

Patienter med psoriasis har øget risiko for hjerte-kar-sygdom

Ole Ahlehoff^{1,2}, Gunnar Gislason², Jesper Lindhardsen², Lone Skov³ & Peter Riis Hansen²

STATUSARTIKEL

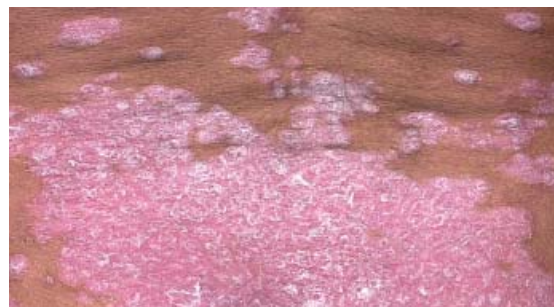
1) Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus
2) Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital
3) Dermatologisk Afdeling, Gentofte Hospital

Psoriasis er en hyppig kronisk immuninflammatorisk sygdom, der ligesom andre kroniske inflammatoriske sygdomme kan være forbundet med øget risiko for hjerte-kar-sygdom [1]. Det inflammatoriske respons ved psoriasis inkluderer overaktivering af T-hjælper-1/17-celler og har patofysiologiske fællestræk med mekanismerne ved aтерotrombotisk sygdom [2, 3]. Herudover har patienter med psoriasis en højere forekomst af klassiske risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Disse risikofaktorer bidrager også til den øgede risiko for f.eks. akut myokardieinfarkt (AMI), der er observeret hos patienter med psoriasis [3]. Vi har for nylig i Ugeskrift for Læger publiceret en litteraturoversigt om dette emne [1]. Imidlertid er der siden tilkommet en række væsentlige studier, ligesom Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Reumatologisk Selskab og Dansk Dermatologisk Selskab har udgivet fælles anbefalinger for vurdering af risikoen for hjerte-kar-sygdom hos patienter med psoriasis og/eller psoriasisarthritis [4]. Vi har derfor fundet det relevant med en kort opdatering og præsentation af de nye anbefalinger.

RISIKO FOR HJERTE-KAR-SYGDOM

Aterotrombose

Siden man i et arbejde i 2006 påviste øget risiko for AMI ved psoriasis, har der været betydeligt fokus på denne sammenhæng [5]. Den anførte undersøgelse af britiske patienter fra en stor almen praksis-database indikerede, at risikoen var uafhængig af traditio-



Psoriasis. Der ses karakteristiske velafgrænsede hudforandringer.

nelle risikofaktorer, men i flere efterfølgende studier kunne man ikke entydigt bekræfte denne uafhængige association, og der har været betydelig uenighed om fænomenets kliniske betydning [6]. Data fra de danske nationale registre er undersøgt mht. forekomsten af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med psoriasis og psoriasisarthritis i forhold til forekomsten hos baggrundsbefolkningen og hos patienter med diabetes mellitus (DM). Risikoen for aтерotrombotiske hændelser (AMI, apopleksi, invasiv revaskularisering og kardiovaskulær død) var øget hos patienter med psoriasis. Risikoforøgelsen var afhængig af alder og psoriasis sværhedsgraden. Den var ca. 20% forøget hos patienter over 65 år med mild psoriasis og 100% hos patienter under 50 år med svær psoriasis. Risikoforøgelsen ved psoriasisarthritis var som ved svær psoriasis og var på højde med risikoforøgelsen hos patienter med DM [7]. Resultaterne var uafhængige af komorbiditet og i tråd med konklusionerne fra andre helt nyligt publicerede arbejder [8-10]. Desuden er det via registermaterialet påvist, at patienter, der har psoriasis og har haft AMI, har en 26% øget risiko for nyt AMI, apopleksi eller kardiovaskulær død [11].

Venøs tromboemboli

Inflammation kan også bidrage til venøs tromboemboli, og klinisk er denne risiko efterhånden velkendt ved inflammatorisk tarmsygdom [12]. En sammenhæng mellem psoriasis og venøs tromboemboli har ikke tidligere været belyst, men med data fra de landsdækkende danske registre er det netop dokumenteret, at psoriasis er associeret med en betydelig



FAKTABOKS

Psoriasis

Er en kronisk immuninflammatorisk sygdom

Forekommer hos 2-3% af befolkningen

Er forbundet med øget risiko for hjerte-kar-sygdom

Patienter med svær psoriasis og psoriasisarthritis

Har samme risiko for hjerte-kar-sygdom som patienter med diabetes mellitus

Kan have behov for f.eks. blodtryksænkende og kolesterolsænkende behandling i henhold til skærpede retningslinjer

risikoforøgelse (ca. 35% for mild psoriasis og mere end 100% for svær psoriasis) for venøs tromboemboli, uafhængigt af velkendte disponerende faktorer som f.eks. cancer [13].

Atrieflimren

Inflammation synes også at være en vigtig medspiller i patogenesen ved atrieflimren, og i enkelte studier har man peget på øget risiko for atrieflimren ved immuninflammatoriske sygdomme, f.eks. cøliaki [14, 15]. I et nyligt publiceret arbejde har man fundet en øget risiko for atrieflimren hos patienter med psoriasis. Risikoen kan være tredoblet hos yngre patienter med svær psoriasis og bidrager til den øgede risiko for iskæmisk apopleksi [16].

Effekten af immunsuppression på risikoen for hjerte-kar-sygdom

Methotrexat anvendes ofte i behandlingen af kroniske inflammatoriske sygdomme, inklusive svær psoriasis og psoriasisarthritis. Methotrexat synes at reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom [17, 18]. Man har på baggrund af en række data også forhåbninger om en gavnlig virkning af de nyere biologiske lægemidler (f.eks. tumornekrosefaktor α -hæmmere), men en endelig afklaring af effekten på risikoen for hjerte-kar-sygdom afventes fortsat [19]. Det har vakt opmærksomhed, at disse midler kan forbedre insulinresistensen og måske nedsætte risikoen for udvikling af DM hos patienter med psoriasis [20].

DANSKE ANBEFALINGER

I 2010 nedsatte Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Reumatologisk Selskab og Dansk Dermatologisk Selskab en fælles arbejdsgruppe mhp. udarbejdelse af retningslinjer for vurdering af risikoen for hjerte-kar-sygdom hos patienter med psoriasis og/eller psoriasisarthritis [4]. Gruppen anbefalede bl.a., at patienter med psoriasis som minimum bør følge standardanbefalingerne for forebyggelse af hjerte-kar-sygdom i befolkningen, og at yngre patienter med svær psoriasis og/eller psoriasisarthritis bør sidestilles med patienter med DM mht. risikovurdering og medicinsk primærprofylakse (Tabel 1). Den foreliggende evidens er dog fortsat mangelfuld, og der mangler ikke mindst prospektive studier, hvor man belyser effekten af såvel aggressiv primær profylakse som optimal antipsoriatisk behandling (f.eks. med biologisk terapi) på risikoen for hjerte-kar-sygdom ved psoriasis og andre kroniske inflammatoriske sygdomme.

KONKLUSION

Nye undersøgelser fra bl.a. Danmark har underbygget, at psoriasis er forbundet med en øget risiko for



TABEL 1

Anbefalinger for vurdering af risiko for hjerte-kar-sygdom hos patienter med psoriasis og/eller psoriasisarthritis [4].

Anbefaling	Evidensniveau ^a	Rekommandationsstyrke ^b
1 Svær psoriasis er associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom. Dette gælder sandsynligvis også for psoriasisarthritis, men evidensen er baseret på mindre studier. Den øgede risiko er både en følge af øget forekomst af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer og kronisk inflammation	II-III	B
2 Tilstrækkelig behandling af sygdomsaktivitet ved psoriasis og psoriasisarthritis vil mindske risikoen for hjerte-kar-sygdom	II-III	C
3 Den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom findes hos patienter, der har psoriasis med svær hudinvolvering eller arthritis. Den relative risikoforøgelse er mest udtalt hos yngre. For disse patienter skal der ske en tilpasning af risikoscoringsmodellerne for hjertesygdom	Ila-III	B
4 Udvis forsigtighed ved anvendelse af nonsteroid antiinflammatoriske medikamenter og undgå selektive cyclooxygenase-2-hæmmere, især til patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer	Ila-III	B
5 Ciclosporin og acitretin bør anvendes med forsigtighed, især til patienter med andre risikofaktorer for iskæmisk arteriesygdom	III-IV	C
6 Patienter med psoriasis bør som minimum følge de generelle retningslinjer for kardiovaskulær risikovurdering og intervention. For patienter med svær psoriasis anbefales en tilpasning af den generelle risikoscore ved at anvende en multiplikationsfaktor på 1,5, dvs. en sidestilling med diabetes mellitus. Kardiovaskulær risikovurdering foretages jævnlige, afhængigt af patientens risikoprofil. Livsstilsintervention omfattende rygestop, kostændring, væggtab og motion anbefales. Alkoholindtagelse bør følge Sundhedsstyrelsens rekommandationer. For patienter med svær psoriasis og/eller psoriasisarthritis tilstræbes et blodtryk < 130/80 mmHg og lavdensitetslipoproteinkolesterol < 2,5 mmol/l	I-II	C

a) Evidensniveau I-V (I: højeste kvalitet, f.eks. randomiseret klinisk studie eller metaanalyse af sådanne).

b) Rekommandationsstyrke A-D (A: største validitet).

hjerte-kar-sygdom, og at risikoforøgelsen er mest udtalt hos yngre patienter, ved svær hudaffektion og/eller psoriasisarthritis, hvor den kan sidestilles med risikoforøgelsen ved DM. Der er netop fremkommet danske retningslinjer på området, hvor man pointerer vigtigheden af en forebyggende indsats mod hjerte-kar-sygdom hos patienter med psoriasis.

KORRESPONDANCE: Ole Ahlehoff, Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: olahha01@geh.regionh.dk

ANTAGET: 8. februar 2012

FØRST PÅ NETTET: 19. marts 2012

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

LITTERATUR

- Ahlehoff O, Gislason GH, Skov L et al. Psoriasis og atherotrombotisk sygdom. *Ugeskr Læger* 2010;172:1983-6.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
- Menter A, Griffiths C, Tebbey P et al. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1371-7.
- Dansk Dermatologisk Selskab, Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab. Anbefalinger for vurdering af risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med psoriasis og psoriasis artrit. <http://dds.nu/admin/up/download.php?id=554> (5. nov 2011).
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
- Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130:962-7.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147-57.
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775 e1-6.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
- Gisoni P, Farina S, Giordano MV et al. Usefulness of the Framingham Risk Score in patients with chronic psoriasis. *Am J Cardiol* 2010;106:1754-7.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:237-44.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-63.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e18125.
- Emilsson L, Smith JG, West J et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:2430-7.
- Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish nationwide cohort study. *Eur Heart J* (Epub ahead of print 25. aug 2011).
- 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.
- Prodanovich S, Ma F, Taylor JR et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-7.
- Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:864-71.
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011;305:2525-31.

Autoimmun synaptisk encefalitis er en underdiagnosticeret sygdomsgruppe

Sigge Modvig¹, Christina Engel Høi-Hansen², Peter Uldall^{2,3} & Finn Somnier⁴

STATUSARTIKEL

- 1) Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital
- 2) Pædiatrisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 4) Klinisk Biokemisk og Immunologisk Afdeling, Statens Serum Institut

Encefalitis er en inflammatorisk tilstand i hjernen. Mortaliteten kan være høj, og tidlig intervention er ofte af betydning for prognosen. Kombinerede neurologiske og psykiatriske symptomer inklusive varierende grad af bevidsthedspåvirkning karakteriserer tilstanden, som ikke altid ledsages af feber.

Over 40% af tilfældene skyldes infektion, oftest med herpes simplex-virus. Omkring 14% klassificeres som akut demyeliniserende encefalomyelitis. En sjældnere årsag (< 1%) er klassisk paraneoplastisk limbisk encefalitis, som associeres med tumorudløste

autoantistoffer imod epitoper i centralnervesystemet (CNS), og som har en dårlig prognose [1].

Knap halvdelen af alle encefalitistilfælde er uden kendt årsag [2]. En stor del af disse forekommer hos børn og unge, men de kan ses i alle aldersgrupper. Det er nu påvist, at der i sådanne tilfælde kan forekomme autoantistoffer imod nervecellernes synaptiske strukturer [3-6]. Denne nye sygdomsgruppe betegnes autoimmun synaptisk encefalitis (ASE) og udgør i øjeblikket ca. 10% af alle encefalitistilfælde [2].

Symptombilledet og forløbet varierer ved ASE, alt efter hvilken synaptisk komponent antistofferne er rettet imod (**Figur 1**). Hidtil er der fundet fire former for ASE med patologi rettet imod henholdsvis: de excitatoriske glutamatreceptorer N-methyl-D-aspartat-receptor (NMDAR) og α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre-receptor (AMPA), den inhibitoriske gammaaminosmørsyre-receptor 1 ($GABA_B R1$) og det synaptiske protein leucinrigt gliominaktiveret 1 (LGI1). Kendskabet til ASE er dog endnu for begrænset til, at symptomatologien for de forskellige sygdomsenheder er tilstrækkeligt kortlagt.



FORKORTELSER

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre-receptor
 ASE = autoimmun synaptisk encefalitis
 CSV = cerebrospinalvæske
 $GABA_B$ = gammaaminosmørsyre_B-receptor 1
 Ig = immunglobulin
 LGI 1 = leucinrigt gliominaktiveret 1
 MR = magnetisk resonans-skanning
 NMDAR = N-methyl-D-aspartat-receptor