

Udvikling af tuberkulose efter behandling med TNF- α -inhibitoren infliximab

Reservelæge Morten Dahl & 1. reservelæge Pernille Ravn

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Hæmmere af tumornekrosefaktor- α (TNF- α), som infliximab, er godkendt til brug mod reumatoid arthritis, mb. Crohn og mb. Bechterew, når der ikke er tilstrækkelig effekt af konventionelle lægemidler. TNF- α spiller en afgørende rolle i det celledemedierede immunforsvar og i immunresponset ved infektion med blandt andre *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). TNF- α er afgørende for makrofagernes mulighed for at fagocytere og dræbe mykobakterier samt for dannelsen af granulomer og er på denne måde med til at begrænse udbredelsen af infektionen [1]. Siden indførelsen af infliximab har der været rapporteret om en øget forekomst af tuberkulose (TB) i tilknytning til behandlingen [1, 2]. Vi beskriver her de første to infliximab-relaterede tilfælde i Danmark af TB, der er anmeldt til Lægemiddelstyrelsen.

Sygehistorier

I. En 45-årig grønlandsk mand fik fra juni til september 2003 i alt fire infliximab-behandlinger pga. svær mb. Bechterew. Fire måneder efter første infusion blev patienten indlagt med hoste, ekspektorat, nattesved og et vægttab på 8 kg. En røntgenundersøgelse af thorax viste et infiltrat i højre overlap, ekspektorat var positivt for TB ved mikroskopi og dyrkning. Patienten havde 15 år tidligere gennemført seks måneders behandling for lunge-TB og var før infliximab-behandlingen blevet undersøgt for TB med røntgen og Mantoux-test. Mantoux-testen var positiv (15 mm), og en røntgenundersøgelse af thorax viste fibrøse strøg bilateralt. Disse fund blev tolket som sequelae efter tidligere behandlet TB.

II. En 38-årig tamilsk flygtning, der havde boet i Danmark siden 1997, fik to infliximab-infusioner i januar og marts 2001 pga. intraktabel mb. Crohn. TB var forinden blevet udelukket ved tarmbiopsi og fæcesdyrknings, der var negative for MTB. En røntgenundersøgelse af thorax viste normale forhold, og der var ingen reaktion på en Mantoux-test. Fire uger efter første behandling, blev patienten indlagt og behandlet med penicillin for pneumoni. Seks uger efter anden behandling blev patienten genindlagt med pneumoni og svingende febrilia gennem tre uger, men rettede sig på behandling med erytromycin. Røntgenundersøgelser af thorax viste begge gange infiltrative forandringer, og der var mistanke om forstørrede lymfeknuder i mediastinum. Et ekspektorat var

mikroskopinegativt for syrefaste stave, men det blev ikke dyrket. Patienten fik sakroiliit, der blev behandlet med binyrebarkinjektioner. Et år efter sidste infliximab-infusion blev patienten atter indlagt med pneumoni og pleuraekssudat. En computertomografi viste et apikalt infiltrat og multiple forstørrede lymfeknuder i mediastinum. Pleuravæske og ekspektorat var negative ved undersøgelse for TB, men pleurabiopsi viste granulomatøs inflammation med begyndende nekrose, og patienten blev herefter sat i TB-behandling. Svar på dyrkning af ekspektorat forelå i juni 2002 og viste MTB.

Diskussion

Sygehistorierne omhandler de to første anmeldte tilfælde af sandsynlig infliximab-induceret TB i Danmark. Der blev i perioden 1998-2003 behandlet 3.287 patienter med infliximab, og med disse to tilfælde af TB svarer det til en incidens på 61 pr. 10⁵, hvilket er væsentligt højere, end hvad vi normalt ser i Danmark [3].

I den første sygehistorie udviklede patienten TB 12 uger efter den første infliximab-infusion, hvilket tidsmæssigt stemmer overens med andres observationer [1, 2]. Mantoux var initielt 15 mm, hvilket kunne tolkes som værende indikator for latent TB, men man kan ikke med sikkerhed sige, om der var tale om insufficient behandlet TB 15 år tidligere, eller om patienten var blevet reinficeret i den mellemliggende periode. I den anden sygehistorie stilles TB-diagnosen et år efter sidste infliximab-behandling, hvilket gør sammenhængen mellem infliximab og TB mindre oplagt. Imidlertid kan man ikke udelukke, at de to pneumonitilfælde og tilstanden med sakroiliit var tidlige manifestationer af TB. Dyrkning viste, at patienten var inficeret med en MTB-stamme, der var pyrazinamidresistent og havde et unikt båndmønster ved standard DNA-subtypingsanalyse. Både resistens- og DNA-mønsteret var af en type, som sjældent ses i Danmark, hvilket tyder på, at patienten var smittet i sit hjemland, og der var tale om reaktivering af latent TB [3].

Inden behandling med TNF- α -hæmmere er det anbefalet at udelukke aktiv TB og screene for latent TB [1, 2], men hverken med røntgenundersøgelse af thorax eller Mantoux-test kan man med sikkerhed udelukke latent TB [1, 2, 4]. Trods omhyggelig screening må man forvente nye tilfælde af TB-reaktivering, og som disse to sygehistorier viser, er der behov for den allerstørste opmærksomhed på TB både før, under og efter behandling med TNF- α -hæmmere. En ordentlig anamnese, objektiv undersøgelse og omhyggelig mikrobiologisk undersøgelse omfattende dyrkninger fra relevante foci er derfor yderst vigtig.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Korrespondance: *Morten Dahl*, Infektionsmedicinsk Afdeling 144, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: mortendahl@mail.tdcadsl.dk

Antaget: 5. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Vi takker *Troels Lillebæk*, Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut, for informationer om DNA-subtyper.

Litteratur

1. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumors necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.

2. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthrit Rheumat* 2003;48:2122-7.

3. Kok-Jensen A, Pedersen JT, Taudorf E et al. Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB. *Ugeskr Læger* 2000;162(suppl 11-12).

4. Lillebæk T, Andersen AB, Bauer J et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microb* 2001;39:855-61.

Samtidig optræden af Takayasu arteritis og faktor V Leiden-forårsaget trombofili

Reservelæge Julie Jørgensen, 1. reservelæge Inge Juul Sørensen & overlæge Bjarne Anker Jensen

Nakskov Sygehus, Medicinsk Afdeling,
H:S Rigshospitalet, Reumatologisk Klinik, og
Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling

Takayasu arteritis (TA) er en panarteritis, der karakteristisk involverer arcus aortae, de elastiske arterier, der afgår herfra, samt pulmonalarterierne. Sygdommen rammer typisk yngre kvinder af asiatsk herkomst og er yderst sjælden hos europæere (årlig incidens 0,8-2,6 pr. 1 mio.) [1].

TA debuterer oftest subakut med inflammatoriske almen-symptomer. Efter en latenstid af varierende længde følger arteriel stenosing med symptomer på iskæmi, hyppigst fra ekstremiteter og centralnervesystemet. En række hyperkoagulable tilstande er beskrevet ved TA, herunder et tilfælde af faktor V Leiden-trombofili [2].

Den almindeligst forekommende genetiske defekt ved familiær trombofili er en mutation i genet for faktor V, såkaldt faktor V Leiden (FVL). FVL disponerer primært for perifer venøs trombose, mens risikoen for central trombose ikke synes at være forøget.

Mutationen forekommer med en prævalens på 3.000-6.000 pr. 100.000 og kan påvises hos mere end 20% patienter med venøs trombose.

Ca. 10% af patienterne er homozygote for mutationen. Heterozygote har syv gange øget risiko for trombose, mens risikoen er 80 gange forhøjet hos homozygote [3].

Sygehistorie

En 42-årig, tidligere rask kvinde af dansk afstamning blev indlagt på mistanke om apopleksi. Forud for indlæggelsen havde patienten haft hovedpine og tilbagevendende tilfælde af 1-2 minutters varighed med følelseløshed og tyngdefornemmelse i de højresidige ekstremiteter, efterfulgt af nedsat kraft og styringsbesvær. Der var ingen familiære dispositioner for tromboemboliske sygdomme. Tobaksforbruget var på 10-15 cigaretter daglig. Hun anvendte ikke hormonel antikonception. Objektivt fandtes højresidig central facialis paresis samt nedsat kraft i højre underekstremitet. Der påvises leukocytose, uden C-reaktivt protein eller sænkingsreaktionsforhøjelse. En magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum, et elektroen-



Figur 1. MR-scanning af cerebrum. Stenosen svt. venstre a. cerebri media er angivet ved pilen.