

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIKKER

Antaget: 6. maj 2008
 Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362:1184-91.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557-63.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Coles AJ, Cox A, Le PE et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006;253:98-108.
- Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S et al. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R-alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5941-6.
- Hauser S, Waubant E, Arnold D et al. A phase II randomized, placebo-controlled, multicenter trial of rituximab in adults with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(suppl 1):A99.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.

Pneumocystepneumoni ved behandling med infliximab

Læge Maria Eklund Josephson,
 overlæge Lena Hagelskjær Kristensen &
 overlæge Vibeke Charlotte Andersen

Regionshospitalet Viborg, Medicinsk Afdeling og
 Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Resume

Tumornekrosefaktor- α -hæmmer er siden 2005 dokumenteret at have effekt ved behandling af colitis ulcerosa. Imidlertid øger behandlingen risikoen for opportunistiske infektioner. Vi beskriver to tilfælde af *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni hos patienter, der havde colitis ulcerosa og var i behandling med infliximab. De responderede godt på peroral sulfamethoxazol/trimethoprim og led-sagende steroid. Vi anbefaler særlig opmærksomhed på risiko for *P. jiroveci* pneumoni hos patienter, der er i behandling med infliximab og får lungesyntomer med hypoksi.

Behandling med tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmer med f.eks. infliximab er veletableret ved Crohns sygdom, behandlingen medfører dog risiko for opportunistiske infektioner [1]. Siden 2005 er infliximab dokumenteret at have virkning ved behandlingen af colitis ulcerosa [2]. Vi beskriver her to tilfælde af *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni hos patienter, der havde colitis ulcerosa og var under behandling med infliximab [1].

Sygehistorier

I. En 59-årig mand, der havde haft rektosigmoiditis siden 1981, fik opblussen under vedligeholdelsesbehandling med

azathioprin og mesalazin. Behandling med højdosis steroid kompliceredes af aseptisk knoglenekrose og måtte seponeres. Patienten ønskede ikke operation, og derfor påbegyndtes behandling med infliximab med god effekt på hans tarmsymptomer. Der forelå negativ interferon- γ -test for tuberkulose (TB). Efter anden kur blev han træt og fik dyspnø, hovedpine, høj feber og forhøjet C-reaktivt protein. En røntgenundersøgelse af thorax viste et lille infiltrat. Luftvejssekret blev undersøgt for almindelige luftvejspatogener, legionella, pneumocyster samt TB og blod blev undersøgt med *Cytomegalovirus* (CMV)-polymerasekædereaktion (PCR) og *Aspergillus galactomannan*-antigentest. Patienten påbegyndte behandling med penicillin og clarithromycin uden effekt. På grund af tiltagende luftvejsymptomer og hypoksi med saturationsfald til 80% under korte gåture skiftede han til peroral sulfamethoxazol/trimethoprim og samtidig steroidkur. En computertomografi af thorax viste matglastegning (**Figur 1**). I trakealsekret og bronkial alveolær lavage fandt man ved PCR-undersøgelse *P. jiroveci*. Alle øvrige mikrobiologiske undersøgelser var negative. Patienten responderede godt på sulfamethoxazol/trimethoprim. Han fik dog pancytopeni i slutningen af kuren, hvorfor sulfamethoxazol/trimethoprim blev midlertidigt pauseret med god effekt. Patienten blev efterfølgende kolektomeret, og immunsuppressiv behandling kunne seponeres. Tre måneder senere afsluttedes den profylaktiske sulfamethoxazol/trimethoprimbehandling.

II. En 57-årig mand, der havde haft rektosigmoiditis siden 1971, fik opblussen under behandling med mesalazin. Steroid



Figur 1. Computertomografi af thorax viser matglastegning med central domnans.

var uden effekt. Da han ikke ønskede operation, påbegyndtes der med god effekt langsigtet behandling med azathioprin suppleret med infliximab med henblik på hurtig remission. Der forelå negativ interferon- γ -test for TB. Efter tredje kur fik han i løbet af et par uger tiltagende sygdomsforløb, hovedpine, subfebrilia og let forhøjelse af C-reaktivt protein. En røntgenundersøgelse af thorax ved sygdomsstart viste ingen sikre infiltrater, men en arteriepunktur viste let hypoksi med pO_2 på 9,4 kPa (spændvidde: 10,0-14,5 kPa). Patienten gennemgik samme undersøgelsesprogram som patienten i sygehistorie I. Eneste positive mikrobiologiske fund var en klart positiv PCR-undersøgelse for *P. jiroveci* i trakealsekret. Han responderede på behandling med sulfamethoxazol/trimethoprim, som han tålte uden problemer, og fik efterfølgende profylaktisk sulfamethoxazol/trimethoprimbehandling til tre måneder efter seponering af azathioprin. Han var derefter i remission på mesalazin som monoterapi.

Diskussion

Behandling med TNF- α -hæmmer er effektiv til at inducere remission hos patienter, som har moderat til svær colitis ulcerosa og ikke har haft effekt af konventionel behandling [1, 2]. TNF- α -hæmmende behandling kompromitterer imidlertid den cellulære immunitet og øger risikoen for f.eks. TB, histoplasmose, listeriose, aspergillose, herpes zoster-infektion, CMV-pneumoni, candidiasis og *P. jiroveci*-pneumoni.

Pneumocystepneumoni ses især inden for de første tre måneder af behandlingen og skyldes formentlig en reaktivering af en latent infektion [3, 4]. Symptomerne begynder ofte snigende med febrilia, almen utilpashed og dyspnø. Hypoksi er ofte udtalt, mens de røntgenologiske forandringer kan være diskrete. *P. jiroveci* kan påvises i luftvejssekret ved PCR-undersøgelse eller mikroskopi. Der er en betydelig mortalitet på 27% [4].

Hos ikke-hiv-patienter anbefales behandling med sulfamethoxazol/trimethoprim 100/20 mg/kg legemsvægt dagligt i 14-21 dage ledsaget af prednisolon 40 mg \times 2 dagligt i ti dage

ved samtidig hypoksi og PaO_2 under 9,0 kPa [5]. Den immun-suppressive effekt formodes at vare i 3-6 måneder efter seponering af TNF- α -hæmmende behandling, hvorfor sekundær profylakse med sulfamethoxazol/trimethopim 400/80 mg dagligt synes at være rationel i denne periode [3, 4]. Der foreligger dog ingen egentlige rekommandationer herfor, ligesom det ikke umiddelbart anbefales at undersøge for andre infektioner end TB inden påbegyndelse af infliximabbehandling [4].

Under TNF- α -hæmmende behandling er årvågenhed over for mulige opportunistiske infektioner vigtig. Ved tegn på lungeinfektion og hypoksi anbefales det at undersøge for *P. jiroveci*-pneumoni.

Korrespondance: Vibeke Charlotte Andersen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: vikebe.andersen@viborg.rm.dk

Antaget: 26. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Rene Jensen og Stanislaw Wasilewski, Billeddiagnostisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, takkes for hjælp til Figur 1.

Litteratur

1. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:451-63.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
3. Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL et al. Infectious complications of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2005;44:443-8.
4. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007;52:1481-4.
5. Wazir JF, Ansari NA. Pneumocystis carinii infection. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1023-7.