

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

at foretage UL-skanning, men i stedet agere på de objektive fund.

Korrespondance: Dorte K. Kjær, Bavnegårdsvej 90, Kolt, DK-8361 Hasselager.
E-mail: dorte.kjaer@mail.dk

Antaget: 28. juli 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990;30:344-57.

2. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:372-80.
3. Almeida de V, Bowman DH. Massive fetomaternal hemorrhage: manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994;83:323-8.
4. Kosasa TS, Ebesugawa I, Nakayama RT et al. Massive fetomaternal hemorrhage preceded by decreased fetal movement and a nonreactive fetal heart rate pattern. *Obstet Gynecol* 1993;82:711-4.
5. Murphy KW, Venkatraman N, Stevens J. Limitations of ultrasound in the diagnosis of fetomaternal haemorrhage. *BJOG* 2000;107:1317-9.

Alvorlige infektioner efter infliximabbehandling

Læge Berit Broholm & overlæge Ida E. Gjørup

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Afdeling Q

Hæmning af den proinflammatoriske cytokin-tumornekrosefaktor (TNF)- α har i stigende grad vundet indpas i behandlingen af sværere tilfælde af inflammatoriske tilstande såsom reumatoid artrit og mb. Crohn, hvis anden behandling har været utilstrækkelig. TNF- α kan hæmmes ved anvendelse af monoklonale antistoffer (infliximab og adalimumab) eller en opløselige receptor (etanercept). Hæmning af de centrale cytokiner, IL-1 og TNF- α , i den inflammatoriske proces øger risikoen for infektioner grundet hæmmet immunologisk respons, men kan også resultere i dannelsen af autoantistoffer [1].

Sygehistorier

I: En 19-årig kvinde, der havde haft reumatoid artrit gennem fem år, blev indlagt på grund af fire dage varende højfebrilia, pollakisuri, makroskopisk hæmaturi, vomitus og smerter under venstre kurvatur. Patienten var blevet behandlet med infliximab i alt fire gange, sidst en måned inden indlæggelsen. Biokemiske undersøgelser viste leukocyttal på 7,3 mia. pr. l, C-reaktivt protein (CRP) på 384 U/l, kreatinin på 135 μ mol/l og hæmoglobin (Hb) på 5,6 mmol/l. Patienten blev sat i antibiotisk behandling med penicillin, metronidazol og gentamycin. På andendagen fik hun respirationsinsufficiens og blev behandlet på intensivafdelingen med 15 l nasal O₂ pr. min. En oversigt over abdomen viste tyndtarmspåvirkning, og en ultralydundersøgelse (UL) af abdomen viste let splenomegali med omgivende væskebrømme. En spiral CT viste væske i mediastinum, mistanke om højresidigt pulmonalt infiltrat, ingen mistanke om lungeemboli, mens venstre nyre sås med ødem og talrige infarkter. En lungescintigrafi viste normale forhold. En bloddyrkning viste *E. coli*, og den antibiotiske be-

handling ændredes til cefuroxim. Patienten blev udskrevet efter 11 dage. Tilfældet blev tolket som *E. coli*-sepsis kompliceret med renale bakterielle embolier.

II: En 59-årig mand med mangeårig polymyositis blev indlagt på grund af atrieflagren, feber og thoraxsmerter med udstråling til venstre skulder. Patienten havde en uge inden indlæggelsen modtaget den 13. dosis infliximab for polymyositis som et alternativ til cyclosporin, der efter 19 års behandling havde medført nyreinsufficiens. På andendagen fik han ansigtsødem, hypotension og blev grundet tiltagende respirationsinsufficiens intuberet. Ødemet progredierede og udvikledes hurtigt til nekrose, som strakte sig ned over thorax. Der blev foretaget punktur af sinus maxillaris. Biokemiske undersøgelser viste leukocyttal på 24,1 mia./l og CRP på 109 U/l. Efterfølgende blev der påbegyndt antibiotisk behandling med højdosis penicillin og aminoglykosid. På tredjedagen blev behandlingen suppleret med clindamycin og immunoglobulin på grund af klinisk mistanke om nekrotiserende fasciitis. Resultatet af en bloddyrkning viste senere samme dag *Streptococcus pyogenes*, gruppe A. Patienten gik ad mortem på fjerdedagen.

Sektionen viste nekrotiserende fasciitis, bilateral bronkopneumoni, lungestase, infektionsmilt, leverstase, bilateral skrumpenyre og hjertehypertrofi.

III: En 60-årig kvinde, der havde haft reumatoid artrit siden 1978, blev indlagt på grund af tiltagende hæshed, faryngit, kulderystelser og en 10 $\times$ 7,5 cm stor hævelse på venstre side af halsen. Atten dage inden symptomdebut havde hun fået sin tredje infliximabbehandling. Patienten var herudover i behandling med metotrexat 15 mg pr. uge. Leukocyttallet var på 12,6 mia. pr. l og CRP var på 109 U/l. En UL-skanning af halsen bekræftede, at der var en absces, og patienten blev sat i antibiotisk behandling med penicillin og dicloxacillin. En bloddyrkning viste *Streptococcus pyogenes* gruppe A. Patienten blev udskrevet i velbefindende.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Diskussion

Den stigende anvendelse af biologiske lægemidler har vist sig at kunne medføre alvorlige og til tider letale komplikationer, herunder infektioner, bl.a. tuberkulose, men kan også medføre forværring af hjertheinsufficiens, pancytopeni, demyeliniserings sygdomme, udvikling af lymfom og lupuslignende tilstande [1]. Et nyt studie, hvori 60 patienter med reumatoid artrit blev fulgt i et år efter påbegyndelse af infliximabbehandling, viste signifikant større incidens af alvorlige infektioner end i de to foregående år, hvor incidensen steg fra 0,008 pr. år til 0,181 pr. behandlingsår [2]. Der er ligeledes dokumenteret en øget risiko for reaktivering af latent tuberkuloseinfektion, såvel ekstrapulmonal som dissemineret infektion med dødelig udgang [3]. Endelig findes der en række kasuistiske meddelelser om opportunistiske infektioner hos patienter i TNF- α -hæmmer-behandling. I de udenlandske *efficacy*-studier er der ikke fundet signifikant øget incidens af alvorlige infektioner i behandlingsgrupperne [1, 4]. De her beskrevne sygehistorier beretter alle om potentielt livstruende infektioner, hvor en sammenhæng med den givne TNF- α -hæmmende behandling er overvejende sandsynlig.

Patienten i sygehistorie I var i azathioprinbehandling, men havde ikke leukopeni og var i øvrigt sund og rask. Patienten i sygehistorie II var hæmodialysepatient og var kun i behandling med 10 mg prednisolon. Hæmodialyse indebærer øget infektionsrisiko, men ikke med hæmolytiske streptokokker. Patienten i sygehistorie III fik metotrexat, men var uden tegn

på knoglemarvssuppression og var tidligere i god almentilstand.

De ovenfor omtalte alvorlige infektioner debuterede alle i forløbet af behandling med en TNF- α -hæmmer. Hermed understreges vigtigheden af at udelukke infektioner, før der iværksættes behandling. Det gøres ved bl.a. en obligatorisk undersøgelse for latent tuberkulose med grundig anamnese, røntgen af thorax og Mantoux-test. Hos patienter, der er i behandling med TNF- α -hæmmere, bør den mindste mistanke om infektion medføre nøje klinisk og paraklinisk undersøgelse, og patienterne bør på bred indikation sættes i antibiotisk behandling, indtil infektionsrisikoen og infektionsmønsteret er klarlagt.

Korrespondance: Berit Broholm, Medicinsk Afdeling Q, Amtssygehuset i Herlev, DK-2700 Herlev. E-mail: berit-broholm@dadlnet.dk

Antaget: 23. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Cunnane C, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2003;17:345-63.
2. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-21.
3. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
4. Lipsky PE, van der Heide DM, St. Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.

Gingival hyperplasi og calciumantagonister

Afdelingslæge Klavs Würigler Hansen,
tandlæge Charlotte Gregersen & tandlæge Lone Lenk-Hansen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk afdeling C, og Århus Universitet, Odontologisk Institut, Afdelingen for Kæbekirurgi og Oral Patologi

Sygehistorie

En 69-årig mand, der havde haft hypertension i tyve år og type 2-diabetes i syv år, klagede over hævet og irriteret tandkød 7 mdr. efter påbegyndt felodipinbehandling. Objektivt sås dårlig mundhygiejne, parodontitis marginalis profunda samt erytematøs og fibrotisk gingivalhyperplasi (Figur 1A). Patienten havde nefropati med creatinin på 140 μ mol/l og U-albumin/creatinin-ratio på 40 mg/mmol. Der var ingen diabeteske øjenbaggrundsforandringer. Diabetesreguleringen var god med HbA1c på 6,7%. Patienten var i antihypertensiv-

behandling med felodipin 10 mg, candesartan 16 mg, metoprolol 200 mg og furosemid 80 mg. Desuden blev der givet simvastatin, allopurinol, kaliumklorid, magnyl, calciumkarbonat, D-vitamin og insulin. Felodipin blev erstattet med prazosin, hvorefter den gingivale hyperplasi delvist regredierede over de følgende 2 mdr. (Figur 1B). Patienten blev tilbudt parodontosebehandling og fjernelse af den persisterende hyperplasi i regio 7,6+.

Kommentar

Gingival hyperplasi kan bl.a. ses ved akut myeloid leukæmi og graviditet. Medicininduceret gingival hyperplasi er meget velkendt ved behandling med fenytoin og ciclosporin. Fænomenet er også en velbeskrevet bivirkning ved behandling med calciumantagonister [1], om end kendskabet hertil næppe er udbredt, bl.a. fremgår det ikke af Lægemiddelkataloget eller Lægeforeningens Lægemiddelfortegnelse. Bivirkningen er især set ved brug af dihydropyridin calcium-