

Allvarlig lungsjukdom vid RA och TNF-blockering – finns det ett samband?

Vi läste med stort intresse Birgitta Tengstrands och medarbetares artikel »TNF-blockad vid reumatoid artrit kan ge svår fibrotiserande alveolit« [1]. De observerade fallen utgör en signal som det är viktigt att följa upp i registerstudier. Fallbeskrivningarna är intresseväckande, men det är tveksamt om man kan dra några långtgående slutsatser om orsakssamband. Patienter med svår reumatoid artrit (RA), som är aktuella för anti-TNF-behandling, har en förhöjd risk för svåra sjukdomskomplikationer och komorbiditet i andra sjukdomar. Detta försvårar bedömningen av TNF-hämmares roll vid oförutsedda, allvarliga händelser.

Regionala och nationella register för uppföljning av sådana patienter har stor betydelse för kunskapsutvecklingen inom området. Till exempel har studier baserade på det sydsvenska registret över biologiska läkemedel vid reumatologiska sjukdomar (SSATG – South Swedish Arthritis Treatment Group [2]) visat att risken för nyinsjuknande i kardiovaskulär sjukdom i själva verket är lägre hos patienter som behandlats med etanercept eller infliximab än hos andra RA-patienter, med hänsyn tagen till sjukdomens svårighetsgrad [3].

Vid en systematisk genomgång av SSATG-registret (som i dagsläget omfattar 2 108 RA patienter, med 2 829 registrerade anti-TNF-behandlingar och 5 169 behandlingsår) fann vi 431 luftvägsrelaterade händelser, varav 135 var att betrakta som allvarliga, 26 som livshotande och 12 ledde till döden. Bland dessa dominerade tumörer, infektioner, lungembolier och svåra allergiska reaktioner.

Vi identifierade fem fall där man misstänkt allvarlig interstitiell lungsjukdom under behandling med TNF-

hämmare. Vid närmare granskning framkom att en av händelserna senare bedömts som en metotrexatinducerad pneumonit, och en annan som en svår septisk reaktion utan hållpunkter för fibrotiserande alveolit. I de tre återstående fallen hade patienterna haft tecken på lungfibros innan behandlingen insattes.

En av patienterna avled, och man fann vid obduktion tecken på kronisk interstitiell pneumonit med uttalade fibrosinslag. Det framkom att patienten haft successivt tilltagande konditionsnedsättning under året före insättning av infliximab.

Samtliga fall presenterade av Tengstrand och medarbetare hade känd kronisk interstitiell lungsjukdom innan behandlingen med TNF-hämmare påbörjades. En av patienterna (Fall 2) hade också en dokumenterad progress med sjunkande kolmonoxid (DLCO) före behandlingsstarten. Patienter med progredierande lungsjukdom har i sig en ökad risk för svår respiratorisk insufficiens, och det är svårt att skilja otillräcklig behandlingseffekt mot lungmanifestationer från läkemedelsbetingad progress.

Som Tengstrand och medarbetare påtalar finns det fallrapporter om dramatisk förbättring av RA-associerad lungsjukdom vid TNF-hämning [4]. RA-associerad interstitiell lungsjukdom kännetecknas av omfattande infiltrat av T-celler [5] och B-celler [6], och det ligger nära till hands att den inflammatoriska processen i lungorna inte är lika beroende av TNF som ledinflammationen.

Ytterligare studier för att kartlägga relevanta sjukdomsmekanismer behövs. TNF-hämmarnas betydelse i sammanhanget belyses bäst i strukturerade uppföljningar av stora patientmaterial, vil-

ket det finns unika möjligheter till i Sverige.

För SSATG (South Swedish Arthritis Treatment Group)

Carl Turesson

Turesson.Carl@mayo.edu

Lennart Jacobsson

båda vid sektionen för reumatologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Tore Saxne

Pierre Geborek

båda vid reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

REFERENSER

1. Tengstrand B, Ernestam S, Engvall I-L, Rydvald Y, Hafström I. TNF-blockad vid reumatoid artrit kan ge svår fibrotiserande alveolit. *Läkartidningen* 2005; 49: 3788-93.
2. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. 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.
3. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petterson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-8.
4. Vassallo R, Matteson E, Thomas CR Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002; 122: 1093-6.
5. Turesson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM, Tazelaar HD, Limper AH. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:73-9.
6. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, Tazelaar HD, Ryu JH, Matteson EL, Bongartz T. Morphological and quantitative assessment of CD20+ B-cell infiltrates in rheumatoid arthritis associated non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006; In press.

Replik:

Angeläget med strukturerad uppföljning

Vi tackar Carl Turesson och medarbetare för kommentarerna avseende våra fallbeskrivningar av svår fibrotiserande alveolit vid TNF-blockad vid reumatoid artrit (RA) och för redovisningen av erfarenheterna från södra Sverige. Deras data understryker att TNF-blockad kan ge allvarliga biverkningar från luftvägarna.

Det utmärkande för våra patienter var det hastiga förloppet med tillkomst av alveolit (med undantag för fall 2) och snabb progress av fibros efter TNF-blockadens inledande, vilket ledde till döden inom några veckor i tre av fallen. Detta snabba och fatale förlopp finns också beskrivet från England, där tre

RA-patienter, alla med samtidig azatioprinbehandling, försämrades efter två respektive tre infliximabinfusioner och avled i fibrotiserande alveolit [1]. Sjukdomsprogressen var lika refraktär mot behandling som hos våra patienter (pers medd DG Scott).

Interstitiell lungsjukdom som extra-

artikulär manifestation vid RA kännetecknas inte av sådant fulminant förlopp som vi har beskrivit. Tills vi får klarhet beträffande de patogenetiska mekanismerna till den av oss beskrivna hastigt förlöpande alveoliten föreslår vi därför försiktighet med TNF-blockad till RA-patienter som har en känd lungfibros.

Turesson och medarbetare redogör för en patient med allvarlig interstitiell lungsjukdom under TNF-blockad, där de bedömde att det rörde sig om en metotrexatinducerad pneumonit och inte en pneumonit inducerad av TNF-blockaden. Denna tolkning är intressant eftersom det finns sex fallbeskrivningar där patienter efter flera års stabil metotrexatbehandling utvecklade snabbt förlöpande, och i ett fall även fatal, fibrotiserande alveolit efter insatt TNF-blockad [2-4]. Även för dessa patienter bedömdes pneumoniten metotrexatorsakad. Emellertid har man diskuterat möjligheten att infliximab skulle kunna utlösa metotrexatpneumonit, eftersom samtliga sex patienter insjuknade efter den tredje infliximabinfusionen.

Som framgått av vår artikel och Turessons och medarbetares inlägg är komplikationer under TNF-blockad inte ovanliga vid RA. För att förstå orsakssamband och få kunskap om mekanismer är strukturerad uppföljning av sådan behandling mycket angelägen. Det sydsvenska registret SSATG är i detta avseende ett föredöme. Förutom att vara heltäckande för södra regionen, har det under de senaste åren bidragit med värdefull kunskap om effekter och biverkningar i samband med TNF-blockad vid RA.

Birgitta Tengstrand

Ingjald Hafström

ingjald.hafstrom@karolinska.se
båda vid reumatologiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

REFERENSER

- Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004;329:1266.
- Kramer 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.
- Courtney PA, Alderdice J, Whitehead EM. Comment on methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:617.
- Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein ED. Author reply. *Arthritis Rheum* 2003;49:617-8.

Botande av ulkussjukdom – en farlig medikalisering?

År 2005 års Nobelpris i medicin eller fysiologi till Barry Marshall och Robin Warren för upptäckten av bakterien *Helicobacter pylori* och dess roll vid gastrit och ulkussjukdom har av en samfäll forskar- och läkarkår hälsats som välkommet och ytterst välförtjänt. Upptäckten är en i raden av klarlägganden av infektiösa orsaker till viktiga sjukdomar, fynd som oftast lett till framgångsrika behandlingsstrategier.

Särskilt intressant med *Helicobacter* som patogen är kedjan infektion–kronisk inflammation–tumörutveckling, samband vi känner igen t ex från hepatitvirus–cirrhos–levercancer eller papillomvirus–cervixatypi–cervixcancer.

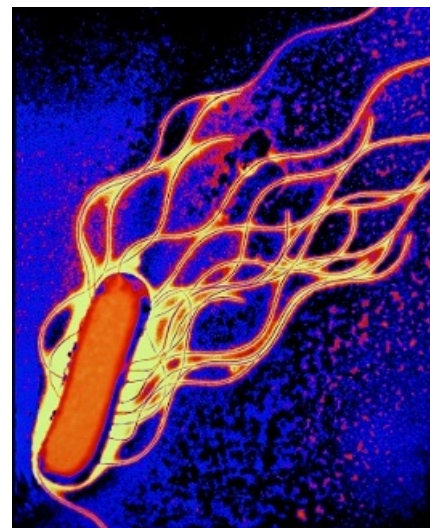
I Nobelförsamlingens pressmeddelande den 3 oktober 2005 riktas sökarmljuset nu vidare mot infektiös genes också till många av våra inflammatoriska folksjukdomar.

Likt slaven på triumfvagnen griper nu Ulf Sundequist till orda och desavouerar upptäckten – därför att den inte passar in i en psykosomatisk förklaringsmodell av mänskligt lidande (*Läkartidningen* 4/2006, sidorna 228-9). Hans argument emot *Helicobacter*-eradikering som en framgångsrik terapi är att inte alla som är infekterade blir sjuka. Analogt bör man då även betvivla nyttan av penicillin (Nobelpris till Fleming, Chain och Florey, 1945) vid bakteriell pneumoni eller meningit och avstå från att bekämpa poliovirus (Nobelpris till Enders, Wellers och Robbins, 1954).

Bärarskap och subkliniska infektioner är legio inom infektionsmedicin, och den bästa vägen att närma sig en förståelse av den tysta infektionens subtila balans mellan mikrob och värd är att klarlägga patogenetiska mekanismer när samspelet går snett.

Jag betvivlar att en enda av de kloka provinsialläkare som Sundequist refererar till skulle ha avstått från en framgångsrik kur mot ulkussjukdomen – om de hade haft tillgång till en sådan. Långt vanligare än att yvas över sin »läkekonst« tror jag att de led med sina ulkuspacienter i deras livslängd återkommande kval, och förbannade otillräckligheten och biverkningarna av den kirurgiska behandlingen.

Nej, bot och bättring vad gäller patientempati, bästa Ulf Sundequist! Som lektyr tillråder jag bakgrundsartik-



Upptäckten av sambandet mellan *Helicobacter pylori* och gastrit/ulkussjukdom är ett av våra viktigaste terapigenombrott.

larna till nedan refererade Cochranstudie. Kanske en sådan läsning kan inge ett uns av ödmjukhet inför de forskar- och prövarmödor som bidragit till ett av våra kanske viktigaste terapigenombrott.

Tomas Bergström

professor i klinisk mikrobiologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg
tomas.bergstrom@microbio.gu.se

REFERENS

- Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2003, Issue 4.

Kompletterande utredningar vid »restless legs«

I *Läkartidningen* 4/2006 (sidorna 207-11) finns en bra artikel om restless legs. I utredningsschemat på sidan 210 bör två kompletteringar göras: utslut tyroidea-sjukdom och fästingburen infektion genom att ta blodprov för analys av T4, TSH och borreliaserologi.

Anders Överby

distriktsläkare, Koppom
anders.overby@telia.com