

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

IPL betragtes generelt som en benign læsion, idet der er beskrevet mange tilfælde med spontan remission. Der er dog beskrevet tilfælde med maligne karakteristika som lokalt recidiv, infiltrativ vækst og vaskulær infiltration. Af ca. 200 tilfælde beskrevet i litteraturen er der kun i syv tilfælde rapporteret om, at IPL har været letal pga. fortsat ekspansiv vækst. Af disse tilfælde havde tre undergået histologisk malign transformation til sarkom (to tilfælde) og non-Hodgkin-lymfom (et tilfælde) [2].

Patienterne har ofte uspecifikke symptomer i form af almen utilpashed, intermitterende feber, vægttab og let ømhed under højre kurvatur. Typiske laboratoriefund inkluderer forhøjet SR, C-reaktivt protein, leukocytter og basisk fosfatase samt alanin-aminotransferase.

Ved ultralydskanning af abdomen ses IPL som en solitær homogen lavekkoisk læsion i leverparenkymet. Ved computertomografi ses kontrastopladdning.

Diagnosen stilles optimalt ud fra en histologisk biopsi af læsionen.

Behandlingen af IPL er omdiskuteret. Generelt anbefales konservativ behandling, såfremt diagnosen er sikker på bag-

grund af histologisk biopsi [2-4]. Den konservative indstilling bør dog følges op af regelmæssig kontrol, idet IPL i enkelte tilfælde er rapporteret at have undergået malign transformation. Hos patienter med svære almensymptomer er der beskrevet effekt af steroidbehandling [2].

Korrespondance: *Thomas Peter Norus*, Sct. Mortensvej 1a, DK-4000 Roskilde.  
E-mail: t.norus@get2net.dk

Antaget: 15. december 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Overlæge, dr.med. *Keld Lauritzen*, Organkirurgisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, takkes for råd og vejledning.

## Litteratur

1. Zamir D, Jarchowsky J, Singer C et al. Inflammatory pseudotumor of the liver – a rare entity and a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1538-40.
2. Koea JB, Broadhurst GW, Rodgers MS et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: demographics, diagnosis, and the case for nonoperative management. *J Am Coll Surg* 2003;196:226-35.
3. Biecker E, Zimmermann A, Dufour JF. Spontaneous regression of an inflammatory pseudotumor of the liver. *Z Gastroenterol* 2003;41:991-4.
4. Gollapudi P, Chejfec G, Zarling EJ. Spontaneous regression of hepatic pseudotumor. *Am J Gastroenterol* 1992;87:214-7.

## Dilateret kardiomyopati som bivirkning af infliximabbehandling

Reservelæge Tina H. Leetmaa & overlæge John D. Markenvard

Fredericia Sygehus, Medicinsk Afdeling

Infliximab er et immunsuppressivt virkende middel (antistof mod tumornekrosefaktor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), som bruges især til patienter med svær aktiv Crohns sygdom eller aktiv reumatoid arthritis, hvor en anden behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger. Behandlingen gives som intravenøs infusion 2-3 gange, afhængigt af virkningen, med et par ugers mellemrum.

I Lægemedelkataloget er der under bivirkninger anført symptomer som feber, kløe eller urticaria, hypo- eller hypertension og dyspnø, som kan ses i tilslutning til infusionen. Forsinket allergisk reaktion med myalgi, feber, udslæt og angioødem ses hos ca. 25% af patienterne ved gentagen behandling efter 2-4 år. Endvidere kan der opstå hovedpine, svimmelhed, træthed, øvre luftvejsinfektioner og virusinfektioner samt gastrointestinale gener i form af kvalme, diarré, mavesmerter og dyspepsi. Øget forekomst af antinukleære antistoffer ses,

og lupuslignende symptomer forekommer i sjældne tilfælde. Kardielle symptomer er ikke beskrevet.

## Sygehistorie

En 25-årig kvinde henvendte sig i august 2003 på skadestuen pga. tendens til dyspnø gennem et par uger. Et akut røntgenundersøgelse af thorax viste betydelig hjerteektasi og tegn på lungestase. Ekkokardiografien viste dilateret kardiomyopati med svær generel hypokinesi, en uddrivningsfraktion (EF) på ca. 25% og en svær mitralinsufficiens. Patienten var præget af træthed, åndenød og ødemer.

Der blev påbegyndt hjertesvigtbehandling med betablokker, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer og diuretika. Patienten var tidligere hjerte-lunge-rask, men var familiært disponeret for iskæmisk hjertesygdom (IHS), idet både hendes far og mor var blevet bypassopereret som 50-55-årige. Patienten havde haft mb. Crohn siden 1995. På grund af opblussen i den inflammatoriske tarmsygdom blev der i 1996 foretaget ileocøkal resektion, og i juni 2003 blev en del af colon og sigmoideum resekeret. Patienten havde endvidere fået supplerende medicinsk behandling med mesalazin, predni-

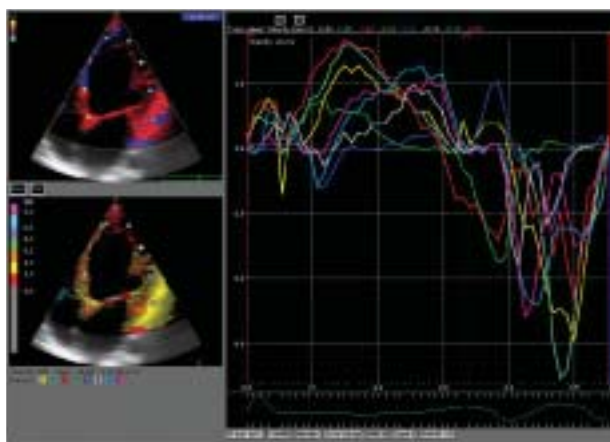
## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

solon og azathioprin. I april 2003 blev der påbegyndt behandling med infliximab, og hun fik i alt to behandlinger med en måneds mellemrum. Cirka tre måneder senere henvendte hun sig på skadestuen med åndenød og klinisk tegn på hjertesvigt.

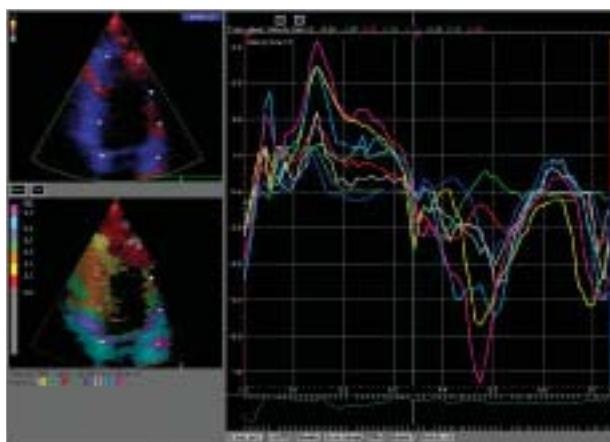
Infliximabbehandling blev seponeret, idet der var et tidsmæssigt sammenfald med behandlingen, og det ansås for at være udløsende agens for patientens kardiomyopati. På grund af patientens familiære disposition til IHS blev der bestilt en myokardieskintigrafi, som hun dog ikke ønskede at få gennemført. Patienten blev efterfølgende fulgt tæt på afdelingens hjertesvigtsklinik med indstilling af medicin og regelmæssige kliniske og ekkokardiografiske kontroller, som viste uændrede fund. Ved en ambulans kontrol få måneder efter, at diagnosen var stillet, bedømtes patienten som værende i NYHA-gruppe III, hun kunne klare gang i almindeligt tempo, men blev hurtigt forpustet ved mindre fysisk anstrengelse. Hjertetransplantation blev drøftet som en mulighed, såfremt tilstanden ikke blev bedre. Patienten udeblev herefter fra kontrol, men mødte igen op et halvt år efter. En ekkokardiografi ved denne kontrol, som var ca. et år efter diagnosetidspunktet, viste en normalisering af venstre ventrikels dimensioner og en kun ubetydelig mitralinsufficiens. En vævs-Doppler viste kun ganske beskedne nedsat vævshastigheder. Der fandtes således en markant bedring i det ekkokardiografiske billede med normalisering af hjertefunktionen (**Tabel 1**, **Figur 1**, **Figur 2**).

## Konklusion

I Danmark er infliximab beregnet til behandling af svær Crohns sygdom, reumatoid arthritis og spondylitisankylose. Det er i flere internationale studier undersøgt, om TNF-antagonister har en gavnlige effekt i behandling af hjertesvigtspatienter. I nogle studier er der fundet manglende effekt af behandling [1], mens der i andre er påvist skadelig virkning med forværring af hjerteinsufficiensen [2, 3]. I Amerika er behand-



Figur 1. Vævs-Doppler (august 2003).



Figur 2. Vævs-Doppler (august 2004).

Tabel 1. Ekkokardiografiske data ved diagnosetidspunktet og et år efter.

| Ekkokardiografiske data | August 2003 | August 2004 |
|-------------------------|-------------|-------------|
| Ao (cm)                 | 2,87        | 2,63        |
| LVDd (cm)               | 6,44        | 5,41        |
| LVPWd (cm)              | 0,99        | 0,97        |
| LVDs (cm)               | 5,87        | 4,09        |
| LVEF (%)                | 0,20        | 0,57        |
| FS (%)                  | 8,87        | 24,32       |
| Lvmass (g)              | 316,87      | 243,98      |
| IVSd (cm)               | 0,94        | 1,02        |
| LADs (cm)               | 4,19        | 3,51        |
| LA/Ao                   | 1,46        | 1,33        |

Ao = aorta; LVD = left ventricular diameter; LVPW = left ventricular posterior wall; LVEF = left ventricular ejection fraction; FS = fractional shortening; Lvmass = left ventricular mass; IVS = interventricular septum; LAD = left atrial diameter; d = diastole; s = systole.

lingen med TNF-antagonister godkendt af U.S. Food and Drug Administration (FDA) til anvendelse hos patienter med svær inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid arthritis. I 2003 publicerede FDA dog i alt 47 sygehistorier, hvor patienterne fik symptomer på hjertesvigt, mens de var i behandling med TNF-antagonister [4]. Ni af patienterne havde symptomer på kardial inkompenstation inden påbegyndelse af behandlingen, de resterende 38 patienter fik deres første episode med hjertesvigt, mens de var i behandling med TNF-antagonister. I alt 19 af de 38 patienter var uden risikofaktorer for hjertesvigt, og ti af dem var yngre end 50 år. Efter seponering af TNF-antagonist-behandlingen remitterede symptomerne fuldstændig hos tre patienter og i seks tilfælde kunne tilstanden forbedres væsentligt, mens en patient døde.

I en svejtsisk artikel præsenteredes en lignende sygehistorie, hvor en 64-årig, tidligere hjerterask mand med svær reumatoid arthritis døde pludseligt 18 timer efter en enkel infusion af infliximab [5].

Dette er den første danske beskrivelse af udvikling af svært hjertesvigt i relation til påbegyndelse af infliximabbehandling. I lægemiddelkataloget er det ikke beskrevet, at behandlingen

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

med infliximab som bivirkning kan medføre eller forværre hjertesvigt. I produktresumeeet, som er udgivet og senest revideret af Sundhedsstyrelsen i august 1999, står der anført under kontraindikationer, at Remicade (infliximab) ikke må gives til patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og under bivirkninger oplystes kun kardiologiske lidelser, såsom arytmi, forværring i hjerteinsufficiens og takykardi.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at behandlingen med TNF- $\alpha$ -antagonist infliximab ikke kun kan føre til forværring af en i forvejen bestående hjerteinsufficiens, men også kan udløse svære hjertesvigtssymptomer hos tidligere hjerteriske patienter.

Den her beskrevne sygehistorie er anmeldt til Sundhedsstyrelsen.

Korrespondance: Tina H. Leetmaa, Segelckesvej 7, DK-5000 Odense C.  
E-mail: busybee@get2net.dk

Antaget: 22. november 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Louis A, Cleland JG, Crabbe S et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVERY and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. *Eur Heart Fail* 2001;3:381-7.
2. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
3. Berg PA. Risks and side effect reactions during therapy with TNF-alpha blockers. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1631-4.
4. De' Clari F, Salani I, Safwan E. Sudden death in a patient without heart failure after a single infusion of 200 mg infliximab: does TNF-alpha have protective effects on the failing heart, or does infliximab have direct harmful cardiovascular effects? *Circulation* 2002;105:E183.
5. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-11.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Jan Wohlfahrt:*

## Pregnancy and breast cancer

Disputatsen er baseret på 11 tidligere publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udført på Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut.

Det er velkendt, at en kvindes reproduktive historie er stærkt associeret med hendes risiko for brystkræft, og det er en generel opfattelse, at en bedre forståelse af denne association spiller en afgørende rolle for intervention. Det overordnede formål med afhandlingen var således mere indgående at studere associationen mellem graviditet og risiko for brystkræft i et kohortestudie af mere end 1,5 millioner danske kvinder ved at benytte det omfattende datamateriale af høj kvalitet, som findes i vore nationale registre med detaljerede oplysninger om graviditetstyper og kliniske oplysninger om brystkræfttilfælde.

Vi fandt, at den langvarige reduktion af risikoen efter en fødsel ikke kun afhænger af ung alder ved første fødsel men også på samme måde af ung alder ved efterfølgende fødsler. Den risikoreducerende effekt af enhver fødsel i en ung alder synes at repræsentere en langvarig effekt tidligt i sygdomsforløbet med en 10-årig latensperiode.

Ved at anvende oplysningerne om gestationsalder for provokerede aborter, dødfødsler og levendefødsler fra de danske nationale registre fandt vi, at brystkræftisiko ikke er associeret med gestationsalder, hvad angår graviditeter af kort varighed (provokeret abort), hvorimod kvinder med fuldbåren graviditet havde en lavere risiko end kvinder med ekstremt tidlig fødsel. Sammenholdt indikerer disse fund, at en risikoreduktion efter en fødsel skyldes faktorer, der opstår meget sent i graviditeten.

På baggrund af kliniske oplysninger om undertyper af brystkræft konkluderede vi, at risikoreduktionen efter en fødsel observeres for de fleste undertyper. Vi observerede bemærkelsesværdige differentielle associationer med reproduktionshistorie alt efter markør for stadie for både invasive tumorer og in situ-læsioner. Dette kan tolkes som en sen effekt af reproduktionshistorie på tumorvækst, eller at detektionsraterne er forskellige hos kvinder med og uden børn.

Ud over den langvarige reduktion i brystkræftisiko efter en barnefødsel observerede vi en kortvarig risikostigning. Den kortvarige stigning er dog ganske beskedent og langt fra tal rapporteret tidligere, men den var større efter en fødsel med graviditetskarakteristika associeret med højt hormon-niveau, hos kvinder med familiehistorie med brystkræft, og var specielt markant, hvad angår forekomsten af store brysttumorer. Sammenholdt støtter vores fund således idéen om, at den kortvarige stigning er associeret med graviditetsinduceret hormonel stimulation af væksten af præmaligne og maligne celler.

Forf.s adresse: Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

E-mail: jaw@ssi.dk

Forsvaret finder sted den 29. september 2005, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Opponenten: Professor Malcolm Pike, USA, Professor Ivar Heuch, Norge, og Professor Elsebeth Lyngø.

*Læge Ole Peter Kristiansen:*

### Non-MHC genes in type 1 diabetes: family-based association studies and functional studies of disease-associated polymorphisms



Disputatsen består af ti originalarbejder udført på Steno Diabetes Center og en sammenfattende oversigt.

Type 1-diabetes mellitus (T1DM) er en kompleks autoim-