

6. Policy on credentialling for ED ultrasonography: trauma examination and suspected AAA. Document P22 March 2011. [www.acem.org.au/media/P22.pdf](http://www.acem.org.au/media/P22.pdf) (1.nov 2011).
7. Jones PG, Peak S, McClelland A et al. Emergency ultrasound credentialling for focussed assessment sonography in trauma and abdominal aortic aneurysm: a practical approach for Australasia. *Emerg Med (Fremantle)* 2003;15:54-62.
8. Emergency Ultrasound Guidelines. [www.acep.org/policystatements](http://www.acep.org/policystatements) (1. nov 2011).
9. Damewood S, Jeanmonod D, Cadigan B. Comparison of a multimedia simulator to a human model for teaching FAST exam image interpretation and image acquisition. *Acad Emerg Med* 2011;18:413-9.
10. Hofer M, Kamper L, Sadlo M et al. Evaluation of an OSCE assessment tool for abdominal ultrasound courses. *Ultraschall Med* 2011;32:184-90.

## Øget risiko for venøs og arteriel hjerte-kar-lidelse ved inflammatorisk tarmsygdome

Søren Lund Kristensen<sup>1</sup>, Ole Ahlehoff<sup>1,2</sup>, Jesper Lindhardsen<sup>1,3</sup>, Gunnar Gislason<sup>1</sup>, Ole Haagen Nielsen<sup>4</sup> & Peter Riis Hansen<sup>1</sup>

Aterosklerose er en kronisk inflammatorisk sygdom, der er karakteriseret ved inflammation både systemisk og lokalt i arterievæggen, ligesom akutte aterosklerotiske manifestationer, f.eks. akut myokardieinfarkt (AMI) og apopleksi, er associerede med en øget inflammatorisk aktivitet [1]. Patogenesen ved venøs tromboembolisk sygdom (VTE) blev tidligere betragtet som distinkt forskellig fra mekanismerne ved aterosklerotisk sygdom, men nyere data har vist, at der mellem disse lidelser er en association, der kun delvist kan forklares ved et sammenfald af risikofaktorer, f.eks. rygning og overvægt [2, 3]. Tillige indikerer resultaterne af flere studier, at systemisk inflammation, f.eks. udtrykt ved let forhøjet koncentration af C-reaktivt protein i blodet, er associeret med øget risiko for

både VTE og aterosklerotisk sygdom [4]. Dette har rejst mistanke om, at venøse og arterielle tromboter kan være manifestationer af samme grundsygdom, og det er f.eks. bemærkelsesværdigt, at statiner synes at nedsætte risikoen for VTE [5].

VTE i form af dyb venetrombose og lungeemboli har i over 75 år været kendt som komplikation i forbindelse med kronisk inflammatorisk tarmsygdome, dvs. Crohns sygdom og colitis ulcerosa [6]. I nyere, større, observationelle studier har man dog påvist, at VTE-risikoen hos patienter med inflammatorisk tarmsygdome kan være markant højere end hidtil antaget, især når tarmlidelsen er i udbrud [7, 8]. Med hensyn til risikoen for AMI og apopleksi hos patienter med inflammatorisk tarmsygdome er evidensen mindre konklusiv, mens denne risiko er fundet at være øget ved andre kronisk inflammatoriske sygdomme, f.eks. reumatoid arthritis, psoriasis og systemisk lupus erythematosus (SLE) [9-11]. De fælles inflammatoriske mekanismer ved disse lidelser, herunder inflammatorisk tarmsygdome, i forhold til aterosklerose og VTE giver imidlertid god baggrund for hypotesen om, at inflammatorisk tarmsygdome er en uafhængig risikofaktor for venøs og arteriel hjerte-kar-sygdom (**Figur 1**).

Vi er ikke bekendt med tidligere meddelelser i Ugeskrift for Læger om dette emne og vil derfor i det følgende give et kort overblik over den eksisterende litteratur på området.

### PATOGENETISKE LIGHEDER MELLEM INFLAMMATORISK TARMSYGDOME OG HJERTE-KAR-SYGDOME

Inflammatorisk tarmsygdome er karakteriseret ved inflammation af tarmvæggen. Ved Crohns sygdom ses transmural læsioner i gastrointestinalkanalen, mens colitis ulcerosa alene rammer den lumenale mucosa i

### STATUSARTIKEL

- 1) Hjertemedicinsk Afdeling P, Gentofte Hospital
- 2) Kardiologisk Afdeling, Roskilde Hospital
- 3) Reumatologisk Afsnit, Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital
- 4) Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, Gastroenheden

### FAKTABOKS

Inflammatorisk tarmsygdome, dvs. Crohns sygdom og colitis ulcerosa, forekommer hos ca. 25.000 personer i Danmark. Ud over gastrointestinale symptomer karakteriseres inflammatorisk tarmsygdome ved kronisk systemisk inflammation.

Sygdommen er associeret med øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom (dyb venetrombose og lungeemboli), især i perioder med sygdomsaktivitet.

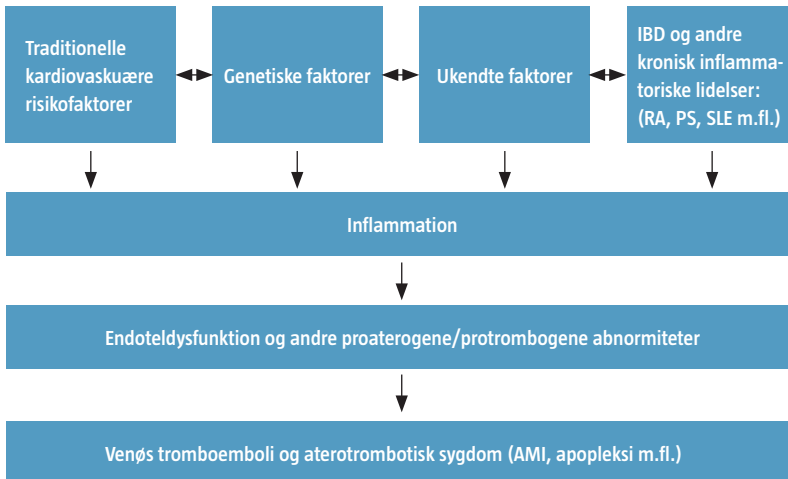
Risikoen for hjerte-kar-sygdom ved inflammatorisk tarmsygdome er endnu uafklaret, men kræver skærpet klinisk opmærksomhed.

Inflammatoriske mekanismer ved hjerte-kar-sygdom, inflammatorisk tarmsygdome og andre kronisk inflammatoriske lidelser (f.eks. reumatoid arthritis, psoriasis og systemisk lupus erythematosus) har lighedspunkter.

Måltrettet antiinflammatorisk behandling kan muligvis reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom ved inflammatorisk tarmsygdome og andre kronisk inflammatoriske sygdomme.

 FIGUR 1

Potentielle mekanismer hvorved inflammatorisk tarmsygd og andre kronisk inflammatoriske lidelser kan øge risikoen for venøs tromboemboli og aterotrombotisk sygdom.



AMI = akut myokardieinfarkt; IBD = inflammatorisk tarmsygd; PS = psoriasis; RA = reumatoid arthritis, SLE = systemisk lupus erythematosus.

colon. Crohns sygdom har en væsentlig autoimmun komponent, bl.a. orkestreret af T-hjælper (Th)17-celler [12], der bl.a. producerer interleukin (IL)17, mens Th-celle-polaritet og det øvrige immunbidrag ved colitis ulcerosa synes at være mere broget [13, 14]. Imidlertid indgår der i inflammatorisk aktivering mange relativt uspecifikke mekanismer, med kemokin- og cytokinfrigørelse (tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ , IL-1, pladeaktiverende faktor osv.), cellulær aktivering (leukocytter, endotelceller og trombocytter) og leukocytrekruttering til det inflammære væv, cytotoxiske og proliferative signaler mv., hvor der er fællestræk mellem processerne i tarmvæggen ved inflammatorisk tarmsygd og i arterievæggen ved aterosklerose [1, 15-17]. Ikke mindst medfører endotelcelleaktivering, at den hæmostatiske balance i karvæggen tipper mod trombose, hvilket ved inflammatorisk tarmsygd manifesterer sig lokalt på det mikrovaskulære plan i den inflammære del af mave-tarm-kanalen, men det er også forbundet med systemisk endotelcelleaktivering i både større arterier og vener [18, 19]. Ligesom ved andre inflammære sygdomme er der ved aktiv inflammær tarmsygd desuden fundet proaterogene ændringer af lipidprofilen med reduktion af P-højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol og svækkelse af HDL-partiklens ateroprotektive effekter [18]. Eventuel forekomst af genetiske koagulationsdefekter, der disponerer for trombofili ved inflammær tarmsygd, er fortsat uafklaret, ligesom ændringer af andre pro- og anti-koagulante mekanismer i relation til tarmlidelsen

foreløbig er sparsomt belyst [8, 20]. Dog synes faktor  $V_{Leiden}$ -varianten ikke at forekomme hyppigere hos patienter med inflammær tarmsygd end hos andre patienter, ligesom denne variant ikke ses hyppigere hos patienter, der har inflammær tarmsygd med VTE, end hos patienter, der har inflammær tarmsygd uden VTE. Dette taler imod en synergi mellem faktor  $V_{Leiden}$ -varianten og inflammær tarmsygd i forhold til tromboserisikoen [9, 14]. Eftersom inflammær tarmsygd netop i sig selv er en trombofil tilstand, der er betinget af inflammation mv., vil trombofiliudredning sjældent have selvstændig terapeutisk konsekvens og anbefales derfor ikke rutinemæssigt hos patienter med inflammær tarmsygd [9].

#### KLINISKE STUDIER

I et nyligt publiceret registerstudie, der omfatter alle danske patienter, der havde inflammær tarmsygd i perioden 1980-2005, påviste man en næsten fordobling af risikoen for VTE hos disse patienter sammenlignet med hos raske kontrolpersoner [21]. I et stort engelsk studie med knap 14.000 patienter med inflammær tarmsygd fra almen praksis og ca. 72.000 raske kontrolpersoner fandt man en 3,4 gange øget risiko for VTE, og ved oplussen af inflammær tarmsygd (defineret som en oplussen inden for en periode på fire måneder efter ordination af kortikosteroid) var VTE-risikoen 8,4 gange højere hos patienter med inflammær tarmsygd end hos kontrolpersoner [7]. I tråd hermed har man tidligere i amerikanske studier fundet øget risiko for VTE hos patienter med inflammær tarmsygd, herunder indlagte patienter, i forhold til andre indlagte patienter [22]. Tillige er femårsrisikoen for recidiv efter førstegangstilfælde af VTE højere hos patienter med inflammær tarmsygd end hos andre patienter [23]. VTE kan være livstruende, og i et mindre studie fandt man en mortalitetsrate på 22%, og i 80% af tilfældene indtraf VTE ved aktive stadier af inflammær tarmsygd, ligesom VTE-recidivraten på ca. 10% i øvrigt var uafhængig af, om patienterne fik foretaget total kolektomi eller ej [24].

Relationen mellem inflammær tarmsygd og aterotrombotisk sygdom er mindre velbelyst. Resultaterne af enkelte studier tyder på en øget risiko for apopleksi, specielt blandt yngre patienter med inflammær tarmsygd, mens der foreløbig er modstridende resultater vedrørende risikoen for AMI hos disse patienter [9, 25, 26]. I et nyligt publiceret amerikansk studie påviste man dog, at trods en lavere forekomst af visse traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer (hypertension, diabetes, dyslipidæmi og fedme) havde patienter med inflammær tarmsygd

dom en ca. fire gange øget risiko for at udvikle iskæmisk hjertesygdom [27]. Der er ved inflammatorisk tarmsygdom desuden fundet en øget forekomst af subklinisk aterosklerotisk sygdom i form af endotel-dysfunktion og øget carotis intima media-tykkelse [18].

### MEDICINSK BEHANDLING AF INFLAMMATORISK TARMSYGDOM OG TROMBOSERISIKO

En del af de anvendte præparater til behandling af inflammatorisk tarmsygdom har effekter, der formelt kan bidrage til aterotrombose, men deres antiinflammatoriske og inflammatorisk sygdom-dæmpende virkning kan trække i modsat retning, såfremt sygdomsaktivitet og drevet på fælles inflammatoriske mekanismer er afgørende determinanter for fremkomsten af manifest hjerte-kar-sygdom. Glukokortikoider er de mest anvendte farmakologiske midler ved aktiv sygdom og førstevalgsbehandling pga. den hurtigt indsættende inflammationshæmmende effekt. Glukokortikoider har en række protrombotiske og proaterogene effekter, f.eks. øget blodtryk, dyslipidæmi og øget fibrinogenkoncentration i blodet, men det er omdiskuteret, om dette har klinisk relevans ved inflammatorisk tarmsygdom og andre kroniske inflammatoriske sygdomme [28]. 5-aminosalicylsyre, som i dag kun anvendes til behandling af colitis ulcerosa, har pga. strukturel lighed med acetylsalicylsyre været tillagt trombocythæmmende effekt, om end dette synes at være uden klinisk betydning [8]. Azathioprin og 6-mercaptopurin er thiopuriner, der foruden deres immunmodulerende effekt kan hæmme trombocyttaggregation in vitro. Der er dog ikke fundet antitrombotisk effekt af azathioprin i kliniske studier, men hæmningen af trombocyttaggregationen kan muligvis påvirke trombocyt-leukocyt-interaktioner og derved have betydning for midlernes antiinflammatoriske virkning ved inflammatorisk tarmsygdom [8]. Methotrexat er et andet immunmodulerende præparat, der anvendes ved Crohns sygdom og kan føre til hyperhomocysteinæmi, der tidligere har været associeret med let øget trombose-risiko. I praksis afhjælpes denne risiko ved supplerende folatbehandling, og den samlede litteratur på området tyder på, at anvendelse af methotrexat ved kronisk inflammatoriske tilstande faktisk er associeret med reduceret risiko for kardiovaskulær sygdom [29]. De primært anvendte biologiske lægemidler ved inflammatorisk tarmsygdom blokerer TNF- $\alpha$ , der er et centralt inflammatorisk og protrombotisk cytokin. Den resulterende antiinflammatoriske effekt kan ledsages af en række favorable kardiovaskulære effekter, herunder en forbedret insulinfølsomhed, nedsat endotel-dysfunktion, reduceret karstivhed og forbedring

af HDL-partiklernes antioxidative effekter. Desuden kan TNF- $\alpha$ -blokada føre til nedregulering af CD40/CD40-ligand-signalvejen, der er en vigtig kobling mellem inflammatoriske og prokoagulerende mekanismer [30]. Det er dog endnu uafklaret, om de senere års øgede anvendelse af biologiske lægemidler vil reducere den øgede kardiovaskulære risiko ved inflammatorisk tarmsygdom og andre kronisk inflammatoriske sygdomme. Det bemærkes, at der ikke foreligger større undersøgelser af værdien af antitrombotiske midler, antikoagulantia, statiner mv. som primær- eller sekundærforebyggelse af hjerte-kar-sygdom hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom, og førstnævnte præparater giver naturligvis anledning til særlige overvejelser på grund af risikoen for blødningskomplikationer [8].

### KONKLUSION

Inflammatorisk tarmsygdom er en kronisk sygdom, der ledsages af øget risiko for VTE og formentlig også for aterotrombotiske manifestationer, specielt i perioder med aktivitet i tarmsygdommen. En række fælles inflammatoriske mekanismer indgår formentlig i associationen mellem kronisk inflammatoriske sygdomme (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, reumatoid arthritis, psoriasis, SLE m.fl.) og hjerte-kar-sygdom, ligesom resultaterne af nyere studier tyder på, at visse typer antiinflammatorisk terapi kan reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom ved disse lidelser. På baggrund af den nuværende evidens må patienter med inflammatorisk tarmsygdom derfor opfattes som værende i særlig risiko for at få hjerte-kar-sygdom – ikke mindst VTE. Det bør medføre skærpet klinisk opmærksomhed med prompte VTE-profylakse i højrisikosituationer (f.eks. aktive stadier af inflammatorisk tarmsygdom, immobilisering og indlagte centralvenekatetre) og tidlig aggressiv behandling af inflammatorisk tarmsygdom mhp. eliminering af den inflammatoriske aktivitet. Regelmæssig statuering af den samlede kardiovaskulære risikoprofil hos patienter



Reseceret tyndtarm fra en patient med aktiv Crohns sygdom. Der ses fortykket og ødematøs tarmvæg med ophævede plicae og karakteristisk brostensmønster.

med inflammatorisk tarmsygdom mhp. primær- og sekundærforebyggelse bør foretages efter de gældende retningslinjer. Yderligere forskning må forventes at bidrage til en målrettet reduktion af risikoen for hjerte-kar-sygdom hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom og andre kronisk inflammatoriske sygdomme.

**KORRESPONDANCE:** Søren Lund Kristensen, Hjerteremedicinsk Afdeling P, Gentofte Hospital, Niels Andersen Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: slk@heart.dk

**ANTAGET:** 10. maj 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 16. juli 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftenet.dk

#### LITTERATUR

- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
- Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-9.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
- Bargen JABN. Extensive arterial end venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936;58:17-31.
- Grange MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-63.
- Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC, 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:458-70.
- Osterman MT, Yang YX, Brensinger C et al. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:875-80.
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:41-5.
- Kaplan MJ. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:208-17.
- Strober W, Fuss J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1756-67.
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-78.
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-25.
- Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617-28.
- Zhao Q. Dual targeting of CCR2 and CCR5: therapeutic potential for immunologic and cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol* 2010;88:41-55.
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
- van Leuven SI, Hezemans R, Levels JH et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res* 2007;48:2640-6.
- Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010;103:56-61.
- Bernstein CN, Sargent M, Vos HL et al. Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:338-43.
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-43.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272-80.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779-87.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
- Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1387-92.
- Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:662-7.
- Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol* 2011;106:741-7.
- Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol* 2007;157:545-59.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.
- Danese S, Sans M, Scaldaferrri F et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617-24.

 Sundhedsstyrelsen

#### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 12. november 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (C-07-AB-07) Bisoprolol »Orion« tabletter\*, Orion Pharma A/S  
 (S-01-EA-05) Brimonidintartrat »2care4« øjendråber\*, 2care4 ApS  
 (A-07-EA-06) Budenofalk enterokapsler\*, Paranova Danmark A/S  
 (N-05-AH-02) Clozapin »2care4« tabletter\*, 2care4 ApS  
 (R-06-AX-21) Desloratadine »ratiopharm« tabletter\*, Teva Danmark A/S  
 (B-01-AB-10) Innohep injektionsvæske\*, EuroPharma.DK ApS  
 (G-03-GA-02) Menopur injektionsvæske\*, Abacus Medicine A/S  
 (G-03-GA-02) Menopur injektionsvæske\*, 2care4 ApS  
 (C-07-AB-02) Metoprololsuccinat »Teva« depottabletter\*, Teva Danmark A/S

- (S-01-BC-10) Nevanac øjendråber\*, 2care4 ApS  
 (N-02-AA-05) Oxycodone »Sandoz« depottabletter\*, Sandoz A/S  
 (A-10-BG-03) Pioglitazon »Orion« tabletter\*, Orion Pharma A/S  
 (C-09-BA-05) Ramipril/Hydrochlorthiazid »2care4« tabletter\*, 2care4 ApS  
 (G-04-BD-11) TOVIAZ depottabletter\*, Abacus Medicine A/S  
 (S-01-ED-04) Travatan øjendråber\*, Abacus Medicine A/S  
 (S-01-ED-04) Travatan øjendråber\*, EuroPharma.DK ApS

\*) Omfattet af tilskudsprssystemet.