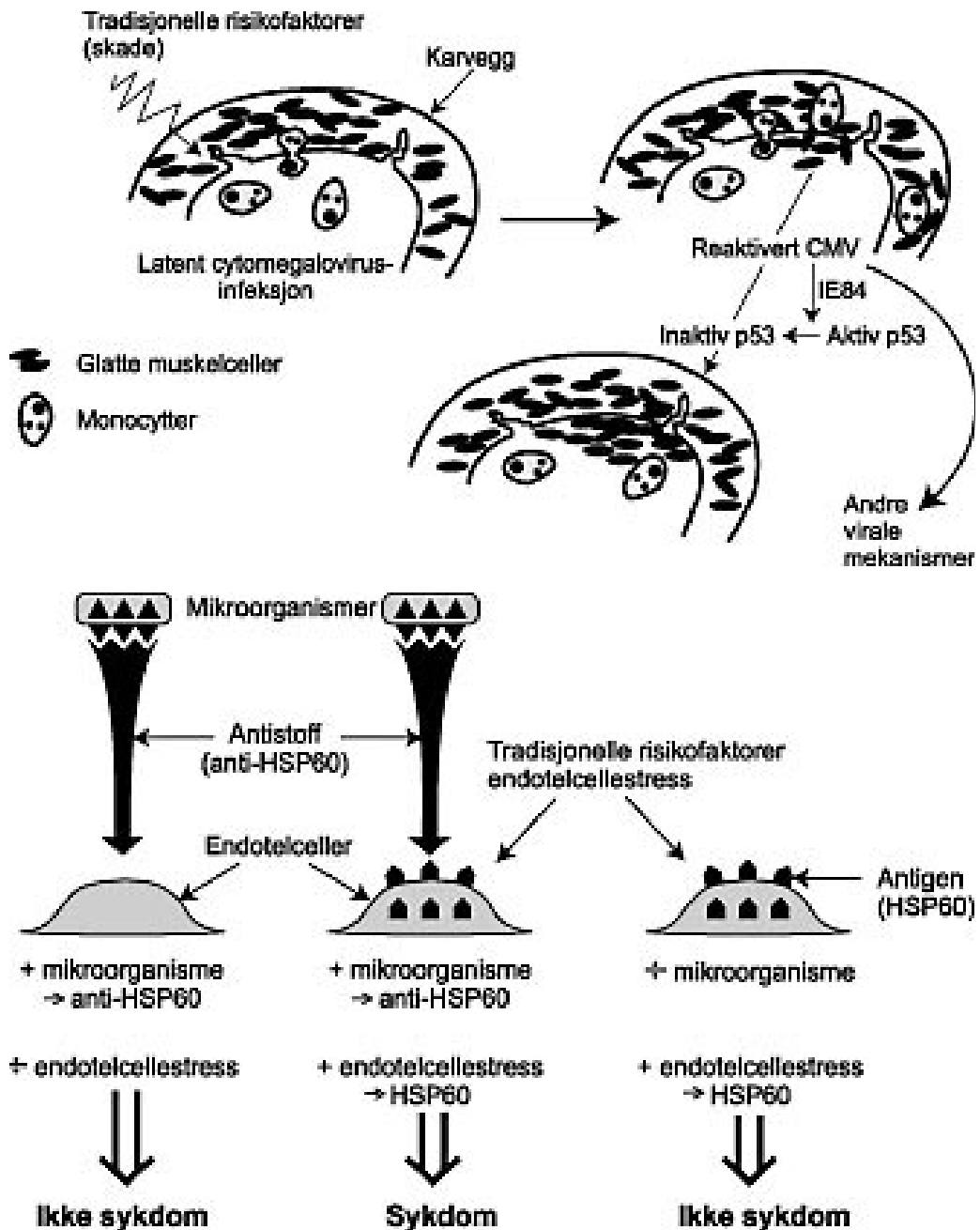
Infeksjon med cytomegalovirus ser også ut til å akselerere utviklingen av aterosklerose etter hjertetransplantasjon, samt gi økt forekomst av reaksjon og dødelighet (femårsdødelighet 70 % versus 30 %) (53). En nyere studie indikerer at profylaktisk behandling med ganciklovir (28 dager) kan motvirke transplantasjonsaterosklerose (54).

Infeksjon som patogenetisk faktor – mulige cellulære mekanismer

Effektene av en infeksjon kan medieres gjennom direkte eller indirekte mekanismer, avhengig av type infeksjonsagens (55). Gramnegative bakterier (*C pneumoniae*, *H pylori*) har lipopolysakkarider (endotoksiner) i sine cellemembraner, som blant annet kan indusere cytokinproduksjon og modifisere lipoproteiner (LDL). Intracellulære agenser (*C pneumoniae*, cytomegalovirus) kan trenge inn i endotelceller og glatte muskelceller og forårsake cellulær dysfunksjon. Direkte effekter omfatter direkte invasjon og/eller påvirkning (transformasjon) av celler i karveggen (fig 4). Indirekte effekter omfatter aktivering av det humorale og/eller cellulære immunforsvar slik at man får en systemisk (28) og/eller lokal inflammasjon (fig 4). Både direkte og indirekte effekter kan fungere i samspill med velkjente risikofaktorer og/eller i samspill med genetiske faktorer hos verten.

Figur 5a illustrerer hvordan en direkte skademekanisme kan fungere i samspill med andre risikofaktorer (56, 57). Vaskulære glatte muskelceller og monocytter kan være infisert med cytomegalovirus i latent form. Skade av karveggen (velkjente risikofaktorer) kan reaktivere cytomegalovirus, som dermed starter ekspresjon av sine stressresponsgener ("immediate early genes"), blant annet et protein kalt IE84. Dette proteinet inaktiverer et annet protein (p53, et tumorsuppressorgen) som normalt hemmer celleproliferasjon, og dette kan føre til økt proliferasjon av glatte muskelceller. Figur 5b illustrerer hvordan en indirekte skademekanisme kan fungere i samspill med andre risikofaktorer og vertens eget immunsystem (58). Enkelte organismer, blant annet *C pneumoniae* og *H pylori*, uttrykker et antigen (heat shock protein 60, HSP60) som vårt immunsystem kan danne antistoffer mot. Ved skade av karveggen (velkjente risikofaktorer) kan våre egne endotelceller danne et liknende antigen som blir uttrykt på celleoverflaten. Ved enten infeksjon eller

endotelcelleskade trenger ikke sykdom utvikle seg. Kombinasjon av både infeksjon og endotelcelleskade kan imidlertid føre til en autoimmun respons, hvor våre egne antistoffer kryssreagerer med våre egne antigener slik at sykdom utvikles. Nyere studier indikerer at antistoffer mot HSP60 kan spille en viktig rolle ved utvikling av aterosklerose (59 – 61).



Figur 5 Illustrasjon av mulige hypoteser for cellulære skademekanismer ved infeksjon: direkte (a) og indirekte (b) effekter i samspill med tradisjonelle risikofaktorer. a) Økt proliferasjon av glatte muskelceller. Vaskulære glatte muskelceller og monocytter kan være infisert med cytomegalovirus i latent form. Skade av karveggen (tradisjonelle risikofaktorer) kan reaktivere cytomegalovirus, som dermed starter ekspresjon av sine stressresponsgener, blant annet et protein kalt IE84. Dette proteinet inaktiverer et annet protein (p53) som normalt hemmer celleproliferasjon, og kan føre til økt proliferasjon av glatte muskelceller. (Gjengitt med tillatelse fra The Lancet (56). b) Kryssreaksjon med egne cellulære antigener. Enkelte mikroorganismer (*C pneumoniae*, *H pylori*) uttrykker et antigen (HSP60) som vårt immunsystem kan danne antistoffer mot. Ved skade av karveggen (velkjente risikofaktorer) kan våre egne endotelceller danne et liknende antigen. Ved enten infeksjon eller endotelcelleskade trenger ikke

sykdom utvikle seg. Ved kombinasjon av både infeksjon og endotelcelleskade kan våre egne antistoffer kryss reagere med våre egne antigener og føre til sykdomsutvikling (autoimmun respons). (Reprodusert fra originalkilde: Wick G, Xu Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis, med tillatelse fra Elsevier Science (58))

Oppsummering og perspektiver

En *assosiasjon* mellom infeksjon og koronar hjertesykdom er delvis etablert hos mennesker. For *C pneumoniae* ser det ut til å være en reell assosiasjon, vist både ved sero-epidemiologiske studier og undersøkelse av vev fra arterier. I sero-epidemiologiske studier har man funnet en tilsynelatende assosiasjon mellom infeksjon med *H pylori* og koronar hjertesykdom, men dette kan sannsynligvis tilskrives andre selvstendige risikofaktorer (confounder). For cytomegalovirus ser det ut til å være en assosiasjon mellom infeksjon og utvikling av restenose og transplantasjonsaterosklerose.

En direkte *årsakssammenheng* mellom infeksjon og koronar hjertesykdom er imidlertid ikke sikkert etablert hos mennesker. I pågående prospektive kliniske studier undersøker man hvorvidt sekundærprofylakse med antibiotika kan virke forebyggende mot akutte kardiovaskulære hendelser. En gunstig effekt vil indikere, men ikke bevise, en årsakssammenheng. Følgelig er også ytterligere dyreeksperimentelle studier viktige, ikke minst for å undersøke om infeksjon direkte kan føre til utvikling av aterosklerose. Patogenesen ved aterosklerose er multifaktoriell, og enkeltfaktorers betydning varierer. Muligens kan infeksjon fungere som en synergistisk faktor i samspill med andre velkjente risikofaktorer.

Når det gjelder *behandling*, vil nok primærprofylakse mot koronar hjertesykdom fortsatt hovedsakelig rettes mot allerede kjente risikofaktorer med stor og veldokumentert betydning. Ved sekundærprofylakse kan det imidlertid vise seg både mulig og hensiktsmessig å identifisere subgrupper av pasienter som vil kunne ha nytte av antiinfeksiøs behandling. Først og fremst kan dette være aktuelt ved restenose etter revaskularisering og ved aterosklerose etter hjertetransplantasjon. Man bør også vurdere om antiinfeksiøs behandling kan være indisert hos pasienter med akutte koronarsyndromer og/eller hos pasienter med få av de velkjente risikofaktorene til stede.

Fabricant og medarbeidere (1) var de første som fremsatte hypotesen om at infeksjon kan medvirke til utvikling av aterosklerose. I 1970-årene fattet man også mistanke om at kronisk periodontal infeksjon (gramnegative bakterier) kunne predisponere for koronararteriesykdom og hjerneslag (2). En akutt infeksjon kan tenkes å initiere utvikling av aterosklerotisk sykdom i friske årer (fig 2a) (3) eller indusere ruptur av aterosklerotiske plakk i allerede syke årer (fig 2b) (4). En kronisk infeksjon kan tenkes å påvirke progrediering av aterosklerose (fig 2a) (3). Infeksjon kan også tenkes å påskynde utvikling av restenose etter revaskularisering (fig 2c) og utvikling av aterosklerose etter hjertetransplantasjon. Av infeksiøse agenser har man i første rekke diskutert *Chlamydia pneumoniae* (*C pneumoniae*), cytomegalovirus (CMV) og

Helicobacter pylori (*H pylori*) (5). Alle tre agenser er vanlige infeksjoner, og antistoffer i blod finnes hos omtrent halvparten av den voksne befolkning (6). *Chlamydia* er en intracellulær organisme som er avhengig av vertscellen for produksjon av energi og vekstfaktorer. Den infiserer først og fremst makrofager, glatte muskelceller og endotelceller, og kan eksistere i aktiv eller latent form. Ulike typer *Chlamydia* gir ulike sykdomsbilder – *C pneumoniae* gir øvre luftveisinfeksjon, *C psittaci* gir pneumoni, mens *C trachomatis* er seksuelt overførbart. Infeksjon med *C pneumoniae* kan være delvis persisterende, og reinfeksjon er vanlig. Ulike typer herpesvirus inkluderer CMV, herpesvirus hominis (simplex 1, 2, varicella zoster) og Epstein-Barr-virus. Dette er store intracellulære DNA-virus som er avhengige av vertscellen for replikasjon. Virus kan infisere glatte muskelceller, makrofager/leukocytter og endotelceller (ved immunosuppresjon), og kan eksistere i aktiv eller latent form. *H pylori* er en ikke-invasiv gramnegativ spiralbakterie som holder til i mucosa. Infeksjonen er persisterende, ofte fra barnealder.

LITTERATUR

1. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335 – 40.
2. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123 – 37.
3. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14 (2 suppl 1): 1 – 16.
4. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195 – 206.
5. Thelle DS. Hjerterinfarkt – egentlig en infeksjonssykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2015.
6. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430 – 6.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 26.
8. Saikku P, Leionen 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; 2: 983 – 6.
9. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of *helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437 – 9.
10. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of *chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks for

future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1161 – 4.

11. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796 – 9.

12. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 252 – 7.

13. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1998; 98: 845 – 50.

14. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: S434 – 7.

15. Bartels C, Maass M, Bein G, Brill N, Bechtel JFM, Leyh R et al. Association of serology with the endovascular presence of *chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus in coronary artery and vein graft disease. *Circulation* 2000; 101: 137 – 41.

16. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL et al. Association of virulent *helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675 – 9.

17. Grayston JT. Antibiotic treatment trials for secondary prevention of coronary artery disease events. *Circulation* 1999; 99: 1538 – 9.

18. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992; 82: 158 – 61.

19. Kuo C-C, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1501 – 4.

20. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA et al. Increased incidence of *chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1555 – 61.

21. Bartels C, Maass M, Bein G, Malisius R, Brill N, Bechtel JFM et al. Detection of *chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus in occluded saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1999; 99: 879 – 82.

22. Ramirez JA. Isolation of *chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 979 – 82.

23. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in

- atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2766 – 9.
24. Laitinen K, Laurila A, Pyhälä L, Leinonen M, Saikku P. Chlamydiae pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortae of rabbits. *Infect Immun* 1997; 65: 4832 – 5.
25. Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model of chlamydia pneumoniae infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48 – 52.
26. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP et al. Infection with chlamydiae pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with axithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633 – 6.
27. Moazed TC, Campbell LA, Rosenfeld ME, Grayston JT, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Infect Dis* 1999; 180: 238 – 41.
28. Shih JC, Pyrzak R, Guy JS. Discovery of noninfectious viral genes complementary to Marek's disease herpes virus in quail susceptible to cholesterol-induced atherosclerosis. *J Nutr* 1989; 119: 294 – 8.
29. Zhou YF, Shou M, Guetta E, Guzman R, Unger EF, Yu ZX et al. Cytomegalovirus infection of rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of the vascular wall. *Circulation* 1999; 100: 1569 – 75.
30. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477 – 82.
31. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417 – 24.
32. Kanda T, Hirao Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R et al. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 304 – 7.
33. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874 – 7.
34. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090 – 7.
35. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and

smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377 – 81.

36. Toss H, Gnarpe J, Gnarpe H, Siegbahn A, Lindahl B, Wallentin L. Increased fibrinogen levels are associated with persistent chlamydia pneumoniae infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 570 – 7.

37. Kol A, Sperti G, Shani J, Schulhoff N, van de Greef W, Landini MP et al. Cytomegalovirus replication is not a cause of instability in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 1910 – 3.

38. Ånestad G, Scheel O. Skal hjerte- og karsykdommer behandles med antibiotika? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4115 – 6.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 281: 427 – 31.

43. 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. *Circulation* 1999; 99: 1540 – 7.

44. Dunne M. WIZARD and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics. *Am Heart J* 1999; 138: S542 – 4.

45. Grayston T, Jackson LA, Kennedy WJ, Kronmal RA. Secondary prevention trials for coronary artery disease with antibiotic treatment for Chlamydia pneumoniae: design issues. *Am Heart J* 1999; 138: S545 – 9.

46. Bertrand ME, Bauters C. Cytomegalovirus infection and coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 1278 – 9.

47. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624 – 30.

48. Manegold C, Alwazeh M, Jablonowski H, Adams O, Medve M, Seidlitz B et al. Prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after

- percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 1290 – 4.
49. Carlsson J, Miketic S, Mueller K-H, Brom J, Ross R, von Essen R et al. Previous cytomegalovirus or chlamydia pneumoniae infection and risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1997; 350: 1225.
50. Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, King GJ, Elmer SP, Trehan S et al. No association between prior cytomegalovirus infection and the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary interventions. Abstrakt nr. 3638. *Circulation* 1997; 96: I-650.
51. Thomas W, Lele S, Adler S, Goudreau E, Cowley M, Vetrovec G. Lack of evidence for a relationship between cytomegalovirus status in coronary angiographic restenosis. Abstrakt nr. 3637. *Circulation* 1997; 96: I-650.
52. Tiran A, Tio RA, Ossewaarde JM, Tiran B, den Heijer P, The TH et al. Coronary angioplasty induces rise in chlamydia pneumoniae-specific antibodies. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1013 – 7.
53. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561 – 6.
54. Valantine HA, Gao S-Z, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis. A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999; 100: 61 – 6.
55. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095 – 103.
56. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996; 348: 13 – 7.
57. Speir E, Modali R, Huang E-S, Leon MB, Shawl F, Finkel T et al. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994; 265: 391 – 4.
58. Wick G, Xu Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis. I: Jacotot B, Mathe D, Fruchart J-C, red. XI int symp on atherosclerosis, *Experta Medica Int Congress Series IISS*. Singapore: Elsevier Science Pte, 1998: 991 – 7.
59. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98: 300 – 7.

60. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, Metzler B, Egger G, Oberhollenzer F et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. Clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999; 100: 1169 – 74.

61. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willeit J, Schett G, Xu Q et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of escherichia coli and chlamydia pneumoniae. Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1560 – 6.

Publisert: 20. november 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.