

# Ankyloserende spondylitis er associeret med øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet

Ole Rintek Madsen<sup>1</sup> & Jesper Lindhardsen<sup>2</sup>

## RESUME

Ankyloserende spondylitis er en systemisk inflammatorisk sygdom, der primært afficerer det aksiale skelet. Sygdommen er associeret med øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet og morbiditet. Dette tilskrives strukturelle forandringer i hjertet og aterosklerose sekundært til inflammation. Betydningen af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer og antiinflammatorisk behandling er uklar. Tumornekrosefaktorhæmmere synes at øge kolesterolniveauet. En vurdering af den kardiovaskulære risiko bør overvejes hos den enkelte patient. Håndtering af kardiovaskulære risikofaktorer bør følge almindelige retningslinjer.

Ankyloserende spondylitis (AS) er en kronisk systemisk inflammatorisk sygdom, der primært afficerer det aksiale skelet inkl. sakroiliakaleddene. Ofte er der affektion af perifere led og senetilhæftninger, og inflammation i ekstraskelletale væv forekommer også, f.eks. i form af iridocyklitis. Patienterne er plaget af smerter og stivhed i bevægeapparatet og af tiltagende rygkrumhed. Patogenesen er langt fra afklaret, men den inflammatoriske aktivitet, der er central for udviklingen af AS, er associeret med øget forekomst af en række cytokiner, bl.a. tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, interleukin (IL)-6 og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [1]. AS behandles med antiinflammatoriske lægemidler, primært nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) og TNF-hæmmere.

Inflammation spiller en central rolle i udviklingen af kardiovaskulær sygdom, specielt aterosklerose [2, 3]. Leveren syntetiserer en række fasereaktanter, som er nyttige markører for den generelle inflammatoriske aktivitet i kroppen, herunder C-reaktivt protein (CRP) og serum-amyloid A. Disse inflammationsmarkører prædikerer også udvikling af kardiovaskulær sygdom [4, 5]. Man har endda vist, at statiner mindsker risikoen for kardiovaskulære begivenheder hos personer med øget plasma-CRP, selvom de har normal eller lav lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol [6]. Af disse grunde er der kommet øget fokus på den kardiovaskulære risiko hos patienter med AS og andre inflammatoriske sygdomme.

I 2009 publicerede European League Against Rheumatism (EULAR) for første gang en række retningslinjer for håndtering af kardiovaskulær risiko

hos patienter med inflammatoriske led- og rygsygdomme, herunder reumatoid arthritis (RA) og AS [7]. Den tilgrundliggende evidens for AS-rekommandationerne er meget svag, og det understreges derfor, at disse rekommandationer ikke skal ses som definitive, men snarere som overvejelser klinikerne bør gøre sig. Det anbefales, at den kardiovaskulære risiko evalueres en gang om året hos patienter med RA, og at det kan overvejes hos patienter med psoriasisarthritis og AS. Da både sygdomsaktiviteten, den medikamentelle behandling og andre faktorer kan påvirke udviklingen af kardiovaskulær sygdom, anbefales det, at risikovurdering, behandling og kontrol foretages på individuel basis. Ydermere anbefales det, at profylaktiske tiltag (bl.a. rygeophør) og behandling følger de sædvanlige retningslinjer for baggrundsbefolkningen. Risikoscorer, der er udregnet på basis af eksisterende risikomodeller for den almindelige befolkning, anbefales multipliceret med en faktor 1,5 for RA, men ikke for AS, da evidensen herfor er for svag.

På grundlag af en litteratursøgning i PubMed og Cochrane Library gives i det følgende en oversigt over kardiovaskulær mortalitet og morbiditet, risikofaktorer og betydning af antiinflammatorisk behandling for den kardiovaskulære risiko hos patienter med AS. Følgende søgeord anvendtes: *ankylosing spondylitis, cardiovascular risk, dyslipidaemia, lipids, atherosclerosis, heart disease, mortality, morbidity, physical activity, cholesterol, HDL, LDL, smoking, hypertension, obesity, BMI, DMARDs, glucocorticoids, methotrexate, sulfasalazine, TNF-inhibitor, infliximab, adalimumab and etanercept*. Der blev ikke fundet nogen relevante metaanalyser eller Cochraneoversigter.

## KARDIOVASKULÆR MORTALITET

Allerede i 1950'erne begyndte man at interessere sig for mortaliteten hos patienter med AS. Dengang blev rygsymptomerne behandlet med radioterapi. I en engelsk undersøgelse, der omfattede ca. 14.000 patienter, der havde fået radioterapi i tidsrummet fra 1935 til 1954, havde man fundet en markant øget mortalitet, og dette kunne ikke alene forklares som følger af strålebehandlingen. I alt 836 radioterapi-naive patienter med AS, hos hvem diagnosen var blevet stillet i perioden 1935-1957, blev derefter fulgt

## OVERSIGTSARTIKEL

1) Reumatologisk Funktion, Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital, og  
2) Reumatologisk Funktion, Medicinsk Afdeling C, og Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital

frem til 1968. Den relative mortalitetsrate var 1,8 i forhold til baggrundsbefolkningen. Specielt var der øget risiko for kardiovaskulær død, mens cancer mortaliteten ikke var øget [8]. I senere, men mindre studier er der vist tilsvarende mortalitetsrater [9, 10]. Andre studier synes at bekræfte, at patienter med AS ikke har øget risiko for cancer [11]. Alt i alt findes der kun et beskedent antal studier af den kardiovaskulære mortalitet hos patienter med AS [8, 12]. Studierne er ofte af ringe kvalitet og mangler sammenligninger med den generelle befolkning. I en nylig gennemgang af disse studier anslog *Peters et al* [13], at den kardiovaskulære mortalitet hos patienter med AS er øget med 20-40% i forhold til baggrundsbefolkningen.

#### KARDIOVASKULÆR MORBITIDET

Der foreligger også kun få gode studier af den kardiovaskulære morbiditet. En registerundersøgelse af 30.000 patienter med inflammatoriske ledlidelser omfattende 1.843 patienter med AS og en fire gange så stor kontrolgruppe matchet for bl.a. alder, køn og geografi. Hos patienter med AS var prævalensen af iskæmisk hjertesygdom, aterosklerose og hjerteinsufficiens øget med en faktor 1,2, 1,5 og 1,8 i forhold til kontrolpersonerne og svarede til prævalensen ved RA [14]. På basis af en spørgeskemaundersøgelse, der omfattede data fra 383 patienter med AS, fandt *Peters et al* [15] en alders- og kønskorregeret oddsratio på 3,1 for nonfatalt myokardieinfarkt i forhold til baggrundsbefolkningen. Når ikke-respondenterne indgik i analysen som nonmyokardieinfarkt tilfælde, faldt oddsratio til 1,9.

#### Strukturelle forandringer i hjertet

Ved AS er der i flere mindre undersøgelser rapporteret om øget forekomst af bl.a. ledningsforstyrrelser, aortainsufficiens, perikarditis, kardiomyopati og mitralklapsygdom [13, 16], men sammenligninger med kontrolgrupper savnes som regel. Disse tilstande rapporteres at være forårsaget af inflammation og sekundær fibrose i hjertets forskellige strukturer, f.eks. i den membranøse del af det interventrikulære septum med deraf følgende affektion af atrioventrikulærknuden [17]. Risikoen for ledningsforstyrrelser og aortainsufficiens er fundet at være associeret med høj alder, lang sygdomsvarighed og forekomst af perifer arthritis [16]. I en nyligt publiceret undersøgelse af 131 patienter med AS uden en kontrolgruppe til sammenligning fandt man en høj forekomst af ledningsforstyrrelser, herunder førstegradsatrioventrikulært blok. Der var sammenhæng med sygdomsvarighed og graden af rygstivhed vurderet ved Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [18].

#### KARDIOVASKULÆRE RISIKOMARKØRER

##### Biokemiske inflammationsmarkører

I utallige studier har man påvist øget niveau af inflammationsmarkører og mediatorer hos patienter med AS og andre inflammatoriske led- og rygsygdomme, f.eks. RA og psoriasisarthritis. Det gælder f.eks. CRP, IL-6, TNF-alfa og fibrinogen, som alle er associeret med endotelcelledysfunktion [9, 19]. I den daglige klinik anvendes i praksis alene plasma-CRP som markør for inflammatorisk aktivitet hos patienter med AS.

##### Dyslipidæmi

Dyslipidæmi, specielt højt niveau af totalcholesterol, LDL-cholesterol og triglycerider samt lavt højdensitetslipoprotein (HDL)-cholesterol-niveau er associeret med øget kardiovaskulær risiko hos baggrundsbefolkningen. Totalcholesterol/HDL-ratio (det atherogene indeks) er en vigtig prognostisk markør for kardiovaskulær sygdom [20]. Inflammation i sig selv menes at spille en rolle for udviklingen af dyslipidæmi. I flere af de studier, hvori man har undersøgt lipidstatus hos patienter med aktiv RA, har man fundet lave kolesterolværdier med samtidig ugunstig lipidprofil, idet specielt HDL-cholesterol er reduceret. Mekanismen er cytokinmedieret, men i øvrigt langt fra afklaret [21].

Lipidprofilen hos patienter med AS er undersøgt i enkelte tværsnitstudier, og resultaterne er ikke entydige. Ved en sammenligning af 54 patienter med AS med 31 kontrolpersoner fandt man, at niveauerne af totalcholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol og triglycerid var fuldstændig ens i de to grupper [22]. I en mindre undersøgelse med 24 patienter med AS og 19 kontrolpersoner blev der påvist markant øget niveau af LDL-cholesterol og triglycerid og markant nedsat HDL-cholesterol-niveau i gruppen med AS i forhold til kontrolgruppen, mens der ikke var forskel på totalcholesterolniveauet [23]. I en tredje undersøgelse med et tilsvarende antal patienter havde AS patienterne efter justering for konfundere nedsat totalcholesterol- og LDL-cholesterol-niveau, men der var ingen forskel på HDL-cholesterol, triglycerider og det atherogene indeks [19]. I en tværsnitundersøgelse af 45 patienter, der havde AS og blev behandlet med leflunomid eller placebo, fandt man en sammenhæng mellem sygdomsaktivitet og dyslipidæmi, idet CRP, sænkingsreaktion og Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) var omvendt korreleret til niveauet af totalcholesterol, HDL-cholesterol og triglycerider. For en given stigning i CRP, reduceres HDL-cholesterol dog næsten dobbelt så meget som totalcholesterol, hvilket resulterede i en mere ugunstig lipidprofil [24]. Der findes andre studier, men i disse er der indgået blandede patientpopulationer, eller

patienterne har været i behandling med TNF-hæmmere, hvilket i sig selv kan påvirke lipidprofilen (se nedenfor).

#### Andre markører for kardiovaskulær risiko

Det er begrænset, hvad der foreligger af undersøgelser om andre markører for kardiovaskulær risiko. I en større populationsundersøgelse var risikofaktorer som type 2-diabetes og hypertension 20-30% hyppigere end hos en kontrolgruppe [14]. AS anses generelt for at være associeret med et lavt *body mass index*, men emnet er dårligt belyst [13]. Det vides ikke, om patienter med AS ryger mere eller mindre end baggrundsbefolkningen.

I en tværnsnitsundersøgelse af 63 mænd med AS og 126 kontrolpersoner var forekomsten af metabolisk syndrom (MetS) i henhold til Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III-kriterierne signifikant højere hos patienterne end i kontrolgruppen (35% vs. 19%). Patienterne med AS og MetS, var ældre, havde længere sygdomsvarighed og højere sygdomsaktivitet (vurderet ved BASDAI) end patienterne med AS uden MetS [25]. I en noget mindre tværnsnitsundersøgelse blev der ligeledes rapporteret om øget forekomst af MetS hos patienter med AS, men i dette studium var risikoen for MetS ikke signifikant associeret med sygdomsaktivitet udtrykt ved bl.a. BASDAI og Bath Ankylosing Spondylitis Function Index [23].

Peters *et al* [26] fandt, at 59 patienter sammenlignet med 30 raske kontrolpersoner havde øget intima media-tykkelse i karotiderne og øget stivhed af arterievæggene bedømt ultrasonografisk, men der var ingen sammenhæng med BASDAI og CRP.

Vævstypen HLAB27 forekommer hos 90% af patienter med AS. Der er ingen overbevisende holdpunkter for, at denne vævstype skulle være selvstændigt associeret med øget kardiovaskulær risiko. Der foreligger en række undersøgelser, men resultaterne er modstridende [13].

Fysisk inaktivitet er en risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom [27]. Patienter med AS har reduceret aktivitetsniveau på grund af smerter og stivhed i bevægeapparatet. Samtidig er det vist, at fysisk aktivitet mindsker graden af inflammation bedømt på basis af CRP-niveauet, men mekanismen er uklar [28].

#### EFFEKTEN AF LÆGEMIDLER PÅ KARDIOVASKULÆR RISIKO HOS PATIENTER MED AS

##### Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) har protrombotiske effekter via cyclooxygenase 2-inhibition og er associeret med øget risiko for kardiova-

skulær sygdom [29]. NSAID er basisbehandling til patienter med AS, men der foreligger ingen studier, der har undersøgt effekten på den kardiovaskulære risiko specifikt hos disse patienter eller hos patienter med RA. Det er muligt, at den smertereducerende effekt af NSAID kan øge mobiliteten hos de funktionshæmmede patienter og dermed modvirke de negative effekter på den kardiovaskulære risiko [7].

##### Disease modifying antirheumatic drugs

*Disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) har i praksis ikke længere nogen plads i behandlingen af aksial arthritis. De anvendes dog i enkelte tilfælde, især sulfasalazin og methotrexat (MTX), til behandling af den perifere arthritis ved AS, selvom evidensen for en terapeutisk effekt er beskedent. Om den antiinflammatoriske effekt har betydning for den kardiovaskulære morbiditet, er ikke undersøgt hos patienter med AS. Hos patienter med RA er det i flere studier påvist, at MTX er associeret med reduceret kardiovaskulær mortalitet og morbiditet [30]. MTX kan ved depletering af folinsyre inducere hyperhomocysteinæmi, der øger risikoen for aterosklerose, men for at undgå denne og andre komplikationer til MTX-behandling anvendes supplerende behandling med folinsyre.

##### Glukokortikoider

Glukokortikoider anvendes kun sjældent til behandling af AS. De har negative effekter på lipidstatus, glukosetolerans, insulinproduktion og -resistens og på blodtryk, og de forårsager adipositas [31]. På den anden side hæmmer de inflammation og kunne derfor også mindske risikoen for kardiovaskulær sygdom. Der findes ingen studier af effekten af glukokortikoider på den kardiovaskulære risiko hos patienter med AS. Hvad angår RA, foreligger der mange studier, men det er stadig kontroversielt, om glukokor-



#### FAKTABOKS

Ankyloserende spondylitis (AS) er en systemisk inflammatorisk sygdom.

Inflammation har central betydning for udvikling af aterosklerose.

Den kardiovaskulære mortalitet og morbiditet er væsentligt øget ved AS.

Strukturelle forandringer i hjertet og aterosklerose forekommer med øget hyppighed.

Betydningen af traditionelle risikofaktorer er uklar.

Effekten af behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer og *disease modifying antirheumatic drugs* på den kardiovaskulære risiko er ikke undersøgt.

Tumornekrosefaktorhæmmere synes at øge kolesterolniveauet.

Udredning og behandling af kardiovaskulær sygdom skal følge traditionelle retningslinjer.

tikoider overvejende har gunstig eller ugunstig betydning for den kardiovaskulære risiko [32].

#### Tumornekrosefaktorhæmmere

Effekten af biologisk behandling på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt ved AS; hos patienter med RA er der beskrevet gunstig effekt [33]. Effekten på lipidstatus hos patienter med AS er undersøgt i enkelte studier. I et ukontrolleret studium, der omfattede 34 patienter med AS, fandt man, at 14 ugers TNF-hæmmer-behandling (infliximab, etanercept eller adalimumab) resulterede i øgede total- og HDL-kolesterol-niveauer uden samtidig ændring af det aterogene indeks. Behandlingen havde ingen effekt på niveauerne af LDL-kolesterol og triglycerider [34]. I et andet ukontrolleret studium fulgte man i tre måneder 92 patienter, der påbegyndte behandling med etanercept. Også her observeredes en stigning i både total kolesterol og HDL-kolesterol uden signifikant ændring i det aterogene indeks. Apo-lipoprotein (apo) B:apo A-I-ratio bedredes, og amyloid A i HDL-partikler og serum reduceredes under behandlingen som udtryk for en mere gunstig lipidprofil. Samtidig observeredes et fald i den inflammatoriske aktivitet vurderet ved CRP og sænkingsreaktion [35]. I en ukontrolleret undersøgelse fandt man, at en måneds behandling med etanercept bedrede den mikrovaskulære vasodilatation bedømt med laser Doppler-fluksmetri [36]. Der er rapporteret om ugunstig oxidativ status hos patienter, der havde AS og gunstig effekt af TNF-hæmmer-behandling [37]. Andre lignende undersøgelser har omfattet blandede

populationer bestående af både patienter med AS og patienter med RA og vil ikke blive omtalt her [38]. Biologiske lægemidler med andre virkningsmekanismer end TNF-hæmning anvendes endnu ikke til behandling af AS. Effekten af biologisk behandling på lipidstatus hos patienter med RA er undersøgt i adskillige studier, men selv her er resultaterne ikke entydige. Det ser dog ud til, at TNF-hæmmere øger niveauerne af total kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider via inflammationshæmning [39].

#### Statiner og antihypertensiva

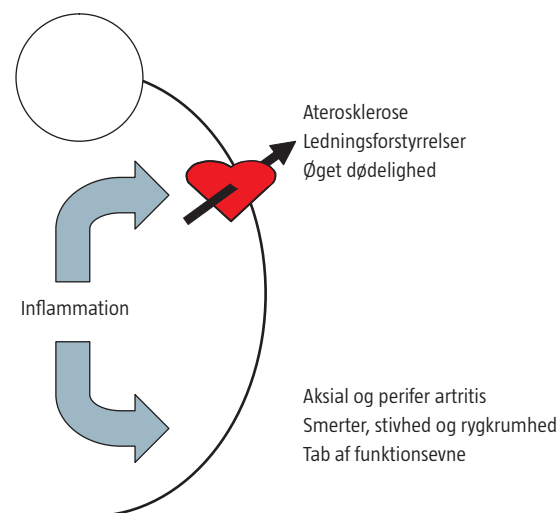
Effekten af statiner og antihypertensiva på den kardiovaskulære risiko er aldrig blevet undersøgt hos patienter med AS. Statiner kan måske vise sig at være særlig interessante for patienter med inflammatoriske sygdomme, idet de ikke alene er gavnlige for lipidprofilen, men også har antiinflammatoriske effekter [40].

#### KONKLUSION

AS er en inflammatorisk sygdom med primær affektion af det aksiale skelet. Den kardiovaskulære mortalitet og morbiditet er væsentlig øget (**Figur 1**). Dette tilskrives bl.a. strukturelle forandringer i hjertet og aterosklerose sekundært til inflammation. Graden af dyslipidæmi og betydningen af andre potentielle risikofaktorer er uklar. Basisbehandlingen af AS er NSAID, hvis kardiovaskulære effekter ikke er undersøgt ved denne sygdom. DMARDs anvendes sjældent, og betydningen for den kardiovaskulære risiko er ikke undersøgt hos patienter med AS. Det samme gælder glukokortikoider. TNF-hæmmere synes at øge kolesterolniveauet uden at ændre det aterogene indeks, men også her savnes bedre dokumentation. Effekten af statiner og antihypertensiva er aldrig undersøgt. EULAR anbefaler, at man overvejer at foretage jævnlig kontrol af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos patienter med AS, og at håndtering af risikofaktorer bør følge de sædvanlige retningslinjer, der gælder for baggrundsbefolkningen.

**FIGUR 1**

Ved ankyloserende spondylitis medfører inflammationen skader ikke alene i bevægeapparatet, men også i det kardiovaskulære system.



**KORRESPONDANCE:** Ole Rintek Madsen, Reumatologisk Funktion, Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: rintek@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 15. december 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 11. april

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

#### LITTERATUR

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-26.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-20.
- Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-50.
- Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.

6. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001;344:2195-207.
7. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
8. Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Eng J Med* 1977;297:572-6.
9. Heeneman S, Daimen MJAP. Cardiovascular risks in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:358-62.
10. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(suppl. 51):S80-S84.
11. Feltelius N, Ekblom A, Elmquist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1185-8.
12. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-6.
13. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA et al. Cardiovascular risk profile of patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
14. Han C, Robinson DW jr, Hackett MV et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
15. Peters MJ, Visman I, Nielsen MM et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579-81.
16. O'Neill TW, King G, Graham IM. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:705-6.
17. Youssef W, Russell AS. Cardiac, ocular, and renal manifestations of seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2:582-5.
18. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2010;39:38-41.
19. Divecha H, Sattar N, Rumley A et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:171-6.
20. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
21. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
22. Sari I, Okan T, Akar S et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:283-6.
23. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA et al. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-4.
24. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473-7.
25. Papadakis JA, Sidiropoulos PJ, Karvounaris SA et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:292-8.
26. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2010;37:161-6.
27. Dunn AL. The effectiveness of lifestyle physical activity interventions to reduce cardiovascular disease. *Am J Lifestyle Med* 2009;3:115-185.
28. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? *Epidemiology* 2002;13:561-8.
29. Bolten WW. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65:7-13.
30. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295-307.
31. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
32. Davis JM 3rd, Kremers HM, Crowson CS et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820-30.
33. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
34. Mathieu S, Dubost J-J, Tournadre A et al. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2010;77:50-2.
35. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JHM et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2009;60:1324-30.
36. van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:362-6.
37. Karkucak M, Capkin E, Alver A et al. The effect of anti-TNF agent on oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2010;29:303-7.
38. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J et al. Modest but sustained increase in serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:2440-6.
39. Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JA et al. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:947-55.
40. Leyon JJ, Jaiveer S, Connolly DL et al. Statin prescription is essential in peripheral vascular disease. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:175-7.



## LÆGEMIDDELSTYRELSEN

### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 16. maj 2011 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (S-01-EC-03) Arzolahid øjendråber\*, Actavis A/S  
 (L-02-BB-03) Bictamid tabletter\*, Arrow Pharma Aps  
 (C-03-CA-02) Burinex tabletter\*, EuroPharmaDK ApS  
 (N-06-AB-10) Escitalopram »Actavis« tabletter\*, Actavis A/S  
 (L-02-AE-02) Procren Depot pulver og solvens til injektion\*, Abacus Medicine Aps  
 (R-03-AX-06) Seretide inhalationsspray\*, 2care4 ApS  
 (N-03-AX-21) Trobalt tabletter, GlaxoSmithKline Pharma A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

- (C-08-CA-05) Adalat LA depottabletter\*, 2care4 ApS

lægemedlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjerte-kar-sygdom, hvor behandling med dihydropyridin-calciumantagonister med generelt tilskud uden klausulering ikke tolereres, eller i helt særlige tilfælde – efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand – ikke er hensigtsmæssig. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (C-10-AX-09) Ezetrol tabletter\*, EuroPharmaDK ApS

lægemedlet er klausuleret til pensionister eller til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, hvor behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 16. maj 2011.

# Tympanotomi med forsegling af det runde vindue til behandling af pludseligt opstået høretab

Jamshaid Ul-Mulk<sup>1</sup>, Søren Friis<sup>1</sup> & Christoffer Holst Hahn<sup>2</sup>



## ORIGINALARTIKEL

1) Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, Næstved Sygehus, og

2) Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, Gentofte Hospital

## INTRODUKTION

*Sudden deafness* (SD) defineres som et akut sensorineuralt høretab på 30 dB på tre hinanden følgende frekvenser, der er opstået på under tre dage. Ætiologien og patofysiologien er ukendt. Spontan remission ses hos 50-70% inden for de første tre uger.

Oral prednisolonbehandling har en stor plads i behandlingen og anbefales i mange lande. Et nyligt Cochranereview fandt, at værdien af steroidbehandling er uklar; de indsamlede data fra randomiserede, kontrollerede forsøg er modstridende og baseret på for lille et antal patienter.

Perilymfatisk fistel med ruptur af det runde eller ovale vindue anses i nogle tilfælde af SD for at være ætiologien. Hyppigheden af perilymfatisk fistel som årsag til SD er omdiskuteret, og diagnosen er vanskelig at stille. En sikker diagnose kan kun stilles ved eksplorativ tympanotomi, hvor der ses liquorsivning. I Danmark regnes hyppigheden af perilymfatisk fistel for meget lav ved SD. Derfor anvendes indgrebet kun ved behandlingen af SD ved barotraumer.

## MATERIALE OG METODER

Fra 2001 til 2009 blev der udført eksplorativ tympanotomi på 22 SD-patienter på Næstved Sygehus. Hovedparten af patienterne (68%) havde et høretab på mere end 60 dB. Da patienterne ikke oplevede spontan remission inden for tre uger, blev de tilbudt

eksplorativ tympanotomi med lukning af det runde vindue. Der blev taget et audiogram før operationen og igen tre måneder senere. *Pure tone average* blev beregnet ud fra tærsklerne for luftledning ved 500, 1.000, 2.000 og 4.000 Hz. Ingen af patienterne havde acusticusneurinoma.

## RESULTATER

Medianværdien for *pure tone average* præoperativt var på 67 dB, mens *pure tone average* på det raske øre var 13 dB. Tre måneder postoperativt var *pure tone average* faldet til 55 dB. Dette er en forbedring på 12 dB, og forbedringen er statistisk signifikant ( $p = 0,008$ ). Forbedringen dækker over en meget heterogen patientgruppe, hvoraf nogle ikke har oplevet forbedring, mens andre har fået hørelsen fuldstændigt tilbage (**Figur 1**). Det viste sig, at henholdsvis 58% og 50% af patienterne havde præoperativ svimmelhed og tinnitus. Tre måneder efter operationen oplevede kun 8% svimmelhed og 17% tinnitus. Resultaterne var højsignifikante ( $p < 0,001$  og  $p = 0,04$ ), og ingen oplevede alvorlige postoperative komplikationer.

## KONKLUSION

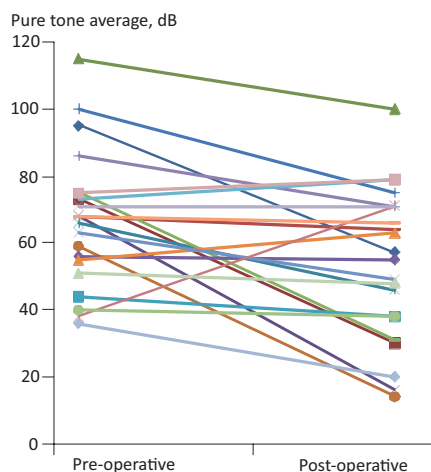
Studiet er i overensstemmelse med tidligere ukontrollerede retrospektive undersøgelser. Tinnitus og svimmelhed mindskes generelt med tiden, og den viste bedring kan muligvis tilskrives spontan bedring. Hørelsen bliver normalt ikke bedre tre uger efter SD. På Næstved Sygehus oplevede nogle af patienterne forbedret hørelse efter tre uger. Perilymfesivning fra det runde vindue kan ikke altid ses ved den eksplorativ tympanotomi, og alle patienterne fik derfor foretaget operationen. Fordelen ved undersøgelsen frem for tidligere undersøgelser var, at indgrebet først blev foretaget tre uger efter debut af SD – dvs. på et tidspunkt hvor størstedelen af en eventuel spontan remission normalt anses for at være tilendebragt. Studiets population var ikke stor, designet retrospektivt og uden kontrolgruppe. Derfor anbefales det at udføre et prospektivt randomiseret klinisk studie, som kan kaste mere lys over emnet.

**DANISH MEDICAL BULLETIN:** Dette er et resume af en originalartikel publiceret på [www.danmedbul.dk](http://www.danmedbul.dk) som Dan Med Bul 2011;58(5):A4276

**EKSTERN FINANSIERING:** ingen  
**FORSØGSREGISTRERING:** ingen

FIGURE 1

Pre- and post-operative values in 22 patients.



# Spontant opstået halskardissektion

Charlotte Madsen & Søren Bak

Dissektion i arteria carotis eller arteria vertebralis kan forårsage transitorisk iskæmisk attack (TIA) eller cerebralt infarkt på hæmodynamisk eller embolisk basis. Ved carotisdissektion kan ekspansion af arterien desuden forårsage trykpåvirkning af de sympatiske nervefibre langs a. carotis og dermed forårsage ipsilateralt Horners syndrom, bestående af ptosis og miosis [1] (**Figur 1**). Det er velkendt, at halskardissektion kan opstå som følge af svære hoved- eller halstraumer [2]. Halskardissektion kan imidlertid også opstå spontant eller i relation til mindre traumer herunder pludselige aktive eller passive bevægelser af columna cervicalis [3]. Patofysiologien for spontan halskardissektion er endnu ikke fastslået, og evidens for disponerende og udløsende faktorer er sparsom. Muligvis kan tilstanden opstå på grund af en arvelig angiopati med udløsende faktor i form af infektion eller et mindre traume [3].

## SYGEHISTORIER

I. En tidligere rask 54-årig mand blev indlagt pga. spontant opstået, pludseligt indsættende, kraftig, trykkende hovedpine igennem 14 dage. I ugen før indlæggelsen bemærkede patienten hængende venstre øjenlåg, men der var ingen synsforstyrrelser. En uge før hovedpinen opstod, oplevede patienten en uprovokeret forbigående kraftig smerte på venstre side af halsen. Ved objektiv undersøgelse konstateredes venstresidigt Horners syndrom. Patienten blev indlagt på mistanke om subaraknoidal hæmoragi. Ved computertomografi (CT) af cerebrum og spinalvæskeundersøgelse fandt man normale forhold. Magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum og hals inklusive arteriel angiografi viste en ipsilateral ekstrakraniel dissektion af venstre a. carotis interna.

II. En 57-årig kvinde med hypertension havde inden for en time to tilfælde af sekunder varende total blindhed på begge øjne. Forud herfor havde hun gennem 3-4 uger haft tiltagende og efterhånden kraftig, diffus trykkende hovedpine. Ved objektiv undersøgelse var patienten uden neurologiske udfald. Vigtige differentialdiagnostiske overvejelser var sinusvenetrombose, neuroinfektion og halskardissektion. Den forbigående totale blindhed gav særlig mistanke om affektion af den posteriore cirkulation. Ved CT af cerebrum og spinalvæskeundersøgelse fandt man normale forhold.

 FIGUR 1

Venstresidigt Horners syndrom (sygehistorie I).



MR-skanning af cerebrum med arterielle sekvenser viste en venstresidigt vertebralisdissektion, men ingen forandringer i hjerneparenkymet.

## DISKUSSION

Begge patienter havde spontant opstået, uforklaret, kraftig hovedpine med ledsagende neurologiske udfald. Den første patient havde Horners syndrom, hvilket altid bør give anledning til at overveje diagnosen carotisdissektion [3]. Den anden patient havde tegn på TIA-tilfælde fra det posteriore kredsløb, hvilket i forbindelse med kraftig og uforklaret hovedpine gav anledning til undersøgelse for vertebralis dissektion. Sygehistorierne illustrerer, at halskardissektion bør indgå i de differentialdiagnostiske overvejelser ved Horners syndrom og som led i udredningen af ætiologien til cerebrovaskulære iskæmiske begivenheder, også i tilfælde uden forudgående traumer mod hoved eller hals. Der eksisterer endnu ikke randomiserede studier, hvor man har belyst, om antikoagulerende behandling eller trombocythæmmerbehandling bør foretrækkes til behandling af patienter med halskardissektion [3]. Begge de i sygehistorierne nævnte patienter blev behandlet med acetylsalicylsyre i kombination med enten dipyridamol eller clopidogrel. Efter opstart af behandling blev der ikke registreret yderligere cerebrale iskæmiske begivenheder.

**KORRESPONDANCE:** Charlotte Madsen, Kanslergade 32 C 1. th. 5000 Odense C. E-mail: charlottemadsen@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 29. september 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 29. november 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

1. Schievink WJ. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344:898-906.
2. Ellekvist MB, Nilsen AS. Traumatisk dissektion af arteria carotis interna. *Ugeskr Læger* 2005;167:1533-4.
3. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8:668-78.

## KASUISTIK

Neurologisk Afdeling,  
Odense Universitets-  
hospital