

Birgitta Tengstrand, med dr, överläkare

Sofia Ernestam, specialistläkare

Inga-Lill Engvall, specialistläkare

Ylva Rydvald, specialistläkare

Ingiöld Hafström, professor, överläkare; samtliga vid reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
ingjald.hafstrom@karolinska.se

TNF-blockad vid reumatoid artrit kan ge svår fibrotiserande alveolit

Sex fallbeskrivningar

II Behandlingsmöjligheterna för patienter med reumatoid artrit (RA) har under de senaste åren väsentligt förbättrats genom tillkomsten av nya biologiska läkemedel, särskilt hämmare av det proinflammatoriska cytokinet tumörnekrosfaktor-alfa (TNF). Dessa läkemedel kan kraftfullt minska inflammationen och även brosk- och bendestruktionen [1-3]. Säkerheten har förefallit god i de kliniska studier som föregått registrering, men därefter har många biverkningsrapporter inkommit som motiverar större försiktighet [4]. Särskilt har risken för infektioner poängterats [5, 6] och anhopning av tuberkulosfall beskrivits [7, 8].

Nyligen har även rapporter influit som beskrivit allvarliga lungbiverkningar av icke-infektiös natur i samband med såväl infliximab [9-13] som etanercept [14]. Vid reumatologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har vi under de senaste tre åren haft sex RA-patienter som i samband med behandling med TNF-blockad fått allvarliga lungbiverkningar, varav fyra med dödlig utgång (Tabell I). Vi finner det därför angeläget att fästa uppmärksamhet på dessa allvarliga biverkningar av läkemedel som så många av de reumatiskt sjuka ställer stora förhoppningar till.

Fall 1

En 65-årig kvinna med reumatoid faktor (RF)-positiv, icke-usurerande RA hade i samband med insjuknandet diskret lungfibros med alveolitinslag. Diffusionskapaciteten för kolmonoxid (DLCO) var då 47 procent av förväntat värde. Patienten behandlades initialt med prednisolon och cyklofosfamid intravenöst, som sattes ut efter sex månader på grund av stationärt lungstatus. Hon hade behandlats med sulfasalazin, hydroxiklorokin, azatioprin och prednisolon för RA.

Tre år efter sjukdomsdebuten satte man in behandling med infliximab, 200 mg per infusionstillfälle, i kombination med fortsatt azatioprin- och prednisolonbehandling, eftersom undersökning med högupplösande datortomografi (high resolution computerised tomografi, HRCT) inte visat progress av fibrosen och inget inflammatoriskt inslag. Patienten erfor mycket snabb förbättring av ledsymtomen. En vecka efter den tredje infusionen fick hon emellertid feber och uttalad dyspné, varför hon togs in i sluten vård. Vid ankomsten var patienten feberfri och dyspnoisk. Lungröntgen visade progresserande förtätningar och HRCT interstitiell pneumonit med

Sammanfattat



Läkemedel som hämmar tumörnekrosfaktor (TNF) används i ökande omfattning för att behandla patienter med reumatoid artrit (RA). Dessa läkemedel har en kraftfull, inflammationsdämpande effekt hos ca 70 procent av patienterna och hämmar dessutom broskdestruktionen.

Under senare år har framför allt den ökade risken för tuberkulos poängterats, vilket motiverar särskild utredning innan behandling startas.

Med dessa fallrapporter vill vi fästa uppmärksamheten på mycket allvarlig fibrotiserande alveolit hos patienter i samband med TNF-blockad, ofta med dödlig utgång, och i hälften av fallen tidigt under behandlingen. En särskild riskgrupp är RA-patienter över 60 år med lungfibros.

Se även artikeln på sidan 3794 i detta nummer.

utbredda ground glass-förändringar. Blod- och bronkoalveolärt lavage (BAL)-odlingar inkluderande opportunistiska infektioner var negativa. Antinukleära antikroppar (ANA) var negativa. Patienten bedömdes ha en snabbt progresserande fibrotiserande alveolit utlöst av infliximab.

Infliximab och azatioprin sattes ut, och patienten behandlades med syrgas, bredspektrumantibiotika, högdos kortison och intravenöst immunglobulin samt intensivvårdades i respirator. Trots detta försämrades hon snabbt och avled 18 dagar efter ankomsten.

Fall 2

Hos en 67-årig kvinna med RF-positiv, usurerande RA diagnostiserade man efter fyra år extraartikulär RA med noduli,

Sjögrens syndrom och lungfibros med DLCO på 63 procent. RA-sjukdomen hade genom åren behandlats med, förutom prednisolon, bl a metotrexat och etanercept.

Sju år efter RA-debuten övervägdes behandling med infliximab, varför ny lungutredning utfördes på grund av den tidigare kända lungfibrosen. HRCT visade oförändrad bild och BAL inga tecken på inflammation. DLCO hade dock minskat till 40 procent. Infliximab 200 mg/infusionstillfälle sattes in i kombination med metotrexat, med mycket god klinisk effekt. Efter tre infliximabinfusioner insjuknade patienten dock med feber och andnöd. Då hon inte förbättrades av penicillinbehandling togs hon in i sluten vård.

Vid intagningen var patienten subfebril. Lungröntgen visade tillkomst av spridda infiltrat och HRCT progress av sådana förutom utbredda slöjliknande förtätningar, s k ground glass-förändringar, med bikakebildning (honeycombing). DLCO hade minskat till 34 procent. Bronkoskopi med BAL visade förändringar som vid aktiv alveolit. Odlingar för svamp, tuberkulos och bakterier var negativa. I sputum var undersökning med polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) för *Pneumocystis carinii* positiv men immunfärgningen negativ, vilket bedömdes som kolonisering och inget som kunde förklara den aktuella sjukdomsbilden. ANA-titern, som var 1/1 600 innan infliximabbehandlingen påbörjades, hade ökat till 1/6 400. Sjukdomsbilden tolkades som fibrotiserande alveolit, troligen utlöst av infliximab.

Metotrexat och infliximab sattes ut, och patienten behandlades med ökad dos prednisolon och cyklofosamid, 750 mg intravenöst/månad i sex månader. Patienten förbättrades initialt långsamt. På grund av progredierande andnöd utfördes ny HRCT efter ett år, som visade progress av lungfibrosen men inga ground glass-förändringar. DLCO var då 40 procent. Med BAL kunde inflammation emellertid inte uteslutas. Patienten fick därför ny cyklofosamidbehandling, och symtomen lindrades. Därefter har stabila förhållanden förelegat med stationär lungfibros och torrhosta.

Fall 3

En 61-årig kvinna med RF-positiv och diskret usurerande RA hade några månader före RA-diagnosen diskret basal fibros på lungröntgen. HRCT i samband med RA-debuten visade spridd fibros men inga ground glass-förändringar. BAL visade inga tecken på inflammation. Patienten behandlades med sulfasalazin, hydroxiklorokin och leflunomid samt därtöver prednisolon. Efter ett års RA-sjukdom gavs etanercept i kombination med fortsatt prednisolonbehandling, dock utan påtaglig effekt på inflammationen. Efter två månaders behandling erfor patienten ökad andnöd, och hon togs in i sluten vård.

Vid ankomsten var patienten feberfri men hade ansträngningsdyspné. Lungröntgen visade kraftig progress av fibrosförändringarna liksom HRCT, som dessutom visade smärre ground glass-förändringar, förenligt med inflammation. DLCO var 43 procent, vilket var en försämring jämfört med tidigare. Bakteriella odlingar, inklusive för tuberkulos, var negativa. Sjukdomstillståndet bedömdes som fibrotiserande alveolit sekundär till etanerceptbehandlingen. Etanercept sattes därför ut, och patienten behandlades med höga doser kortison och med cyklofosamid intravenöst/månad, som efter sex månader ersattes med azatioprin. Subjektiv förbättring noterades, och HRCT efter ett år visade oförändrad fibros och ett inflammationsinslag som gått i regress. Efter nästan två år var dock DLCO oförändrat lågt, 41 procent, och patienten hade subjektiva besvär med hosta och dyspné.

Fall 4

En 66-årig kvinna med RF-positiv och usurerande RA fick senare även diagnosen lungfibros med ett DLCO på 40 procent.

RA-sjukdomen hade genom åren behandlats med flera anti-reumatika, bl a metotrexat.

Efter elva års RA-sjukdom återinsattes behandling med metotrexat 7,5 mg/vecka, som efter några månader kombinerades med infliximab 200–300 mg/infusionstillfälle. Denna kombinationsbehandling hade god effekt på inflammationen. Efter 20 månaders infliximabbehandling, totaldos 3 300 mg, insjuknade patienten med exsudativ hosta och andnöd. Hennes andningsfunktion försämrades snabbt, och hon togs in akut efter två veckors doxycyklinbehandling.

Vid intagningen var patienten feberfri, dyspnoisk och hade hypoxemi med en syrgasmättnad på 72 procent. Lungröntgen visade interstitiell fibros med markant progress jämfört med tidigare. Datortomografi av lungor visade utbredda generella fibrosförändringar med homogent nedsatt lufthalt, som vid inflammation. Bronkoskopi kunde inte genomföras på grund av hennes dåliga allmäntillstånd. Odlingar för svamp, tuberkulos och bakterier var alla negativa. ANA-titern hade ökat från 1/100 till 1/6 400. Patientens sjukdomstillstånd bedömdes som fibrotiserande alveolit, troligen utlöst av infliximab.

Metotrexat och infliximab sattes ut, och patienten behandlades med kontinuerlig syrgastillförsel samt högdos glukokortikoider och antibiotika, med marginell effekt på den stora andningsinsufficiensen. Patienten förblev kroniskt syrgasberoende men kunde vårdas i hemmet tills hon avled efter drygt ett och ett halvt år.

Fall 5

En 74-årig kvinna med RF-positiv, usurerande RA hade efter 18 års sjukdom också diskret lungfibros. RA-sjukdomen hade genom åren behandlats med flera antireumatika, bl a metotrexat och kortison. Efter 20 års sjukdom återinsattes metotrexat 10 mg/vecka, nu i kombination med infliximab 200–300 mg/infusionstillfälle tillsammans med tidigare prednisolon, med god effekt på ledinflammationen. Efter behandling med infliximab (totaldos 5 700 mg) i tre år och fem månader insjuknade patienten med feber och ökad andnöd, och två veckor senare lades hon in akut.

Vid ankomsten var patienten afebril och kraftigt andfädd. Syrgasmättnaden var 82 procent. HRCT visade fibrosförändringar bilateralt och utbredda förändringar av ground glass-typ. Bronkoskopi med BAL visade att PCR var positiv för *Aspergillus*; odlingar i övrigt var negativa. ANA, som varit negativ före behandlingen, hade stigit till >1/1 600 vid det aktuella insjuknandet. Sjukdomstillståndet tolkades som fibrotiserande alveolit sekundärt till infliximabbehandlingen, även om infektion inte kunde uteslutas.

Metotrexat och infliximab sattes ut. Antisvampbehandling inleddes på grund av PCR-fynd, och bredspektrumantibiotikum sattes in för säkerhets skull, förutom kortison. Patienten försämrades dock snabbt, blev syrgasberoende, fick ökande lunginfiltrat och avled efter knappt tre veckors sjukhusvård.

Fall 6

En 73-årig man med RF-positiv, usurerande RA och sekundärt Sjögrens syndrom fick efter två års RA-sjukdom även lungfibros. Sjukdomen hade genom åren behandlats med flera antireumatika, bl a metotrexat och prednisolon.

Efter fem års RA-sjukdom inleddes behandling med etanercept i kombination med samma stabila dos av prednisolon som tidigare och sulfasalazin, senare även hydroxiklorokin, med god effekt på ledsymtomen. Efter drygt fyra års etanerceptbehandling insjuknade patienten med övre luftvägsinfektion, som inte svarade på behandling med doxycyklin, varför han togs in i sluten vård. Vid ankomsten hade patienten allmänpåverkan och 38 graders feber. Upprepade lung-

Tabell I. Sjukdomskaraktistika och behandling avseende de sex beskrivna patienterna. ANA = antinukleär faktor, CYP = cyklofosamid iv, RA = reumatoid artrit, RF = reumatoid faktor, SS = Sjögrens syndrom.

Fall	Kön	Ålder, år	Rökning	Sjukdom	RF, ANA-status ¹	RA-duration, år	Anti-TNF-preparat	Duration av TNF-blockad, månader	Samtidig antireumatisk behandling	Behandling av lungsjukdom	Utfall
1	K	65	Aldrig	RA, lungfibros	RF+ ANA-	3	Infliximab	2	Prednisolon, azatioprin	Kortison, antibiotika immunoglobulin	Avliden
2	K	67	Slutat för 8 år sedan	RA, SS, lungfibros	RF+ ANA+	7	Infliximab	2	Prednisolon, metotrexat	Kortison, CYP	Måttlig andningsinsufficiens
3	K	61	Slutat för >10 år sedan	RA, lungfibros	RF+ ANA-	1	Etanercept	2	Prednisolon	Kortison, CYP	Måttlig andningsinsufficiens
4	K	66	Slutat för 5 år sedan	RA, lungfibros	RF+ ANA+	12	Infliximab	20	Metotrexat	Kortison, antibiotika	Avliden
5	K	74	Slutat för >10 år sedan	RA	RF+ ANA-	23	Infliximab	41	Prednisolon, metotrexat	Kortison, antibiotika	Avliden
6	M	73	Slutat för >10 år sedan	RA, SS, lungfibros	RF+ ANA-	9	Etanercept	51	Prednisolon, sulfasalazin, hydroxiklorokin	Antibiotika, immunoglobulin	Avliden

¹ Före TNF-blockaden.

röntgen och HRCT visade lungfibros, bilateral pleurit, snabbt progredierande konfluerande infiltrat och senare även ground glass-förändringar.

Den mycket snabba röntgenologiska progressen talade i första hand för infektiös genes, men inga odlingar inklusive BAL kunde påvisa infektion med bakterie, virus eller svamp. En senare HRCT-bild överensstämde mer med alveolit, och lungbiopsi visade förändringar förenliga med interstitiell pneumonit. Patienten behandlades med antibiotika, metylprednisolon och cyklofosamid samt höga doser av immunoglobulin intravenöst för att behandla såväl eventuell infektion som inflammation. Patienten försämrades dock snabbt och behövde ökande mängd syrgas. Efter fyra veckors vårdtid avled han i multiorgansvikt.

Diskussion

Alla de sex beskrivna patienterna hade RF-positiv RA, varav fem även hade lungfibros före det akuta insjuknandet. Lungengagemang, inkluderande interstitiell lungsjukdom (ILD, interstitial lung disease), är en extraartikulär manifestation vid RA [15, 16]. Förekomst av hög RF-titer, som förekom hos våra patienter, och positiv ANA är signifikanta riskfaktorer för ILD [15].

Det akuta insjuknandet med tilltagande andningsinsufficiens inträffade hos alla patienterna i samband med behandling med TNF-blockad, varav tre samtidigt behandlades med metotrexat. Det är välkänt att metotrexat kan orsaka pneumonit vid RA [17, 18], men den metotrexatorsakade pneumoniten är oftast reversibel [19], även om enstaka fall finns beskrivna med letal utgång [20]. Våra tre patienter hade behandlats med metotrexat tidigare utan biverkningar, och övriga tre hade inte metotrexat, varför vi vill tillskriva TNF-blockaden den accelererande interstitiella lungsjukdomen.

Vi har funnit fyra rapporter som beskrivit åtta RA-patienter med livshotande interstitiell pneumonit, liknade de av oss beskrivna, varav fyra med dödlig utgång kort tid efter insatt behandling med infliximab. Av dessa åtta patienter hade fyra tilläggsbehandling med metotrexat, en med leflunomid och tre med azatioprin [9, 10, 12, 13].

Mekanismen genom vilken TNF-blockad skulle kunna utlösa akut ILD är oklar. TNF spelar stor roll som proinflammatoriskt cytokin vid RA, och den spontana frisättningen av

TNF från alveolära makrofager hos RA-patienter är ökad [21], men dess roll för utveckling av lungfibros vid RA är inte klarlagd.

I djurstudier har TNF ansetts vara en kritisk mediator för utveckling av lungfibros [22], men man har även funnit att möss som saknar TNF fick accelererad bleomycininducerad pneumonit och lungfibros [23]. Sådana divergerande resultat finns även i den humana kliniska situationen, där det finns beskrivet positiva effekter av TNF-blockad hos patienter med RA och ILD [24, 25], medan allt fler rapporter kommit avseende debut av fibrotiserande alveolit och andra lungförändringar hos RA-patienter som behandlas med infliximab och etanercept [9-14].

TNF är viktig för bibehållande av TH-1-immunsvar, som är ökat vid RA. Hämmning av TNF skulle kunna medföra en omreglering mot TH-2-svar, vilket hos flera av våra patienter dokumenterats genom ökad ANA-titer och därmed ökad risk för lungfibros. Detta senare beror på att typ 2-cytokiner anses trigga ett fibroproliferativt svar, vilket visats i experimentella modeller av lungsjukdom [26]. En sådan omreglering styrks också av rapporterade fall där etanercept- och infliximabbehandling inducerat systemisk lupus erythematosus (SLE), som betraktas som en TH-2-sjukdom [27, 28].

Diagnostiken vid ILD är svår och innebär att många heterogena sjukdomstillstånd av akut och kronisk karaktär måste uteslutas. Differentialdiagnostiska överväganden mot infektioner är viktiga, men sådana kunde inte påvisas hos någon av de här beskrivna patienterna. Misstanken om infektiös genes ansågs dock ändå inte utesluten i flera fall, vilket föranledde antibiotikabehandling. Ett spektrum av infektioner finns rapporterade vid TNF-blockad vid RA och inkluderar, förutom tuberkulos, histoplasmos [29] kryptokockos [30, 31], Pneumocystis carinii-infektion [32] och candidiasis [33].

Fem av våra sex patienter hade känd men beskedlig lungfibros före behandling med TNF-blockad, det gällde också alla tre patienter med letal utgång, beskrivna av Ostor och medförfattare [13]. Även om det rör sig om relativt få fall måste vi anse att RA-patienter med lungfibros är en riskgrupp för att få allvarlig lungbiverkan av TNF-blockad.

Prevalensen av ILD vid RA varierar beroende på patientselektion, definition av ILD och diagnostiska metoder och har rapporterats uppgå till 6-19 procent [34, 35]. RA-associ-

erad ILD kan inte kliniskt eller radiologiskt skiljas från idiopatisk ILD [16, 36]. Patofysiologiskt har dock vid RA-associerad ILD T-cellsaktivering ansetts ha betydelse, och ökad mängd CD4-positiva T-celler har påvisats vid lungbiopsi från RA-patienter med ILD jämfört med patienter med idiopatisk ILD [37].

Vidare har förloppet vid ILD associerad till inflammatoriska reumatiska sjukdomar ansetts lindrigare och mortaliteten lägre än vid idiopatisk ILD [38-40]. Dessa fynd har medfört att ILD-associerad reumatisk sjukdom anses skild från idiopatisk lungfibros [41]. Vid RA har inte heller distinktionen mellan vanlig (UIP, usual interstitial pneumonia) och icke-specifik ILD samma betydelse ur prognostisk synvinkel som vid idiopatisk ILD [37, 40]. I de här beskrivna fallen har dock förloppet av en till synes beskedlig lungfibros ändrats till hastigt förlöpande fibros med alveolitinslag i samband med TNF-blockaden.

Under den aktuella tiden behandlades ca 330 RA-patienter med infliximab eller etanercept på vår klinik, hälften av var. Hur många av dessa som hade lungfibros är okänt. Förutom de beskrivna dödsfallen har ytterligare en patient avlidit i sepsis och en i miliartuberkulos i samband med TNF-blockad. Bland våra övriga ca 2 000 RA-patienter som inte behandlats med TNF-blockad noterade vi under samma tid endast två patienter med svår lungfibros, varav ett dödsfall, men ingen tuberkulos. Att vi funnit så många allvarliga lungbiverkningar vid TNF-blockad har sannolikt flera orsaker, dels en mycket väl sammanhållen vårdkedja för RA-patienter, med nära kontakt med övrig högspecialiserad vård, dels ökande observans efter det första fallet och slutligen att vi när preparaten blev allmänt tillgängliga givit dessa även till äldre patienter.

De här beskrivna allvarliga lungbiverkningarna hos RA-patienter som behandlats med TNF-blockad, liksom de tidigare publicerade, inträffade alla hos patienter över 60 år. Dessutom hade fem av våra sex patienter, liksom de tre engelska patienterna [13], känd lungfibros före behandlingens början. Även om det rör sig om få fall anser vi att RA-patienter över 60 år med lungfibros är en riskgrupp för allvarlig lungbiverkan av TNF-blockad.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
- Moots R, Taggart A, Walker D. Biologic therapy in clinical practice: enthusiasm must be tempered by caution. *Rheumatology* 2003;42:614-6.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003; 42:617-21.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero AM. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- Kremer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein ED. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:670-1.
- Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004; 329:1266.
- Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:174-85.
- Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakjian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829-37.
- Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, Blease K, Kunkel SL. Type 1/Type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest* 2001;120:5S-8S.
- Tureson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3729-31.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56:622-7.
- Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001;18 suppl 32:69S-80S.
- Tureson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM, et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:73-9.
- Nakamura Y, Chida K, Suda T, Hayakawa H, Iwata M, Imokawa S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Lung Dis* 2003;20:235-41.
- American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.



Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

TNF-blockade has been increasingly used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However, the safety is unclear and an increased risk of both tuberculosis and other infections has been identified. Recently severe fibrosing alveolitis has also been reported in RA-patients treated with TNF-blockade. We report a further six RA patients, who during treatment with infliximab or etanercept developed fulminant lung fibrosis with alveolitis. For four of the patients, the fibrosing alveolitis was fatal. All patients were RF positive and above 60 years and five had mild fibrosis associated with RA before TNF-blockade treatment. Duration of TNF-blockade treatment was for three patients only two months and for the other three, 20-51 months. Age above 60 years and previous lung fibrosis appear to be risk factors for developing fibrosing alveolitis in RA patients treated with TNF-blockade.

Birgitta Tengstrand, Sofia Ernestam, Inga-Lill Engvall, Ylva Rydvald, Ingjald Hafström

Correspondence: Ingjald Hafström, Reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden
ingjald.hafstrom@karolinska.se