

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

forklare nogle af de manglende link, der eksisterer mellem transfusionseffekten perioperativt som immunologisk og en effekt på langtidsprognosen. Forbindelsen mellem disse parametre udspilles højest sandsynligt via nonimmunologiske mekanismer.

Korrespondance: Lone S. Jensen, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling L, Århus Sygehus, DK-Århus C. E-mail: lsjen@as.aaa.dk

Antaget: 7. oktober 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Acknowledgements: The study was supported by the Western Danish Research Forum for Health Sciences and from Ingeborg and Leo Dannins Foundation for Scientific Research. The sponsors had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for decision to submit for publication.

This article is based on a study first reported in *Lancet* 2005;365:680-1.

Litteratur

- Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513-6.
- Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B et al. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-depleted blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
- Houbiers JGA, Brand A, van de Watering et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:573-8.
- Van de Watering LMG, Brand A, Houbiers JGA et al. Perioperative blood transfusion, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001;88:267-72.
- Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. Meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum* 1998;41:570-85.
- Tartt P. The association of preoperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992;216:633-8.
- Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous vs allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994;12:1859-67.
- Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
- Mynster T, Dybkjær E, Reimert CM et al. Prestorage leukofiltration of whole blood and SAGM blood prevents extracellular bioactive substance accumulation. *Inflamm Res* 1999;38:363-8.
- Wong MP, Cheung N, Yuen ST et al. Vascular endothelial growth factor is up-regulated in the early pre-malignant stage of colorectal tumour progression. *Int J Cancer* 1999;81:845-50.

Behandling af svær sarkoidose med tumornekrosefaktor alpha-hæmmer (infliximab)

Overlæge Nils Milman & afdelingslæge Tina Brandt Sørensen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Afdeling B, Afsnit for Lungetransplantation, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Lungemedicinsk Afdeling B

Sarkoidose er en generaliseret granulomatøs sygdom, der histologisk er karakteriseret ved forekomsten af epitelioidcellegranulomer uden nekrose i et eller flere organsystemer [1]. Incidensen i Danmark er 7,2 pr. 10⁵ personår, dvs. at der årlig bliver diagnosticeret omkring 400 nye tilfælde af sarkoidose [2]. Udvikling af klinisk sarkoidose kræver både en genetisk disposition og eksposition for et eller flere uidentificerede antigen(er) [1]. Sarkoidose er pga. sin multifacetterede klinik fortsat en udfordring for klinikerne både med hensyn til diagnose, behandling og vurdering af prognosen.

Størstedelen af patienterne med sarkoidose har et mildt sygdomsforløb, der ikke nødvendiggør behandling. I tilfælde, hvor behandling er påkrævet på grund af faldende lungfunktion eller ekstratorakal sygdom, anvendes prednisolon som monoterapi hos de fleste patienter [1, 3]. Prednisolon har et bredt antiinflammatorisk spektrum og dæmper granulomdan-

nelsen. Hvis det kliniske respons på steroidbehandling er utilstrækkeligt, eller steroid skal gives i høj dosis over længere tid, bør behandlingen suppleres med cytostatikum, methotrexat eller azathioprin [3], som begge hæmmer lymfocytproliferationen og har steroidbesparende effekt ved sarkoidose [3].

Nogle sarkoidosepatienter har et utilstrækkeligt respons på kombinationsbehandling med steroid og cytostatikum. Hos denne gruppe patienter kan man forsøge behandling med tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)-hæmmer [3].

Sygehistorie

En 29-årig mand fik i september 1995 perifer lymfadenitis. Biopsi fra en lymfeknude på halsen viste epitelioidcellegranulomer, hvilket er foreneligt med sarkoidose. Dyrkning for mykobakterier gav negativt resultat. Patienten havde normal lungfunktion. Røntgen af thorax viste forstørrede lymfeknuder i hilus/mediastinum og ingen lungeinfiltrater klassificeret som pulmonal sarkoidose stadium I. Der var spontan regression af såvel hilusadenitis som perifer lymfadenitis.

I april 2001 fik patienten atter hævelse af de perifere lymfeknuder. Klinisk sås der adenitis på halsen og i begge ingvinae. Der var hyperkalcaemi og stigende serumangiotensinconverterende enzym (S-ACE). En ultralydskanning af abdomen viste forstørret milt og store lymfeknuder i ingvinae. Biopsi fra

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

en lymfeknude i lysken viste sarkoide epitelioidcellegranulomer. En røntgenundersøgelse af thorax viste hilusadenitis og retikulonodulær infiltrativ tegning, hvilket er foreneligt med pulmonal sarkoidose stadium II. Patienten ville ikke behandles med steroid pga. akne, og påbegyndte i november 2001 monoterapi med methotrexat 15 mg pr. uge, men de perifere lymfeknuder voksede fortsat. Under behandling med prednisolon 50 mg pr. dag aftog lymfeknuderne i størrelse og S-ACE faldt. Der var fortsat normal lungefunktion. Efter nedtrapning af prednisolon til 20 mg pr. dag recidiverede den perifere lymfadenitis. Patienten fortsatte derfor med prednisolon 25 mg pr. dag og methotrexat 15 mg pr. uge. I november 2002 fik patienten dyb venøs trombose i venstre ben. En lungekintografi viste venstresidig lungeemboli. Han påbegyndte antikoagulationsbehandling. En *high resolution*-computertomografi af thorax viste forstørrede lymfeknuder i begge hilusregioner/mediastinum og ingen infiltrater i lungeparenkymet. En magnetisk resonans (MR)-skanning af abdomen viste fortsat forstørrede lymfeknuder retroperitonealt og i begge lyske-regioner.

Patienten var generet af tiltagende lymfadenitis, og der blev påbegyndt behandling med TNF- α -hæmmer infliximab 3 mg pr. kg legemsvægt som intravenøs infusion. Fem døgn efter var de perifere lymfeknuder regredieret til normal størrelse. Patienten fik i alt fire infliximabinfusioner med 6-8 ugers interval. Prednisolon og methotrexat blev seponeret. En helkrops-MR-skanning i september 2003 viste let forstørrede mediastinale lymfeknuder (1 cm i diameter) og regression af lymfadenitis i abdomen og pelvis.

I november 2004 fik patienten en bilateral svulst i gld. parotis. Under fornyet prednisolonbehandling svandt parotissvulsten, biokemiske sarkoidosemarkører lå derefter i normalområdet og patienten var i velbefindende. Det markante behandlingsrespons på infliximab holdt sig fortsat.

Diskussion

Dannelse af sarkoide epitelioidcellegranulomer sker ved rekruttering, akkumulering, aktivering og proliferation af makrofager og T-lymfocytter i det væv, hvor den inflammatoriske proces udspringer sig. Granulomet er en metabolisk aktiv struktur, som ud over angiotensinkonverterende enzym og vitamin D₃ danner en række cytokiner. Blandt disse spiller interleukin (IL)-1, IL-2 og det proinflammatoriske cytokin TNF- α en afgørende rolle for granulomdannelsen. TNF- α frigøres fra aktiverede T-lymfocytter og makrofager og under visse omstændigheder fra alveolære epitelceller. Hos patienter med pulmonal sarkoidose, der ikke responderer på prednisolonbehandling, er det vist, at de alveolære makrofager frigør store mængder af TNF- α [4]. En indikator for TNF- α 's centrale betydning er, at behandling med TNF- α -hæmmer (infliximab) medfører en hæmning af granulomdannelsen hos patienter med Crohns sygdom.

I flere rapporter er det vist, at TNF- α -hæmmer (infliximab)

har klinisk effekt hos patienter med svær sygdom, som er resistent over for behandling med steroid og cytostatikum [5]. Det indikerer, at TNF- α -hæmmer ved sarkoidose også virker gennem at hæmme granulomdannelsen [5].

Der findes flere typer TNF- α -hæmmere. De fleste sarkoidosepatienter er behandlet med infliximab, som er et monoklonalt antistof mod humant TNF- α . Antistoffet hæfter sig på TNF- α -molekylet og forhindrer, at det bindes til receptorerne på cellemembranen. Sædvanlig dosis er 3 mg pr. kg legemsvægt givet som intravenøs infusion, til tid 0, 2, 6, 8 uger og herefter hver ottende uge afhængig af den terapeutiske effekt. Nogle patienter danner antistoffer mod infliximab, hvilket nedsætter effekten og kan udløse allergiske reaktioner. For at hindre antistofdannelse bør patienten sættes i behandling med methotrexat 15 mg pr. uge eller azathioprin 100-150 mg pr. dag. Behandling med TNF- α -hæmmer medfører en øget risiko for infektioner, blandt andet med mykobakterier. Infektion skal derfor udelukkes, før behandlingen påbegyndes. Igangværende infektion er kontraindikation for behandling med TNF- α -hæmmer.

Vores patient frembød et usædvanligt sygdomsbillede med svær perifer lymfadenitis, som var refraktær over for behandling med steroid og cytostatikum, men hvor behandling med TNF- α -hæmmer havde prompte effekt. Der er behov for korrekt gennemført klinisk afprøvning af TNF- α -hæmmer ved behandling af sarkoidose, for at kunne indplacere stoffet i spektret af de eksisterende behandlingstilbud. Af hensyn til behandlingsvolumen og opretholdelse af et sufficient ekspertiseniveau bør behandling af patienter med svær sarkoidose samles på nogle få centre.

Korrespondance: *Nils Milman*, Medicinsk Afdeling B 2142, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: milman@rh.dk

Antaget: 29. marts 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. The Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis (WASOG). Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
2. Byg K-E, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46-52.
3. Møller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *J Intern Med* 2003;253:31-40.
4. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G et al. Exaggerated TNF α release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:185-90.
5. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.