

Maria Söderlin, med dr, överläkare, medicinkliniken; nu Reumatikersjukhuset i Spenshult

Christian Blomkvist, ST-läkare, infektionskliniken

Per Dahl, överläkare, infektionskliniken

Per Forsberg, överläkare, infektionskliniken

Jan Fohlman, docent, överläkare, FoU-centrum och infektionskliniken; samtliga vid Centrallasarettet i Växjö
jan.fohlman@ltkronoberg.se

Ökad risk för infektion med biologiska immunmodifierande antireumatika

Klara riktlinjer för omhändertagande är nödvändiga, visar fallbeskrivningar

Reumatoid artrit (RA) är en vanlig kronisk inflammatorisk sjukdom, som drabbar ungefär 1 procent av befolkningen, med en årlig incidens på 24/100 000 i Landstinget Kronoberg [1]. RA-diagnosen baseras på kliniska fynd, reumafaktor och röntgenundersökning enligt kriterier från American College of Rheumatology [4]. Ett nytt test för antikroppar mot cykliska citrullinerade proteiner (CCP) har hög specificitet för RA, 96–98 procent, men tyvärr låg sensitivitet, strax över 50 procent [5]. Handläggningen vid RA baseras på:

- Tidig diagnos och behandling.
- Användning av en kombination av sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), framför allt metotrexat.
- Tillägg av biologiska DMARD, vilket behövs i ungefär hälften av fallen där man inte får sjukdomskontroll med optimerad användning av konventionella DMARD [2].
- Diagnos och behandling av komorbiditet i framför allt kardiovaskulär sjukdom och osteoporos [3].

Tidig insättning av DMARD, helst under de tre första månaderna från insjuknandet, förbättrar prognosen och minskar sjukfrånvaron [6].

Svensk reumatologisk förening har arbetat fram riktlinjer för behandling av RA, psoriasisartropati och Mb Bechterew. Riktlinjerna baseras på uppskattning av inflammatorisk aktivitet och ogynnsamma prognostiska faktorer (www.svls.se under Reumatologi). Behandlingsprinciperna vid RA har också diskuterats i en serie i Läkartidningen (start 48/2000). Målet för behandlingen är god inflammationsdämpning. Vid RA med hög inflammatorisk aktivitet kan TNF-hämmare och anakinra vara förstahandsalternativ.

Biologiska DMARD

Sedan fem år finns nya läkemedel tillgängliga inom reumatologi och gastroenterologi. Dessa mediciner är indicerade vid svåra och terapirefraktära fall av RA, Mb Bechterew, psoriasisartropati, juvenil idiopatisk artrit och Mb Crohn. Flera rapporter har kommit om användningen av dessa mediciner även vid andra reumatologiska sjukdomar, bl a Mb Still och Wegeners granulomatos [7, 8]. Behandlingen baseras på nya rön om cytokinernas patogena roll (Figur 1, Fakta 1). Infliximab

Sammanfattat



Sedan millennieskiftet har flera nya, potenta mediciner blivit tillgängliga inom reumatologin. Tre av dem, infliximab, etanercept och adalimumab, är TNF-hämmare, och anakinra är en IL-1-receptorantagonist. Dessa preparat kallas för biologiska DMARD.

Allvarliga, opportunistiska infektioner har beskrivits i samband med behandling med dessa mediciner. Viss klarhet har nåtts beträffande risken för infektioner vid RA med och utan biologiska DMARD.

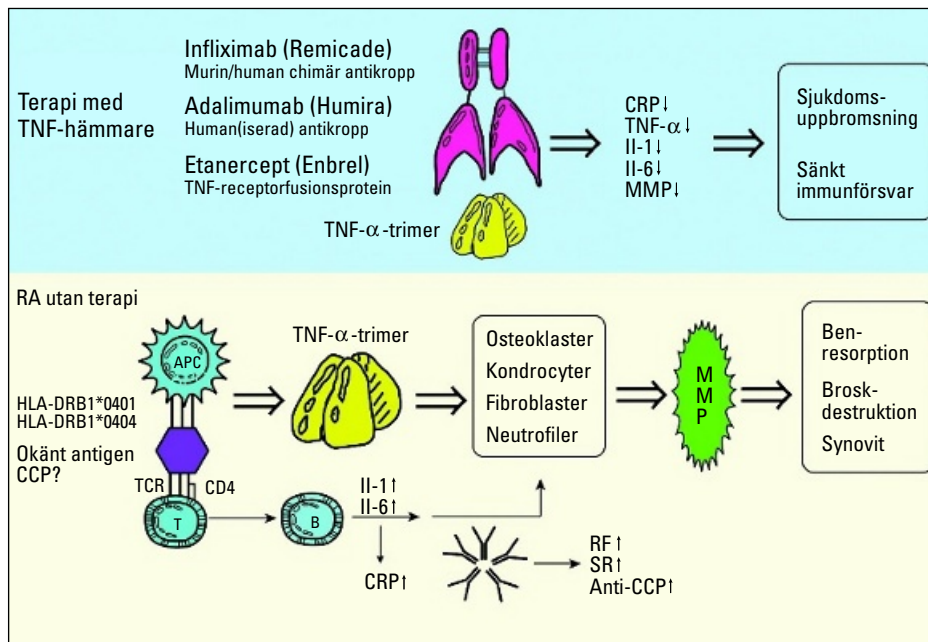
Åtta sjukhus deltar i ett sydsvenskt regionalt register som täcker ca 90 procent av förskrivningen av biologiska DMARD i Region Skåne. Läkemedelsverket har också ett register, varur data nyligen publicerats.

Här presenteras aktuella fall av Listeria-sepsis och Listeria-meningit, Legionella-pneumoni, Pneumocystis-pneumoni, tuberkulos och E coli-sepsis efter behandling med biologiska DMARD.

Riktlinjer för screening och behandling av latent tuberkulos inför insättning av biologiska DMARD diskuteras, likaså handläggning av akut infektion vid biologisk behandling och möjligheter till profylax.

Se även artikeln på sidan 3788 i detta nummer.

(Remicade) är en chimär human-murin antikropp mot TNF-alfa (tumörnekrosfaktor α), som blev godkänd för RA i januari 2001. Det ges som 1–2 timmars infusion åtminstone var åttonde vecka som underhållsbehandling. Etanercept (Enbrel) är ett fusionsprotein baserat på rekombinant human



Figur 1. TNF (tumörnekrosfaktor) har en central roll i immunförsvaret och i inflammatoriska processer. Vid behandling med TNF-hämmare sjunker nivån av immunstimulerande faktorer. Det leder till minskad förmåga att hantera vissa infektioner (granulomatösa, intercellulära och opportunistiska), vilket även visats i djurförsök med transgena möss med TNF-defekt. Se Fakta 1 för förklaring av förkortningar. Illustration: Tommy Vändel, Henrik Lundström och Jan Fohlman.

II Fakta 1

Effekter av DMARD

TNF-blockerare utgörs av immunoglobuliners Fc-delar, som är fusionerade med Fab (murina eller humana) och riktade mot TNF eller fusionerade med TNF-receptor för att blockera effekten av TNF.

Möjligt finns ett antigen, cykliska citrullinerade proteiner (CCP), som startar ett autoimmunt svar med hjälp av en antigenpresenterande cell (APC) och T-hjälparceller.

APC, som stimuleras av T-hjälparceller, utsöndrar TNF (en trimer proteinstruktur). TNF påverkar celler i leden (kondrocyter, osteoklast, fibroblaster och neutrofiler) att bilda matrixmetalloproteinaser (MMP), som är ett destruktivt proteas för ledbrock och stödjevävnad.

Viss roll spelar också B-celler, som bildar reumatoid faktor (RF).

Vid aktiv sjukdom ses förhöjda nivåer av TNF-alfa, CRP, SR, RF, IL-1, IL-6, MMP och CCP. Vid aktiv behandling sjunker dessa.

TNF-alfa-receptor (p75) och Fc-delen av immunglobulin, som godkändes för RA-behandling i februari 2000. Det ges subkutant 1–2 gånger/vecka. Den nyaste medicinen på marknaden (registrerat september 2003) är adalimumab (Humira), som är en humaniserad, monoklonal anti-TNF-alfa-antikropp. Patienten kan administrera detta själv subkutant varannan vecka. Självdosering gäller även etanercept och anakinra. Dessa preparat kallas TNF-hämmare. En rekombinant human IL-1-receptorantagonist, anakinra (Kineret), har indikationen RA och ges en gång dagligen subkutant. Dessa preparat kallas tillsammans »biologiska« DMARD. Kostnaden är från ca 50 000 till 1 50 000 kronor per år. Infliximab har indikationerna RA, Mb Bechterew, psoriasisartropati och svår Crohns sjukdom. Etanercept har indikationerna RA, psoriasisartrit, Mb Bechterew, juvenil idiopatisk artrit och plackpsoriasis. Adalimumab och anakinra har indikationen RA.

Två svenska register

Två register har upprättats i Sverige för att följa upp förskrivning, effekt och biverkningar av biologiska DMARD samt för att bedriva epidemiologisk reumatologisk forskning. Ett centralt register upprättades av Läkemedelsverket i slutet av 1990-talet. Ett regionalt register, där åtta sjukhus i södra Sverige ingår (South Swedish Arthritis Treatment Group, SSATG), administreras sedan 1999 av reumatologkliniken i Lund [9]. SSATG-registret har idag en täckning på >90 procent av alla patienter som behandlas med biologiska DMARD i Region Skåne. Registret visar att närmare 15 procent av RA-patienterna i Skåne får behandling med biologisk DMARD [Geborek, pers medd, Lund, 2005].

Fördubblad infektionsrisk hos RA-patienter

Två studier från ett motsvarande patientmaterial i Rochester, USA [10, 11], visade att RA-patienter har en ungefär dubbelt

så stor risk att insjukna i infektioner som patienter utan RA. Prediktorerna för infektionskänslighet rapporterades vara kortisonanvändning, hög ålder, komorbiditet (kronisk lungsjukdom, alkoholism, hjärnskada, diabetes mellitus, leukopeni) och faktorer som speglar RA-aktiviteten (extraartikulära manifestationer, positiv reumafaktor, noduli, hög sänka, och nedsatt funktion på grund av RA). DMARD var inte associerad med infektioner i detta patientmaterial.

Den största genomgången av infektionsrisken vid DMARD-behandling [12] innefattar 346 000 patienter behandlade under 4,75 år och rapporterade till amerikanska FDA. Behandling med infliximab trefaldigade risken för infektioner jämfört med behandling med etanercept. De mest signifikanta riskökningarna var för mykobakterios, listerios och invasiv svampinfektion (framför allt endemiska svampar som inte finns i Sverige). Man kan inte bortse från risken för infektion med Candida, Aspergillus och andra svampar. Man hävdade också att åtminstone under de tre första månaderna skedde reaktivering av tuberkulos; senare kunde det röra sig om en ny exponering. För etanercept tycktes det mest röra sig om en ny infektion, eftersom den kom signifikant senare i förloppet och i lägre frekvens. I ett lågincidensland som Sverige torde alla infektioner vara reaktivering av latent tuberkulos.

TNF-hämmare ökar risken för tuberkulos

Efter introduktionen av TNF-hämmare stod det snart klart att tuberkulos utgör en allvarlig infektionsrisk vid användning av TNF-hämmare. TNF-blockerare hämmar granulombildning och ökar risken för atypisk tuberkulos. 15 fall av tuberkulos hos RA-patienter med anti-TNF-behandling har rapporterats i Sverige [18].

Insjuknande i tuberkulos under infliximabbehandling verkar komma tidigt efter insatt behandling, i median tolv veckor efter första infusionen, och 97 procent av fallen har rappor-

Tabell I. Antal patienter som behandlats med biologiska DMARD (mars 2004) på Centrallasarettet i Växjö (upptagsområde 178 000 invånare). Data från SSATG-registret.

Läkemedel	Påbörjat behandling	Kvar på behandling	Avslutat behandlingen	Slutat på grund av ineffektivitet	Slutat på grund av infektionskomplikationer	Slutat av andra orsaker
Etanercept	53	34	19	8	3 (1 letal, Fall 5)	1 flyttat, 7 andra orsaker
Adalimumab	14	9	5	3	–	1 annan orsak, 1 flyttat
Anakinra	17	7	10	8	–	2 andra orsaker
Infliximab	89	39	50	9	4 (Fall 2, 3, 4)	29 fall av infusionsrelaterade reaktioner, 3 andra biverkningar, 1 planerade graviditet, 2 uppfyllde SLE-kriterier, 1 med långt uppehåll, 1 med cerebral blödning

terats inom sju månader från behandlingsstart [13]. Tidiga rapporter angående nytillskottet adalimumab placerar risken för tuberkulos någonstans mellan de två andra TNF-blockerarna. För anakinra har ett fall av tuberkulos hittills rapporterats (maj 2003) i en uppföljning av 19 000 patientår [14]. Detta kan bero på varierande geografisk prevalens för tuberkulos. Vid infliximabbehandling var frekvensen 24,4–52 fall per 100 000 patientår för RA-patienter som inte var screenade för tuberkulos, mot en bakgrund på 6,2 per 100 000 [15, 16]. Från Spanien har en mycket hög risk för tuberkulos under infliximabbehandling rapporterats [17]. Vid användning av TNF-hämmare är tuberkulos i ca 60 procent av fallen extrapulmonell jämfört med i 15–25 procent i vanliga fall. Enbart patienter med aids har beskrivits ha lika stor frekvens av extrapulmonell tuberkulos. Mortaliteten i tuberkulos hos infliximabbehandlade patienter har rapporterats vara 12 procent, jämfört med en mortalitet på 4,6 procent i USA för normalbefolkningen under 2000.

I en ny svensk registerundersökning angavs fyra gånger ökad risk för tuberkulos vid behandling med TNF-hämmare [18], och utan denna behandling hade RA-patienter en tvåfaldigt ökad risk för tuberkulos.

Andra biverkningar

De biverkningar av biologiska DMARD som rapporterats är (förutom opportunistiska infektioner) allergiska reaktioner, hudreaktioner, vaskuliter, alveoliter, systemisk lupus erythematosus (SLE), försämring av hjärtsvikt, demyeliniserande sjukdom och för infliximab också infusionsrelaterade reaktioner. TNF-hämmare är kontraindicerade vid hjärtsvikt [13]. Man har inte sett ökad förekomst av tumörer, men vid tumördiagnos rekommenderas terapiavbrott [19, 20].

Fallbeskrivningar och erfarenheter från Växjö

Tabell I visar patienter som behandlats med biologiska DMARD i Växjö till och med mars 2004.

Fall 1. *Listeria-meningit.* En 53-årig man med Mb Bechterew och Mb Crohn fick på grund av ökade tarmbesvär azatioprin (Imurel) 25 mg 1 × 2 och infliximab 400 mg iv med 6 veckors intervall. Efter en utlandsresa vaknade patienten med feber, frossa, huvudvärk och kräkningar. På vårdcentralen noterades att patienten var febril och nackstel. Vid ankomst till infektionskliniken hade patienten feber och var distinkt nackstel. Akut lumbalpunktion visade grumlig likvor.

På misstanke om bakteriell meningit erhöll patienten dexametason (Decadron) 10 mg, cefotaxim (Claforan) 3 g × 3 iv samt ampicillin (Doktacillin) 3 g × 4 iv. Han överfördes till intensivvårdsavdelningen under det första dygnet. CRP var 175 mg/l, Hb 128 g/l, LPK $6,8 \times 10^9/l$, TPK $130 \times 10^9/l$. Lumbalpunktion visade 226×10^6 leukocyter/l, varav 145 polymorfkärniga, spinalglukos 1,9 mmol/l (blodglukos 6,5

mmol/l) samt spinalprotein 2,1 g/l. Relativt låga leukocytnivåer är prognostiskt ogynnsamt och speglade säkert immun-suppressionen.

Han svarade snabbt på antibiotikabehandlingen. Blododlingarna förblev negativa. I likvorodlingen växte det först *Listeria monocytogenes* i en anaerob flaska, varför cefotaxim sattes ut. Därefter kom svar om växt av *Enterococcus faecalis* samt *Staphylococcus aureus* i den aeroba flaskan, sannolikt kontamination. Behandling med ampicillin 3 g × 4 iv samt cefuroxim (Zinacef) 3 g × 3 iv fortsattes i totalt 14 dagar. Efter 11 dygns behandling gjordes ny lumbalpunktion, med en väsentligen normaliserad bild. Datortomografi skulle var utan anmärkning. Immunglobulinanalys, IgG-subklassanalys samt bedömning av komplementfunktionen var utan invändning.

Fall 2. *Pneumocystis jiroveci-pneumoni och tuberkulos.* En kvinna, som var född i Finland 1936, kom till Sverige under krigsåren och hade ingen känd exponering för tuberkulos. En mycket aggressiv, terapieresistent seropositiv RA ledde till behandling med multipla DMARD i både mono- och kombinationsterapi. Patienten fick infliximab och metotrexat. Efter tre infliximabinfusioner insjuknade hon med vänstersidiga buksmärter och feber och blev via distriktsläkaren behandlad med ciprofloxacin (Ciproxin) och metronidazol (Flagyl) på misstanke om divertikulit. Ingen förbättring sågs, varför hon efter kirurgbedömning och urografi lades in på infektionskliniken efter en vecka.

Antibiotikabehandlingen ändrades till meropenem (Meronem). Vid ankomsten var CRP 126 mg/l, LPK $7,8 \times 10^9/l$. CRP steg till 198 mg/l trots meropenembehandling. Datortomografi buk, MRT hjärna och röntgen lungor var utan anmärkning. Tillägg av netilmicin (Netilyn) iv gjordes, och adekvata koncentrationer uppmättes. Patienten utvecklade bilateral övergående hörselnedsättning, sannolikt utlöst av aminoglykosidbehandlingen. Hon var fortsatt högfebril, varför prednisolon 40 mg peroralt insattes efter reumatologkonsultation på misstanke om läkemedelsutlöst SLE/vaskulit.

Patienten svarade prompt på denna behandling. Hon överfördes till reumatologavdelningen, där hon åter utvecklade feber och genomgick en omfattande utredning. Ekokardiografi var utan anmärkning. Lungröntgen och högupplösande datortomografi (HRCT) lungor visade ett finnodulärt mönster. Sputumproven var negativa avseende *Pneumocystis* och tuberkulos. Hon fick åter bredspektrumantibiotika med tillägg av svampmedel och även trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) utan förbättring. Bronkoskopi med PCR var positiv för cytomegalovirus (CMV) och *Pneumocystis jiroveci*, varför patienten återfördes till infektionskliniken. Växt av *Enterococcus faecium* i bronkskölvätska (BAL) noterades också. Bactrim återinsattes för *Pneumocystis*-behandling och steroider reducerades. Följande dag fick man positivt svar på

PCR avseende tuberkulos i BAL. Tillägg av standardbehandling med isoniazid (Tibinide), rifampicin (Rimactam) och pyrazinamid (Zinnamid) samt pyridoxin gjordes. En kraftig men övergående leverreaktion sågs. Trimetoprim-sulfametoxazoldosen reducerades för att undvika interaktioner. Röntgenologisk regress erhöles, och patienten skrevs ut efter drygt två månaders vård. Hon utvecklade en ganska uttalad polyneuritbild. Pyridoxindosen fyrdubblades, och besvären klingade av på några månader. Pyrazinamidbehandlingen avslutades efter två månader och övrig behandling behölls i totalt nio månader. Slutkontroll gjordes på infektionskliniken efter ett år och visade total regress av lunginfiltraten och ett allmänt gott tillstånd, men alltmer ledbekymmer.

Patientens RA har fortsatt att vara högaktiv hela tiden. Hon har fortsatt med prednisolon 10–15 mg/dygn sedan utsättningen av infliximab. Efter utsättningen av tuberkulosmedicinerna har behandlingsförsök gjorts med sulfasalazin (Salezopyrin), azatioprin (Imurel), natriumauriotomalat (parenteralt guld, Myocrisin) och anakinra, som samtliga har varit ineffektiva. Patienten har nu fått rituximab (Mabthera) med god effekt.

Fall 3. Listeria-sepsis och hjärtinfarkt med dödlig utgång. En 57-årig kvinna med kortisonbehandlad RA och tablettbehandlad diabetes hade behandlats med infliximab sedan två år. I samband med den senaste infliximabinfusionen noterades sjukdomskänsla och möjligen feber.

Hon sökte på infektionskliniken på grund av feber och retrosternala besvär samt utslag på bål och rygg. I status noterades en opåverkad patient med feber och beläggningar på tungan. I huden noterades herpes zoster i utläkning samt exantem (sepsisrelaterat?).

CRP var 233 mg/l och LPK $15 \times 10^9/l$. Imipenem (Tienam) insattes. Röntgen lungor var normal. I blododling växte det grampositiva stavar, och misstanke om *Listeria monocytogenes* bekräftades senare. Patienten svarade bra på insatt behandling och CRP sjönk. Bactrim forte 1×2 peroralt gavs som uppföljande behandling. Patienten skrevs ut i klart förbättrat tillstånd på egen begäran efter fem dygns vård.

I hemmet gick dock patienten stilla ad mortem efter ett dygn. Obduktionen visade akut septal hjärtinfarkt med kraftigt förträngande arterioskleros och förkalkningar i vänster cirkumflexa-arter och vänster nedåtgående koronararter.

Fall 4. Legionella-pneumoni. En 55-årig rökande kvinna med hypertoni och RA behandlades med infliximabinfusioner och metotrexat med god effekt. Patienten kom till infektionskliniken med 4–5 dagars anamnes på hög feber samt muskel- och ledvärk. Hon hade feber, hosta, vilo- och ansträngningsdyspné och en saturation på 95 procent utan syrgas. I status påvisades rikligt med krepitationer och dämpning över större delen av höger lunga. Blodprov visade CRP >450 mg/l och LPK $10,0 \times 10^9/l$. Lунgröntgen påvisade en relativt homogen för tätning, som mätte 6×11 cm basodorsalt på höger sida. Inga utlandsvistelser framkom och ingen annan i hennes omgivning hade varit sjuk.

Patienten fick behandling med cefuroxim $1,5 \text{ g} \times 3$ iv och en dos tobramycin (Nebcina) 160 mg iv. Initialt konstaterades viss förbättring, men hon fick åter hög feber, varvid levofloxacin (Tavanic) $500 \text{ mg} \times 2$ lades till. Patienten flyttades till intensivvårdsavdelning för behandling med kontinuerlig övertrycksandning (CPAP). Cefuroxim byttes mot imipenem $0,5 \text{ g} \times 4$ iv. Lунgröntgen visade relativt kraftig progress av parenkyminfiltratet och även infiltrat i vänster lunga. Prov för *Legionella*-antigen i urin visade sig vara positivt. Levofloxacin ersattes i några dagar med erytromycin (Abboticin) iv men återinsattes när patienten förbättrades, och imipenem sattes

ut. Hon överflyttades till infektionskliniken och kunde skrivas ut med ytterligare tio dagars behandling med levofloxacin $500 \text{ mg} \times 2$. På grund av svängande CRP och lite hosta fick hon en kur doxycyklin (Doxyferm). Någon ny antireumatisk behandling behövde inte sättas in.

Patienten hade redan före insjuknandet klagat på att varmvattnet i hennes lägenhet inte varit särskilt varmt. Bostadsrättsföreningen höjde omedelbart vattentemperaturen till 60 grader i varmvattenledningarna. Någon annan trolig smittväg har inte kunnat fås fram.

Fall 5. E coli-sepsis med dödlig utgång. En kvinna född 1950 med aggressiv seropositiv RA behandlades med etanercept. Patienten hade haft djup ventrombos, lungemboli och flera exsudativa perikarditer, som hade föranlett en perikardio-pleurostomi. Hon hade livslång warfarinbehandling. Hon sökte initialt med buksmärtor på kirurgakuten.

På grund av kraftigt sänkt blodtryck och takykardi kontaktade kirurgen narkosläkare, men patienten överfördes sedan till infektionskliniken. Behandlingen med cefuroxim iv påbörjades. Initialt fanns misstanke om högersidig lobär pneumoni. På infektionskliniken konstaterades efter några timmars uppföljning en bild som vid alltmer manifest septisk chock med lågt blodtryck, klart minskad urinproduktion samt djup acidosis. Patienten hade också tilltagande buksmärtor. Hon fick vätsketillförsel och tillägg av netilmicin iv och överfördes till intensivvårdsavdelningen. I samråd med anhöriga fattades beslut om konservativ behandling.

Patienten avled samma dygn. Den akuta dödsorsaken var vänstersidig pyelonefrit med septisk chock. *E coli* växte i blod- och urinodlingarna.

Diskussion

På varje sjukhus skall det finnas upparbetade rutiner för omhändertagande vid uppblossande infektionssymtom hos patienter som behandlas med biologiska DMARD. Eftersom infektionsfrekvensen hos RA-patienter är fördubblad är det svårt att utvärdera vilken roll TNF-hämmare har i enskilda fall. TNF har en central roll i immunförsvaret, och det är angeläget att framtida epidemiologiska studier ytterligare klargör infektionspanoramat vid behandling med biologiska DMARD. Det är också angeläget att utvärdera skillnaderna mellan de olika preparaten. Exempelvis kan intravenösa infusioner tillsammans med immunblockering tänkas ge en svårare bild, om t ex kontamination skulle ske.

Enligt Fass-texten för Remicade var nästan 50 procent av rapporterade dödsfall förknippade med infektioner. En hel rad av opportunistiska infektioner har rapporterats (CMV-infektion, herpes simplex, herpes zoster, atypisk mykobakterios, tuberkulos, listerios, salmonellos, *Pneumocystis-pneumoni*, histoplasmos, aspergillos, candidiasis, koccidioidomykos, kryptokockos, nokardios, blastomykos, toxoplasmos) men i låg frekvens: 0,01–0,07 per 1 000 patientår.

Patienter med TNF-hämmare är immunosupprimerade, och allvarliga infektioner, ibland med opportunistiska agens, bör misstänkas vid svåra symtom. Snabbt insatt antibiotikabehandling under pågående utredning är viktigt. Vi föreslår Meronem eller Tazocin för att täcka *Listeria*. Risken för invasiv mykos bör beaktas. Immunsupprimerande behandling sätts tillfälligt ut, men många preparat har långtidseffekt. Patienter med denna typ av immunosuppression, liksom andra motsvarande patientkategorier (t ex onkologiska och hematologiska patienter med pågående cellgiftsbehandling), bör ha en gräddfil från akuten för inläggning för snabb insättning av antibiotikabehandling efter adekvata odlingar.

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (t ex misstanke om septisk chock, som i Fall 5) bör snabbt transporteras till ade-

kvat vårdnivå, ofta intensivvårdsavdelning. Behandlingen av septisk chock har blivit alltmer förfinad med noggrann hydrering, minutiös blodsockerkontroll, utnyttjande av optimala antibiotika, inotropa läkemedel samt nya läkemedel, som aktiverat protein C, drotrecogin alfa (Xigris) m m (www.mpa.se).

Innan biologiska DMARD sätts in är screening för tuberkulos nu obligatorisk, och utarbetade rutiner för detta bör finnas (en del utnyttjar infektionskonsult). Noggrann anamnes skall tas upp, och vid tuberkulosmisstanke bör lungröntgen och tuberkulinprov (PPD) ingå i screeningen. Indikationen för och tolkningen av PPD är inte utan problem. Vid tecken på latent tuberkulos har behandling med isoniazid i nio månader föreslagits, och start av antireumatisk behandling efter 1–2 månader; konsensus saknas dock. Tidig debut av tuberkulos (inom sju månader från terapistart hos 97 procent) talar för latens snarare än för ny exponering. Efter konventionell behandling av akut tuberkulos anser många att biologisk behandling åter kan starta (jämför Fall 2).

Pneumokock- och influensavaccination av patienter med TNF-hämmare har diskuterats. Preliminärdata från SSATG-registret visar att RA-patienter med TNF-hämmare har bra antikroppssvar mot pneumokockvaccin (Geborek, pers medd, Lund, 2005). Eftersom ett sämre antikroppssvar är möjligt finns ännu inte konsensus, och nuvarande riktlinjer för vaccination från 65 års ålder gäller. Vaccination med levande vaccin (mässling/påssjuka/röda hund, varicella, BCG, gula febern, tyfoid) bör undvikas.

Endokarditprofylax till patienter med TNF-blockad har också diskuterats, men nuvarande mera restriktiva rekommendationer gäller ännu så länge (www. Infektion.net). Etablerade register kan vara värdefulla verktyg för epidemiologisk forskning, för att följa sjukdomsförloppet vid RA, bedöma risken för infektion och andra komplikationer samt för att följa aktuell förskrivning av TNF-hämmare.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911-5.
- Bingham SJ, Buch MH, Tennant A, Emery P. The impact of escalating conventional therapy in rheumatoid arthritis patients referred for anti-tumour necrosis factor-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:364-8.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Rönnelid J, Klareskog L, Skogh T, Svensson B. Antikroppar mot citrullinerade proteiner – genombrott i reumatologisk diagnostik. *Läkartidningen* 2004;101:4092-6.
- Cush JJ. Early arthritis clinics: if you build it will they come? *J Rheumatol* 2005;32:203-7.
- Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravalles EM, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1171-6.
- Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-54.
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:793-8.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
- Wallis R, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumour necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004;39:1254-5.
- Keystone EC. Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:i134-6.
- Fleishmann RM. Safety of anakinra, a recombinant interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis and comparison to anti-TNF-alpha agents. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5 Suppl 27):S35-41.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients

with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.

- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
- Askling J, Forell M, Baecklund E, Brandt L, Bäcklin C, Ekblom A, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- Askling J, Forell M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Several potent immunosuppressive drugs have become available in the new millennium for patients with rheumatologic diseases. Crohn's disease and other autoimmune disorders. Five patient cases from Växjö central hospital (uptake area 178 000 individuals) with *Listeria meningitis*, *Pneumocystis jirovecii* and tuberculosis pneumonia, *Listeria sepsis*, *Legionella pneumonia* and *E coli sepsis* are described. A doubled risk for infections has previously been observed for RA patients, as compared to healthy individuals. There is clearly an increased risk of tuberculosis (depending on the actual and historic environmental prevalence) for patients on TNF antagonists, and therefore tuberculosis screening is now mandatory before start of therapy. Since TNF has a central role in the immune defence, an increased risk of opportunistic infections like listeriosis, mycobacteriosis, and invasive fungal infections has been established. Eight hospitals in southern Sweden participate in a register for the use of TNF blockers in rheumatologic diseases (South Swedish Arthritis Treatment Group, SSATG). Guidelines for screening and treatment of latent and active tuberculosis, possible prophylactic antibiotic treatment for endocarditis and vaccination programs for patients on TNF antagonists are discussed.

Maria Söderlin, Christian Blomkvist, Per Dahl, Per Forsberg, Jan Fohlman
Correspondence: Jan Fohlman, Infektionskliniken, Centrallasarettet, SE-351 85 Växjö, Sweden jan.fohlman@ltkronoberg.se