

Persisterende polyartikulær synovitis efter behandling med alendronat

Reservelæge Louise Frederiksen, professor Peter Junker & overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M og Reumatologisk Afdeling C

Behandling med bisfosfonat er effektiv ved osteoporose, Pagets knoglesygdom, malign hyperkalkæmi og visse cancerformer, hvor der er risiko for spredning til skelettet. I alt 43.954 patienter var i 2004 i behandling med bisfosfonater i Danmark. Ved peroral indtagelse forekommer der bivirkninger på placebo-niveau. Det drejer sig primært om øvre dyspepsi i form af smerter, kvalme og halsbrand. I sjældne tilfælde findes ulcera i øsofagus, ventrikel eller duodenum, hvilket som oftest skyldes forudbestående gastrointestinale lidelser, eller at forholdsreglerne omkring indtagelsen ikke overholdes. Sjældnere ses der muskuloskeletale smerter, udslæt eller hovedpine [1]. Ved intravenøs administration af aminobisfosfonater kan der ses feber og influenzalignende symptomer. Alvorligere bivirkninger ved intravenøs administration er akut hypokalkæmi og lymfopeni.

Vi beskriver her et tilfælde med svær polyartikulær synovitis i tilslutning til peroral behandling med alendronat (Aln).

Sygehistorie

En 62-årig, tidligere rask kvinde, med postmenopausal osteoporose fik en uge efter indtagelse af en enkelt dosis Aln (70 mg) hævelse i ansigtet samt smerter og hævelse af knæ, hænder og fødder. Symptomerne forværredes under den fortsatte ugedosering. Patienten søgte læge efter indtagelse af i alt tre tabletter. Objektivt sås der symmetrisk synovitis i hånd- og fingerled (**Figur 1**) samt i knæ- og ankelled. Paraklinisk fandtes: hæmoglobin: 6,5 mmol/l, leukocyttal $7,6 \times 10^9/l$, differentialtælling med let lymfopeni, trombocytter: $537 \times 10^9/l$. Serumkreatinin, natrium-, kalium- og ioniseret calciumniveau samt levertal var normale. Immunglobulin M (IgM)-reumafaktor, anti cyklisk citrullineret propeptid, og antinukleære antistoffer (ANA)-human epitelcelle 2-screening var negative. Serumkomplementfraktioner var normale. C-reaktivt protein (CRP) og sedimentationsraten var forhøjede til henholdsvis 119 mg/l og 74 mm/time. Anti-dsDNA-antistof var positiv med en titer på 60 IU/ml. Røntgen af hænderne viste bløddelshævelse og halisterese. En magnetisk resonans (MR)-skanning af højre hånd viste bløddelshævelse.

Aln blev derpå seponeret. På grund af persisterende syno-

vititis blev der iværksat behandling med prednisolon. Herunder sås aftagende synovitis, normalisering af sænkingsreaktionen og faldende titer for anti-dsDNA til 35 IU/ml. Efter 14 måneders observation havde patienten fortsat synovitis, var sygemeldt og kunne ikke vende tilbage til sin tidligere arbejdsplads.

Diskussion

Den tidsmæssige sammenhæng mellem første Aln-dosis og debut af polyartikulær synovitis hos denne kvinde med postmenopausal osteoporose kunne pege på en kausal sammenhæng. Patienten havde overlappende symptomer og fund, der kunne ligne reumatoid arthritis (RA) (langvarig morgenstivhed og symmetrisk polyarthritis med involvering af hånd- og fingerled) og systemisk lupus erythematosus (seronegativ polyarthritis, DNA-antistof-positivitet og lymfopeni). Tilfældigt sammenfald af debut af bindevævssygdom med påbegyndelse af Aln-behandling kan således ikke udelukkes. Pyrofosfat arthritis kan i sjældne tilfælde ligne RA og er kasuistisk beskrevet i forbindelse med Aln-behandling [2]. Der kunne ikke aspireres ledvæske til undersøgelse for krystaller hos vores patient, men kerneantistoffer/DNA-antistoffer er ikke karakteristisk for denne sygdom.

Der foreligger kun sporadiske rapporter om synovitis i forbindelse med behandling med Aln. En patient fik karpaltunnelsyndrom og synovitis i forbindelse med behandlingen. Symptomerne remitterede efter seponering og vendte tilbage ved reeksposition [3]. En anden patient fik polyartikulær synovitis i hånd-, finger- og knæled ledsaget af CRP-relateret sænkingsforhøjelse som i vort tilfælde. Også hos denne patient remitterede symptomer og fund efter ophør med



Figur 1. Hævelse af hånden og fingrenes led hos en patient, der var behandlet kortvarigt med alendronat.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELSTYRELSEN

behandling [4]. Endelig er polymyositis, arthritis og glomerulonefritis beskrevet hos en enkelt patient i forbindelse med behandling med etidronat [5].

Det patofysiologiske grundlag for arthritis i forbindelse med bisfosfonatbehandling er uafklaret. Man har i in vitro-studier påvist, at bisfosfonater kan mediere IL-1-frigivelse via mononukleære fagocytter, altså virke proinflammatorisk [5].

Den samtidige forekomst af polyartikulær synovitis, CRP-relateret sænkingsforhøjelse og forekomst af autoantistoffer kunne tyde på, at Aln har udløst en immuninflammatorisk proces med overlappende træk mellem RA og medikamentel lupus. Det partielle respons på prednisolonbehandling understøtter denne opfattelse. Vi konkluderer, at Aln formentlig i sjældne tilfælde kan give anledning til synovitis. Den patofysiologiske mekanisme bag dette er indtil videre ukendt.

Korrespondance: Louise Frederiksen, Jagtvej 30, 3. th., DK-5000 Odense C.
E-mail: louisefrederiksen@tdcadsl.dk

Antaget: 12. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Brixen K, Mosekilde L. Alendronat en gang om ugen. Ugeskr Læger 2003;165:2734-9.
2. Young-Min SA, Herbert L, Dck M. Weekly alendronate-induced acute pseudogout. Fordham J Rheumatology (oxford) 2005;44:131-2.
3. Jones DG, Savage R, Highton J. Synovitis induced by alendronic acid can be present as acute carpal tunnel syndrome. BMJ 2005;330:74.
4. Gerster JH. Acute polyarthritis related to once-weekly alendronate in a woman with osteoporosis. J. Rheumatol 2004;31:829-30.
5. Frost NA, Morand EF, Hall CL et al. Idiopathic polymyositis complicated by arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis: case report and review of the literature. Br J Rheumatol 1993;32:929-31.

> LÆGEMIDDELSTYRELSEN

Ny tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler

Den 23. april 2007 ændres tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler. Den nye tilskudsstatus kan ses i **Tabel 1**.

Den nye tilskudsstatus indebærer en generel lempelse af tilskudsvilkårene for lipidsænkende lægemidler, som alle bliver omfattet af reglerne med generelt tilskud - *klausuleret* eller *uklausuleret*. De nye tilskudsklausuler har overordnet til formål at præcisere patientens tilstand med medikamentelt behandlingskrævende hyperlipidæmi og at tilskynde til anvendelse af de generelt tilskudsberettigede billigere statiner, hvor dette er muligt, alene eller i kombination med et af de øvrige lipidsænkende stoffer.

Statinerne simvastatin, pravastatin og lovastatin kan nu ordineres med tilskud uden påtegning af recepten. Ved ordination af alle de øvrige lipidsænkende lægemidler skal det sikres, at patienten er omfattet af klausulen, så denne anvendes efter formålet. Når dette er tilfældet, skal lægen påtegne recepten med »tilskud«.

Tabel 1. Tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler pr. den 23. april 2007.

Lægemiddelstof	Tilskudsstatus
Simvastatin Lovastatin Pravastatin	Generelt <i>uklausuleret</i> tilskud
Fluvastatin Atorvastatin Rosuvastatin	<i>Klausuleret</i> tilskud, dvs. at der gives tilskud, når lægemidlerne ordineres til følgende:
Colestyramin Colestipol	Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler.
Acipimox	Lægen skal påtegne recepten med »tilskud«
Ezetimibe	
Simvastatin og ezetimibe i kombination	
Gemfibrozil	<i>Klausuleret</i> tilskud, dvs. at der gives tilskud, når lægemidlerne ordineres til følgende:
	Patienter med isoleret svær forhøjelse af triglycerid eller patienter med kombineret hyperlipidæmi evt. i kombination med statin
	Lægen skal påtegne recepten med »tilskud«

I princippet vil der ikke længere skulle søges om enkelttilskud.

Mere om ændringen - og herunder om overgangsordning og de praktiske forhold ved apotekets ekspedition af recepter udstedt før den 23. april 2007 kan ses på: www.ugeskriftet.dk

Baggrunden og begrundelsen for Medicintilskudsnavnets indstilling og Lægemiddelstyrelsens afgørelse kan ses på www.laegemiddelstyrelsen.dk → Læger → Tilskudssystemet → Revurdering af tilskudsstatus (jf. meddelelse af 27. marts 2007).

Elisabeth Thomsen