

Tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling: rekommandationer for udredning og behandling

Udgiver:

Dansk Selskab for Infektionsmedicin
og Dansk Lungemedicinsk Selskab

Arbejdsgruppe (alfabetisk)

Søren Jensen-Fangel, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital
Jannik Helweg-Larsen, Region Hovedstaden, Rigshospitalet.
Andreas Fløe Hvass, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital
Sidse Graff Jensen Region Hovedstaden, Herlev-Gentofte Hospital
Lilian Kolte, Region Hovedstaden, Nordsjællands Hospital
Lykke Larsen, Region Syd, Odense Universitetshospital
Daria Podlekareva Region Hovedstaden, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital
Pernille Ravn, Region Hovedstaden, Herlev-Gentofte Hospital
Frauke Rudolf, Region Midt, Aarhus Universitetshospital
Torsten Røed, Region Nord, Aalborg Universitetshospital
Michala Vaaben Rose, Region Hovedstaden, Amager-Hvidovre Hospital

Tovholder: Pernille Ravn og Michala Vaaben Rose

Korrespondance: Pernille Ravn pernille.ravn@regionh.dk og Michala Vaaben Rose michala.vaaben.rose@regionh.dk

Status

Første udkast:	6 september 2022
Aktuelle udkast	24. februar 2023
Diskuteret på Hindsgavl	xxx
Korrigeret udkast	xxx
Endelig guideline:	dato
Aktuel version	1
Guideline skal revideres senest:	xx.x.xxxx

Guidelines har været til høring i

Gastromedicinsk selskab
Reumatologisk selskab,
Dermatologisk,selskab
Onkologisk selskab
Hæmatologisk selskab.

Pædiatrisk selskab har deres egen vejledning https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Immunsupprimerende.pdf

Indholdsfortegnelse

Målgruppe og anvendelsesområde	3
Afgrænsning	3
Definitioner	3
Forkortelser	3
Box 1a. Quickguide: Screening for og behandling af tuberkuloseinfektion	4
Box 1b. Quickguide: Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB-infektions screening.....	5
Box 2. Lande med estimeret TB incidens ≥ 100 per 100.000	6
Indledning	6
Baggrund	6
Forebyggende behandling.....	6
Biologiske lægemidler	6
Risiko for tuberkulosereaktivering	7
Screening for tuberkuloseinfektion	8
Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?.....	8
Diagnostiske tests	8
Indikation for re-screening.....	8
Hvordan udelukkes aktiv tuberkulose?	9
Forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion	9
Følgende skal tilbydes forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion	9
Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling	9
Valg af forebyggende behandling	10
Hvornår kan man starte immunsuppressiv behandling med biologiske lægemidler?	10
Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling	11
Tabel 1. Bivirkninger.....	11
Tolkning af Quantiferontesten og fejlkilder ved positive, negative og inkonklusive svar	12
Interessekonflikter.....	12
Links.....	12
Referencer	14
Appendix A: Immunsupprimerende lægemidlers reaktiveringsrisiko og anbefaling for TB-infektionsscreening	16

Målgruppe og anvendelsesområde

Denne vejledning er tiltænkt læger, som behandler patienter med immunsupprimerende lægemidler, som øger risikoen for tuberkulosereaktivering samt læger, der behandler personer med tuberkuloseinfektion.

Patienter, som skal i immunsupprimerende behandling med visse lægemidler, som øger risiko for tuberkulosereaktivering (se Appendix A) og som får påvist tuberkuloseinfektion (tidligere kendt som latent TB infektion (LTBI) , eller hvor der på anden måde er mistanke om tuberkuloseinfektion, skal henvises til vurdering, forebyggende behandling og opfølgning i infektionsmedicinsk eller lungemedicinsk afdeling med tuberkulosekompetence.

Afgrænsning

Denne vejledning omhandler vurdering og behandling af tuberkuloseinfektion hos voksne, som skal behandles med immunsupprimerende medicin i form af f.eks TNF- α hæmmere eller andre immunsupprimerende biologiske lægemidler, hvor der er øget risiko for tuberkulosereaktivering.

Guideline dækker ikke

Børn, personer med medfødt immundefekt, HIV positive, patienter i dialyse, patienter med dysreguleret DM, silicose, erhvervede immundefekter eller patienter i konventionel kortvarig kemoterapi.

Denne guideline omhandler ikke klassisk smitteopsporing blandt tuberkuloseeksponerede eller udredning på mistanke om aktiv tuberkulose.

Evidens

Der er ikke foretaget en formaliseret gradering af evidensniveau, da evidens indenfor området er yderst begrænset- men der er angivet relevante referencer.

Definitioner

Tuberkuloseinfektion: defineres som en infektion med *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), hvor der hverken er kliniske eller radiologiske tegn på aktiv sygdom. Tidligere brugtes terminologien latent TB infektion (LTBI).

Aktiv tuberkulose: defineres som sygdom forårsaget af MTB.

Forkortelser

EPTB: Ekstrapulmonal TB

HIV: Human Immundefekt Virus

HBV: Hepatitis B infektion

HCV: Hepatitis C infektion

IBD: Inflammatory Bowel Disease

IGRA Interferon Gamma Release Assay

LTBI: Latent tuberkulose Infektion (nu *tuberkuloseinfektion* i modsætning til *aktiv tuberkulose*)

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

QFT: Quantiferon test

SSI: Statens Serum Institut

TNF- α : Tumor Nekrosis Faktor-alfa

Box 1a. Quickguide: Screening for og behandling af tuberkuloseinfektion

Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som øger risikoen for tuberkulosereaktivering (se Box 1b og Appendix A)

Screeningsmetode

- Anamnese og undersøgelse med afklaring af følgende:
 - tidligere tuberkuloseinfektion eller aktiv TB, inkl. evt. behandling
 - tidligere nærkontakt til person med smitsom lungetuberkulose
 - ophold i TB høj-risikoområder: lande med incidens på >100/100.000 (Box 2)
 - længere ophold i fængsel/asylcentre/flygtningelejr
 - tilhørende risikogruppe: hjemløse med eller uden alkoholoverforbrug
 - symptomer eller obj. fund tydende på aktiv TB
- Røntgen af thorax
- QFT eller Mantoux test

Hvem skal tilbydes forbyggende behandling?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

- med påvist tuberkuloseinfektion ved positiv QFT/Mantoux eller med radiologisk mistanke om tidligere tuberkulose (f.eks. forkalkning) og som ikke tidligere er behandlet eller, hvor der er mistanke om insufficient behandling

Hvem skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

- med inkonklusiv QFT
- med negativ QFT/Mantoux med samtidig relevant TB eksposition såsom
 - tidligere aktiv tuberkulose, hvor der kunne være mistanke om insufficient behandling
 - nærkontakt til en patient med smitsom tuberkulose, som ikke tidligere er behandlet sufficient med antibiotika
 - kommer fra eller længerevarende ophold i tuberkulose højrisikoområder (incidens på >100/100.000) (Box 2)
 - længere ophold i fængsel/asylcentre/flygtningelejr, eller andre risikofaktorer for tuberkuloseinfektion f.eks. hjemløse og/eller har et stort alkoholforbrug

Før forebyggende behandling

Udeluk aktiv TB, inkl. tarmtuberkulose hos patienter med IBD med påvist eller mistænkt tuberkuloseinfektion.

Valg af forebyggende behandling

Følgende 3 regimer skønnes ligeværdige i forhold til reduktion af risiko for udvikling af tuberkulose.

- Rifampicin 600 mg x 1 daglig i 4 måneder.
- Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 daglig i 6 måneder
- Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 daglig og rifampicin 600 mg x 1 daglig i 3 måneder.

Desuden er der to behandlingsregimer med rifapentin og isoniazid+pyridoxin på hhv. 12 og 4 uger.

Kontrol før og under forebyggende behandling

Baseline evaluering:

- Klinisk evaluering af risiko for bivirkninger og interaktioner
- Levertal (ALAT og bilirubin) og screening for HIV, HBV og HCV, hvis ikke allerede foretaget

Kontrol:

Månedlig opfølgning, enten telefonisk eller ved fremmøde, under hele behandlingen

- Evaluering af compliance, ændringer i medicinstatus og evt. tilstødende bivirkninger.
- Kontrol af levertal (ALAT og bilirubin) hos patienter med abnorme levertal ved baseline, med symptomer foreneligt med hepatotoksisitet samt evt. regelmæssig blodprøvekontrol hos patienter i øget risiko for hepatotoksisitet

Patienter i øget risiko for hepatotoksisitet:

Alder > 35 år, alkohol overforbrug, leversygdom (inkl. cirrose, hepatitis B og C), HIV, gravide og ≤ 3 måneder post-partum, samtidig indtag af anden medicin med potentiel risiko for hepatotoksisitet.

Box 1b. Quickguide: Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB-infektions screening

Screening for TB-infektion anbefales forud for behandling med følgende lægemidler:

Adhæsionsmolekyle hæmmere (vedolizumab, men ikke natalixumab)
 Anti-CD-28 (abatacept, belatacept)
 Anti-CD-52 (alemtuzumab)
 Dehydroorotat dehydrogenase hæmmer (leflunamid, teriflunamid)
 IL-1 hæmmer (anakinra)
 IL-12 hæmmer (ustekinumab)
 IL-17A hæmmer (brodalumab, ixekizumab, secukinumab)
 IL-23 hæmmer (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)
 IL-6 hæmmer (tocilizumab)
 JAK hæmmer (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib)
 TNF-alfa hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab)

Screening for TB-infektion overvejes forud for behandling med:

Glucocorticoid, ved prednisolon ekvivalent dosis på ≥ 15 mg i mindst 4 uger
 Kombinationsbehandling med forskellig immunsupprimerende medicin

Der anbefales ikke screening for TB-infektion forud for behandling med følgende lægemidler:

Adhæsionsmolekyle hæmmere (natalixumab, men ikke vedolizumab)
 Aminosalicylat (mesalazin, sulfasalazine)
 Anti-metabolitter (azathioprine, mycophenolat)*
 Anti-thymocyt-globulin antistof (anti-thymocyt-globulin)*
 BlyS antistoffer (belimumab)
 Calcineurin hæmmere (ciclosporin, tacrolimus)*
 CD-20 hæmmere (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab)
 Folsyre antagonist (methotrexat)
 IL-2 hæmmere (basiliximab)*
 Interferon beta 1b (interferon beta 1b)
 Komplement aktiveringshæmmere (eculizumab, ravulizumab)
 mTOR hæmmere (everolimus, sirolimus)*
 Phosphodiesterase-4-hæmmere (apremilast)
 Sphingosine-1-phosphat receptor modulator (fingolimod)

* TB screening anbefales dog ved kombination med anden immunsupprimerende medicin.

Box 2. Lande med estimeret TB incidens ≥ 100 per 100.000

(N/100.000)

Afghanistan (189)	Ghana (136)	Nauru (193)
Angola (325)	Guinea (175)	Nepal (229)
Bangladesh (221)	Guinea-Bissau (361)	Nigeria (219)
Bhutan (164)	Haiti (159)	Pakistan (264)
Bolivia (109)	India (210)	Papua New Guinea (424)
Botswana (235)	Indonesia (354)	Peru (130)
Burundi (100)	Kenya (251)	Philippines (650)
Cambodia (288)	Kiribati (424)	Sao Tome and Principe (114)
Cameroon (164)	Korea, People's Rep (North) (513)	Senegal (113)
Central African Republic (540)	Kyrgyzstan (130)	Sierra Leone (289)
Chad (144)	Lao (149)	Somalia (250)
Congo (370)	Lesotho (614)	South Africa (513)
Congo, Democratic Republic (318)	Liberia (308)	South Sudan (227)
Cote d'Ivoire (128)	Madagascar (233)	Tanzania (208)
Djibouti (204)	Malawi (132)	Thailand (143)
Equatorial Guinea (275)	Marshall Islands (483)	Timor-Leste (East Timor) (486)
Eswatini (Swaziland) (348)	Mongolia (428)	Tuvalu (296)
Ethiopia (119)	Mozambique (361)	Uganda (199)
Gabon (513)	Myanmar (Burma) (360)	Viet Nam (173)
Gambia (149)	Namibia (457)	Zambia (307)
		Zimbabwe (190)

WHO TB Global Report 2022

Jævnligt opdaterede TB-incidens rater, baseret på WHO tal kan findes på GOV.UK:

<https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-tb-by-country-rates-per-100000-people>

Indledning

Baggrund

Tuberkuloseinfektion defineres som en infektion med *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*, hvor der hverken er kliniske eller radiologiske tegn på aktiv sygdom. Ubehandlet vil 2-10% udvikle aktiv tuberkulose²⁻⁵. Risiko for udvikling af aktiv tuberkulose hos tuberkuloseinficerede personer er størst blandt nysmittede, børn og patienter med immundefekt herunder patienter, der er i behandling med biologiske lægemidler. Her ses en markant forøget risiko for såvel primær tuberkulose som for reaktivering af tuberkuloseinfektion og ofte ses svær og eventuelt dissemineret TB, hvorimod raske immunkompetente personer har en meget lille livstidsrisiko²⁻⁸. <http://periskope.org/tb-risk-predictor/> eller www.tstin3d.com/en/calc.html

Forebyggende behandling

Forebyggende antibiotisk behandling af raske personer med tuberkuloseinfektion giver markant relativ risiko reduktion, med 60-90%, for at udvikle aktiv tuberkulose^{9,10}. I modsætning til HIV positive, findes der ikke randomiserede studier over effekten af forebyggende behandling til andre immunsupprimerede patienter. Et engelsk populationsstudie indikerer dog at forebyggende tuberkulosebehandling til patienter med reumatologiske lidelser er yderst effektivt.¹¹

Biologiske lægemidler

Brug af immunmodulerende stoffer er hastigt stigende. Mange af de biologiske lægemidler hæmmer immunforsvaret i en sådan grad, at behovet for at forebygge infektionssygdomme er af tiltagende stor

betydning. Efter indførelsen af TNF- α hæmmer behandling, så man en dramatisk høj forekomst af tuberkulose med alvorligt forløb. I Danmark har vi, trods den lave tuberkuloseincidens, set alvorlige tilfælde af tuberkulose blandt patienter, som er startet TNF- α hæmmer behandling^{12,13}. Det er i Danmark¹⁴ og resten af verden obligatorisk at undersøge for tuberkulose og behandle patienter med tuberkuloseinfektion forebyggende, før start på behandling med TNF- α hæmmere¹⁵

Der er siden TNF- α hæmmere blev introduceret tilkommet mange nye biologiske lægemidler, indikationerne udvides og lægemidlerne bruges også i kombinationer på tværs af klasserne og i kombination med f.eks. prednisolon og methotrexat. Da der er en øget risiko for tuberkulosereaktivering ved behandling med mange af de nye biologiske lægemidler, er det blevet obligatorisk at screene for tuberkuloseinfektion og tilbyde forebyggende behandling hos de fleste patienter (Appendix A).

Risiko for tuberkulosereaktivering er ikke lige stor for alle de biologiske lægemidler. Der er dokumenteret en øget forekomst af tuberkulosereaktivering hos personer behandlet med TNF- α hæmmere¹⁶, hvorimod der ikke er påvist øget forekomst af tuberkulosereaktivering hos patienter i behandling med f.eks. CD-20 hæmmere¹⁷. Nyeste viden tyder på, at der måske også er en øget tuberkuloserisiko blandt onkologiske patienter i behandling med checkpoint hæmmere¹⁸⁻²⁰. For de fleste nyere immunsupprimerende lægemidler er evidensen dog oftest meget sparsom, da langt de fleste studier screener og behandler deltagerne for tuberkuloseinfektion før inklusion.

Anbefalingerne for tuberkulose screening for de typer af immunsupprimerende lægemidler, som pt. er registreret i Danmark (Appendix A), er baseret på den teoretiske reaktiveringsrisiko, samt den evidensbaserede påviste eller skønnede risiko for tuberkulosereaktivering.

Den teoretiske reaktiveringsrisiko er skønnet ud fra lægemidlernes kendte immunologiske virkningsmekanismer, og hvorvidt de er involveret i den immunologiske kontrol af tuberkuloseinfektion. Lægemidler, der specifikt påvirker de immunologiske mekanismer, der er involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion som TNF- α -, IL1-, IL6-, IL12-, IL17-, IL 23- og JAK-hæmmere, vurderes at have høj teoretisk risiko for reaktivering. Ligeledes skønnes lægemidler der uspecifikt påvirker de immunologiske mekanismer, som er involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion ved f.eks. generel påvirkning af T-celle eller makrofag funktion, som IL2-, dihydroorotatedehydrogenase-, CD52- og CD28 co-stimulationshæmmere, anti thymocyt globulin, antimetabolitter, calcineurin hæmmer og glucocorticoider, at have høj risiko for reaktivering. Derimod skønnes lægemidler, der ikke direkte påvirker de immunologiske mekanismer involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion, såsom adhæsionsmolekyler, B-lymfocyt stimulator antagonist, CD20, aminosalicylater, Interferon B, mTOR, phosphodiesterase hæmmer, Sphingosine-1-phosphate receptor modulator og methotrexat at have en lav teoretisk risiko for reaktivering. Den evidensbaserede reaktiveringsrisiko er baseret på tilgængelige evidens ved omfattende litteratur gennemgang.

I de følgende afsnit redegøres for hvem, der skal screenes og hvordan, samt hvornår, der er indikation for forebyggende behandling.

Risiko for tuberkulosereaktivering

Risiko for tuberkulosereaktivering afhænger af:

- a) Graden af medikamentelt induceret immundefekt og risiko for tuberkulosereaktivering (høj og lav).
- b) Sandsynligheden for at være smittet med *MTB*.

a) Graden af medikamentelt induceret immundefekt

Her tænkes på patienter, der skal i biologisk immunsupprimerende behandling (f.eks. for IBD og reumatoid arthritis, samt svær psoriasis, kandidater til organ eller stamcelletransplantation, samt visse patienter med cancersygdomme, der skal i langvarig onkologisk behandling).

I Appendix A angives lægemidlernes risiko for tuberkulosereaktivering.

NB. I flere tilfælde anvendes en kombination af flere stoffer med lav eller moderat risiko og dermed øges risikoen markant, hvorfor der ved behandling med en kombination af immunsupprimerende medicin altid skal overvejes screening og behandling af TB-infektion.

b) Sandsynlighed for at være smittet med MTB

I høj smitterisiko er f.eks. migranter fra tuberkulose-højendemiske lande/områder med en incidens >100/100.000/år (Box 2)

Personer fra Grønland, hjemløse og personer med stort alkoholforbrug har i Danmark en høj forekomst af tuberkulose, og flygtninge med ophold i fængsel, asylcenter eller flygtningelejre under flugten er i øget risiko. Endelig er der en øget risiko blandt personer, der har opholdt sig i længere tid i et højendemisk land (f.eks. boet eller arbejdet i lokalmiljøer med tæt kontakt til lokalbefolkning).

Screening for tuberkuloseinfektion

Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som øger risiko for tuberkulosereaktivering skal screenes for tuberkuloseinfektion (Appendix A).

Screening finder oftest sted på den afdeling, der behandler med immunsupprimerende lægemidler.

Diagnostiske tests

Quantiferon eller Mantoux-testen vil i hovedreglen være positive hos ellers raske personer med tuberkuloseinfektion, men falsk negative test kan ses på baggrund af immunsuppression, som ved svær akut sygdom eller under immunsupprimerende behandling, herunder højdosis prednisolon og biologiske lægemidler²¹⁻²³. Mantoux testen bruges ikke længere til screening af voksne, men har måske en rolle i tvivlsomme tilfælde²⁴. T-SPOT-TB bruges ikke i Danmark, men har i nogle studier en bedre sensitivitet end QFT testen.

QFT er et interferon-gamma (IFN- γ) frigørelsesassay (IGRA), hvor der måles et T-celle respons efter stimulation med specifikke tuberkuloseantigener. Blodprøven analyseres på SSI og enkelte lokale mikrobiologiske afdelinger og svaret kommer i MIBA.

Tolkningen er baseret på en automatisk udregning, hvor den positive kontrol (mitogen) skal være høj, den negative kontrol(nil) skal være lav og "TB Ag 1" og "TB Ag 2" måler responset på specifik MTB antigenstimulation.

I situationer, hvor der er usikkerhed om testresultaterne, kan testen gentages, men vigtigt er også at patientens anamnese nøje gennemgås mhp. afklaring af mulig TB eksposition. Data fra Danmark viser en overhyppighed af tuberkulose blandt reumatologiske patienter i biologisk behandling, også efter indførelse af screening for tuberkuloseinfektion. (I.S Johansen et al. Manuskript under udarbejdelse)

I anamnesen afklares følgende

- tidligere tuberkuloseinfektion eller aktiv TB, inkl. evt behandling
- tidligere nærkontakt til person med smitsom lungetuberkulose
- ophold i TB høj-risikoområder: lande med incidens på >100/100.000 (Box 2)
- længere ophold i fængsel/asylcentre/flygtningelejr
- tilhørende risikogruppe: f.eks hjemløse med eller uden alkoholoverforbrug

Derudover kan røntgen af thorax give radiologisk mistanke om tidligere tuberkulose (f.eks.forkalkning).

Risiko for falsk negativ og inkonklusiv QFT test er som nævnt mulig og hvis tuberkuloseeksposition ikke kan udelukkes, bør patienten håndteres, som en person med påvist tuberkuloseinfektion.

Indikation for re-screening

QFT test skal ikke gentages, hvis testen tidligere har været positiv.

QFT test skal ikke gentages rutinemæssigt hos patienter uden sikker eksposition da tuberkuloseincidensen i Danmark er meget lav.

QFT bør gentages ved re-eksposition efter initial screening, f.eks ved længere ophold i høj-endemiske områder efter konkret vurdering eller kontakt med tuberkulosestilfælde.

QFT bør gentages tidligst 8 uger efter sidste mulige smitte tidspunkt.

Hvordan udelukkes aktiv tuberkulose?

Inden forebyggende behandling af tuberkuloseinfektion, skal aktiv tuberkulose være udelukket. Lungetuberkulose er den hyppigste manifestation med 80% af tilfældene. Her ses klassisk feber, væggtab, hoste, hæmoptyse, bryst smerter, åndenød og nattesved. Tuberkulose kan manifestere sig i alle andre organer end lungerne, kaldet ekstra-pulmonal tuberkulose (EPTB): Disse former udgør de øvrige 20%. Glandel og pleural tuberkulose er de hyppigste former for EPTB, men EPTB kan også præsentere sig som recidiverende dyrkningsnegative abscesser, samt i nyrer-urinveje, mave-tarm-kanal, knogler, led, i hud og underhud, samt i centralnervesystemet, hvor tuberkuløs meningitis er en livstruende tilstand. Erythema nodosum kan være en tidlig manifestation af tuberkulose.

EPTB må mistænkes ved langvarig uforklaret sygdom

Det kan være svært med sikkerhed at udelukke, at en patient har aktiv tuberkulose, men det anbefales som minimum at udelukke aktiv tuberkulose ved:

Røntgen af thorax.

Grundig anamnese og objektiv undersøgelse (med særlig opmærksomhed på ekstrapulmonale symptomer)

Ved mistanke om aktiv tuberkulose må yderligere grundig undersøgelse iværksættes med f. eks. yderligere billeddiagnostik som ultralyd, CT, PET-CT eller MR, samt indsamling af relevant materiale (ekspektorat, biopsier, ventrikelskyl, urin, fæces, spinalvæske mm).

Mikrobiologisk udredning ved mistanke om aktiv tuberkulose

Udredning for aktiv tuberkulose inkluderer fremsendelse af relevant materiale til Statens Serum Instituts referencelaboratorium for mycobakterier. Det kan f.eks være:

Ekspektorat/trachealsekret/ventrikelskyl

Biopsi fra afficeret område f.eks. tarmslimhinde, pleura, lymfeknude, sår, tumorer mv.

Væv/væske som fæces, urin, spinalvæske, pus.

Alt materiale som skal undersøges for tuberkulose skal sendes til mikroskopi, PCR og dyrkning for tuberkulose på Statens Serum Institut (SSI), <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostikhaandbog/m/144>

Mikroskopi af biopsier for syrefaste stave og PCR kan om nødvendigt laves på parafinsnit, efter aftale, af patologer.

Særligt opmærksomhed på mulig tarmtuberkulose:

Tarmtuberkulose kan forveksles med inflammatorisk tarmsygdom (Mb. Crohn og Colitis Ulcerosa; Inflammatory Bowel Disease, IBD) med stenose, fistler og granulomatøse forandringer. IBD-patienter med en positiv QFT, eller anden begrundet mistanke til tuberkuloseinfektion, bør derfor altid udredes for tarmtuberkulose før start på forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion (biopsier og fæces til SSI).

Forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion

Følgende skal tilbydes forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

- med påvist tuberkuloseinfektion ved positiv QFT/Mantoux eller med radiologisk mistanke om tidligere tuberkulose (f.eks. forkalkning) og som ikke tidligere er behandlet eller, hvor der er mistanke om insufficient behandling

Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

- med inkonklusiv QFT
- med negativ QFT/Mantoux men med samtidig relevant TB eksposition såsom
 - tidligere aktiv tuberkulose, hvor der kunne være mistanke om insufficient behandling
 - nærkontakt til en patient med smitsom tuberkulose, som ikke tidligere er behandlet sufficient med antibiotika
 - kommer fra eller længerevarende ophold i tuberkulose højrisikoområder (incidens på >100/100.000) (Box 2)
 - længere ophold i fængsel/asyllcentre/flygtningelejr, eller andre risikofaktorer for tuberkuloseinfektion f.eks. hjemløse og/eller har et stort alkoholforbrug)
 - andre risikofaktorer for tuberkuloseinfektion f.eks personer som er hjemløse og/eller har et stort alkoholforbrug

Patienter med påvist tuberkuloseinfektion eller mistanke om tuberkuloseinfektion henvises til infektions- eller lungemedicinsk afdeling, med tuberkulosekompetence, med henblik på vurdering og start af forebyggende behandling.

Hvis ikke patienten ønsker forebyggende behandling, ikke skønnes at tåle behandlingen eller ikke skønnes at være kompliant, må man revurdere indikation for immunsupprimerende behandling og overveje om man i stedet kan behandle patienten med stoffer uden risiko for tuberkulosereaktivering. Ved tvingende behov for immunsuppression skal patienten monitoreres tæt, i samarbejde med lunge- eller infektionsmedicinsk afdeling med tuberkulosekompetence

Valg af forebyggende behandling

Følgende 3 regimer skønnes ligeværdige i forhold til reduktion af risiko for udvikling af tuberkulose.

- Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) x 1 daglig i 4 måneder.
- Isoniazid 5 mg/kg (max 300 mg)+pyridoxin 20 mg x 1 daglig i 6 måneder
- Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 daglig og rifampicin 600 mg x 1 daglig i 3 måneder.

To Rifapentin baserede behandlingsregimer er godkendte. Rifapentin er et tilladelsespræpat.

- Rifapentin 900 mg (> 50 kg) og Isoniazid 15 mg/kg (max 900 mg)+pyridoxin 60 mg ugentligt i 12 uger
- Rifapentin 600 mg x 1 dagligt og Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 dagligt i 4 uger.

Behandling af formodet multiresistent TB-infektion, er en specialist opgave og patienten skal henvises til infektions- eller lungemedicinsk afdelingen med kompetence indenfor håndtering af multiresistent tuberkulose.

Hvornår kan man starte immunsuppressiv behandling med biologiske lægemidler?

Den immunsupprimerende behandling startes normalt en måned efter påbegyndt forebyggende behandling³⁰

Patienter med akut behov for immunsuppression:

I særlige tilfælde, kan man ikke vente en måned med at starte den immunsupprimerende behandling. Det gælder f.eks. patienter med IBD, som kan have behov for akut TNF- α hæmmer behandling for at undgå kolektomi. Patienter i onkologisk behandling med checkpoint hæmmere, der får behov for immunsuppression på grund af pneumonitis eller gastritis. Patienter med akut leukæmi, kan ligeledes ikke vente en måned. I disse tilfælde må anamnese og tuberkuloserisikofaktorer vurderes, og patienten kan blive nødt til at starte i enten forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion eller fuld tuberkulosebehandling samtidig med den immunsuppressive behandling gives.

Konferer altid disse problemstillinger med infektions- eller lunge-mediciner.

Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling ²⁵⁻²⁹

Valg af behandlingsregime må afhænge af risiko for bivirkninger hos patienter med komorbiditet samt risiko for lægemiddelinteraktioner, især med rifampicin.

<http://www.interaktionsdatabasen.dk>

Behandlingen for tuberkuloseinfektion giver en risiko for hepatotoksisitet både for isoniazid og rifampicin, med størst risiko for isoniazid, hvor leverskade kan udvikle sig når som helst under behandlingen, og hvor stigende alder er en af de vigtige risikofaktorer. Rifapentin formodes at have en lignende profil til rifampicin ²⁵⁻²⁸.

Følgende grupper er i øget risiko for at udvikle behandlingsinduceret hepatotoksisitet:

- Alder > 35 år
- Alkohol overforbrug,
- Leversygdom (inkl. cirrose, hepatitis B og C)
- HIV
- Gravide og post-partum ≤ 3 måneder
- Samtidig indtag af anden medicin med potentiel risiko for hepatotoksisitet

Der foreligger ingen randomiserede studier der kan danne evidensbaseret grundlag for bedste praksis anbefalinger til klinisk eller blodprøve-monitorering under behandling for tuberkuloseinfektion.

Anbefalingerne nedenfor er baseret på litteratur gennemgang af den hepatotoksiske risiko ved behandling med isoniazid og rifampicin, samt internationale guidelines for monitorering.

Der anbefales følgende monitorering:

Baseline evaluering:

- Klinisk evaluering af risiko for bivirkninger og interaktioner
- Levertal (ALAT og bilirubin), samt screening for HIV, HBV og HCV, hvis ikke allerede foretaget

Kontrol

Månedlig kontrol enten telefonisk eller ved fremmøde under behandlingen:

- Evaluering af compliance, ændringer i medicinstatus og evt. tilstødende bivirkninger.
- Kontrol af levertal (ALAT og bilirubin)
 - hos patienter med abnorme levertal ved baseline
 - hos patienter med symptomer foreneligt med hepatotoksisitet
 - samt evt. regelmæssig blodprøvekontrol hos patienter i øget risiko for hepatotoksisitet

Vigtigt at patienterne informeres om straks at henvende sig ved tegn på bivirkninger.

Tabel 1. Bivirkninger

	Almindelige (1-10%)	Ikke almindelige < 1%
Isoniazid	Forhøjede levertal*, hepatotoksisitet** Perifer neuropati	Udslæt
Rifampicin	Rødfarvning af urin og tårer (ufarligt) Forhøjede levertal* Gastrointestinale gener Urtikaria Hudkløe og udslæt Mange interaktioner (tjek www.interaktionsdatabasen.dk)	Forhøjede levertal*, hepatotoksisitet**

* Behandling bør pauseres ved ALAT stigning > 5 x øvre normalværdi eller ved > 3 x øvre normalværdi, hvis patienten samtidigt har bivirkningssymptomer. Fortsat behandling kan overvejes, når ALAT er faldet til 2 x øvre normalværdi. Behandlingen medfører næsten altid nogen stigning i levertal, men dette skal ikke nødvendigvis medføre behandlingsstop, da en lille stigning er ufarlig.

**Klinisk mistanke om hepatotoksicitet; mavesmerter, kvalme, opkast, træt, feberfølelse, ikterus.

Tolkning af Quantiferontesten og fejlkilder ved positive, negative og inkonklusive svar

Positiv Quantiferon:

Hvis TB Ag 1 eller 2 er $>0,35$ IU/ml, er testen positiv. En positiv QFT tyder på at patienten er eller har været inficeret med *MTB*. Den skelner dog ikke mellem aktiv tuberkulose, tuberkuloseinfektion eller tidligere behandlet tuberkulose. Den positive prædiktive værdi af en positiv Quantiferon-test, for at udvikle aktiv tuberkulose indenfor 5 år i et tuberkulose lav-endemisk område efter nylig eksponering, uden forebyggende behandling, var i europæiske studier hhv. 2,4% og 1,2% og den negative prædiktive værdi var $> 99\%$ ^{2,5,6}

Falsk Positiv

Der er risiko for en falsk positiv QFT, hvis TB Ag værdierne ligger meget tæt på cut-off grænsen. Patienter, som er i høj risiko for tuberkulosereaktivering skal altid tilbydes forebyggende behandling ved positiv QFT, uanset om resultatet er i grå-zoneområdet,

Negativ Quantiferon

Tyder på at patienten ikke er eller har været inficeret med *MTB*.

Falsk negativ ses:

Hvis prøven er taget for tidligt efter eksposition inden cellulær immunitet er etableret, hvilket kan tage op til 8 uger efter eksposition.

Hvis patienten er immunsupprimeret pga. virusinfektion såsom HIV, mæslinger, EBV, influenza, skoldkopper eller efter vaccination med levende virusvacciner (f.eks. MFR) eller har medfødt eller erhvervet immundefekt.

Hvis patienten er i immunsupprimerende behandling med f.eks. TNF- α hæmmer eller højdosis prednisolon.

Ved høj eller lav alder og ved svær aktiv tuberkulose eller anden svær sygdom

Inkonklusiv

Kan skyldes enten forkert håndtering af prøven, eller at patienten har svært nedsat cellulær immunitet.

Bør gentages. Vedrørende falsk negativ og inkonklusive se bl.a. referencelisten ^{4,21,22,31}

Interessekonflikter

PR har modtaget tilskud til QFT test i forbindelse med forskning
SJF, JHL, AFH, SGJ, LK, LL, DP, FR, TR og MVR: ingen konflikter

Links

Undersøgelser for tuberkulose på SSI (diagnostisk håndbog)

<https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/144>

Beslutningsstøtte værktøj:

The Online TST/IGRA Interpreter, version 3.0 er et prediktionsværktøj, der udregner en patients risiko for at udvikle tuberkulose og risiko for hepatotoksicitet: www.tstin3d.com/en/calc.html

Beslutningsstøtte værktøj:

Periskope TB er et andet prædiktionsværktøj, der udregner en patients risiko for at udvikle TB med og uden forebyggende behandling: <http://periskope.org/tb-risk-predictor/>

National vejledning "Tuberkulosedagnostik og -behandling (2018)":

http://www.infmed.dk/guidelines#tb_guideline_2018.pdf

Sundhedsstyrelsen

[Vejledning om forebyggelse af tuberkulose 2015](#)

Uptodate.com

[Epidemiology of tuberculosis](#)

CDC vejledning for behandling af tuberkuloseinfektion/LTBI 2019:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041302>

ECDC guidance for tuberkuloseinfektion/LTBI

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf>

WHO latent tuberkuloseinfektion

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>

Referencer

1. Estmann, A. & Estmann, A. Retningslinje for infektionsscreening og profylakse ved inflammatorisk sygdom hos børn og unge i relation til immunsupprimerende behandling. 1–6.
2. Abubakar, I. *et al.* Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 1077–1087 (2018).
3. Winje, B. A. *et al.* Stratification by interferon- γ release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* **73**, 652–661 (2018).
4. Gupta, R. K. *et al.* Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat. Med.* (2020) doi:10.1038/s41591-020-1076-0.
5. Campbell, J. R., Winters, N. & Menzies, D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **368**, (2020).
6. Hu, Z., Lu, S. H., Lowrie, D. B. & Fan, X. Y. The predictive values of the tuberculin skin test and interferon- γ release assays for active tuberculosis development. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 19–20 (2019).
7. Goletti, D. *et al.* Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* vol. 16 501–512 at <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1483238> (2018).
8. Fox, G. J., Barry, S. E., Britton, W. J. & Marks, G. B. Contact investigation for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* vol. 41 140–156 at <https://doi.org/10.1183/09031936.00070812> (2013).
9. Comstock, G. W. Prevention of Tuberculosis Among Tuberculin Reactors: Maximizing Benefits, Minimizing Risks. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **256**, 2729–2730 (1986).
10. Getahun, H. *et al.* Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection : WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. 1563–1576 doi:10.1183/13993003.01245-2015.
11. Rutherford, A. I., Patarata, E., Subesinghe, S., Hyrich, K. L. & Galloway, J. B. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. (United Kingdom)* **57**, 997–1001 (2018).
12. Dahl, M. & Ravn, P. [Development of tuberculosis after treatment with the TNF-alpha inhibitor infliximab]. *Ugeskr. Laeger* **167**, 527–8 (2005).
13. Christensen, A. S. H. & Johansen, I. S. A case of preventable pulmonary tuberculosis in a greenlandic, heavily immune suppressed patient. *Respir. Med. Case Reports* **5**, 62–64 (2012).
14. Nordgaard-Lassen, I. *et al.* Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan. Med. J.* **59**, 1–12 (2012).
15. Hasan, T., Au, E., Chen, S., Tong, A. & Wong, G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* **8**, e022445 (2018).
16. SOLOVIC, I. *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.* **36**, 1185–1206 (2010).
17. Mikulska, M. *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin. Microbiol. Infect.* **24**, S71–S82 (2018).
18. Lu, M. *et al.* Recommendation for the diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor related infections. *Thorac. Cancer* **11**, 805–809 (2020).
19. Abers, M. S. & Lionakis, M. S. Infectious Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **34**, 235–243 (2020).
20. Stroh, G. R., Peikert, T. & Escalante, P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol. Immunother.* (2021) doi:10.1007/s00262-021-02905-8.
21. B elard, E. *et al.* Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 2340–2349 (2011).
22. Sester, M., Van Leth, F., Girardi, E. & Lange, C. Head-to-head analysis of M. Tuberculosis interferon- γ release assays (IGRAs) and skin-testing in immunocompromised patients: Interim analysis of a European multicenter TBNET study. *Am. J. Transplant.* **11**, 115 (2011).
23. Park, C. H., Park, J. H. & Jung, Y. S. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of

- Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* **12**, (2022).
24. Park, C. H., Park, J. H. & Jung, Y. S. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine* vol. 12 at <https://doi.org/10.3390/jpm12030507> (2022).
 25. Sterling, T. R. *et al.* Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC, 2020. *MMWR Recomm. Reports* **69**, 1–11 (2020).
 26. Sotgiu, G. *et al.* Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review versus expert opinion. *Eur. Respir. J.* **45**, 1170–1173 (2015).
 27. European Centre for Disease Prevention and Control. *Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management.* (2018).
 28. Organizat, W. H. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection* (2021). doi:10.30978/tb2021-2-86.
 29. Migliori, G. B. *et al.* Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **26**, 190–205 (2022).
 30. Holroyd, C. R. *et al.* The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. **58**, e3–e42 (2019).
 31. Lee, E. H. *et al.* Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci. Rep.* **7**, 1–8 (2017).

Appendix A: Immunsupprimerende lægemidlers reaktiveringsrisiko og anbefaling for TB-infektionsscreening

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk [§] Reaktiveringsrisiko ¹⁻⁹	Evidensbaseret ^{§§} Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
bDMARD og JAK-hæmmere							
Adhæsionsmolekyle hæmmer	Natalizumab	Lav	Nej, ringe evidens ^{8,10,11}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Vedolizumab	Lav	Nej, ringe evidens ^{8,12-16}	Ja	Ikke nævnt	Overvej screening	Ja
Anti-thymocytglobulin antistof	Anti-thymocytglobulin	Høj	Ja, ringe evidens ^{17,18}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
B-lymfocyt stimulator (BlyS) antistof	Belimumab	Lav	Nej, ringe evidens ¹⁹	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Nej
CD20 antistof	Ocrelizumab	Lav	Ja, ringe evidens ²⁰	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Ofatumumab	Lav	Ja, ringe evidens ²⁰	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Rituximab	Lav	Ja, begrænset evidens ²⁰	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
CD28 Kostimulationshæmmer	Abatacept	Høj	Ja, begrænset evidens ²³	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
	Belatacept	Høj	Ja, ringe evidens ^{21,22}	TB nævnt som bivirkning (hyppighed 0.1-1%)	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk [§] Reaktiveringsrisiko ¹⁻⁹	Evidensbaseret ^{§§} Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
CD52 antistof	Alemtuzumab	Høj	Ja, ringe evidens ²⁴	Ikke nævnt	Ja	Ja	Ja
IL-1 hæmmer	Anakinra	Høj	Ja, begrænset evidens ²⁵⁻³³	Ja	Ja	Overvej screening	Ja
IL-12 hæmmer	Ustekinumab	Høj	Ja, begrænset evidens ³⁴⁻³⁸	Ja	Ja	Ja	Ja
IL-17 A hæmmer	Brodalumab	Høj	Ja, ringe evidens ³⁹⁻⁴¹	Ikke nævnt	Ja	Ja	Ja
	Ixekizumab	Høj	Ja, begrænset evidens ^{39,42-46}	Overvej screening	Ja	Ja	Ja
	Secukinumab	Høj	Ja, begrænset evidens ^{39,47-52}	Ja	Ja	Ja	Ja
IL-2 hæmmer	Basiliximab	Høj	Ja, ringe evidens ^{18,53,54}	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
IL-23 hæmmer	Guselkumab	Høj	Ja, begrænset evidens ^{55,56}	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
	Risankizumab	Høj	Ja, ringe evidens ⁵⁷	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
	Tildrakizumab	Høj	Ja, begrænset evidens ⁵⁸	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
IL-6 hæmmer	Tocilizumab	Høj	Ja, begrænset evidens ^{6,59-63}	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
Interferon beta 1b	Interferon-beta 1b	Lav	Ja, ringe evidens ⁶⁴	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
JAK hæmmer	Baricitinib	Høj	Ja, begrænset evidens ^{4,65,66}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Filgotinib	Høj	Ja, begrænset evidens ^{4,65,66}	Ja	Ikke nævnt	Findes ikke i databasen	Ja
	Tofacitinib	Høj	Ja, begrænset evidens ^{4,65-67}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Upadacitinib	Høj	Ja, begrænset evidens ^{4,65,66}	Ja	Ikke nævnt	Ja	Ja
Komplement-aktiverings hæmmer	Eculizumab	Lav	Nej, god evidens ⁶	Ikke nævnt	Nej	Ikke nævnt	Nej

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk [§] Reaktiveringsrisiko ¹⁻⁹	Evidensbaseret ^{§§} Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
	Ravulizumab	Lav	Nej, god evidens ^{6,68}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
mTOR hæmmer	Everolimus	Lav	Ja, begrænset evidens ^{4,69,70}	Ikke nævnt	Ja	Ikke nævnt	Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Sirolimus	Lav	Ja, begrænset evidens ^{4,69,70}	Ikke nævnt	Ja	Ikke nævnt	Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin
Phosphodiesterase 4 hæmmer	Apremilast	Lav	Nej, god evidens ⁷¹⁻⁷³	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Nej
Sphingosine-1-phosphate receptor modulator	Fingolimod	Lav	Nej, god evidens ⁷⁴	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
TNF-alfa hæmmer	Adalimumab	Høj	Ja, god evidens ^{7,66,75-79}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Certolizumab	Høj	Ja, god evidens ^{7,66,75-79}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Etanercept	Høj	Ja, god evidens ^{7,66,75-79}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Golimumab	Høj	Ja, god evidens ^{7,66,75-79}	Ja	Ja	Ja	Ja
	Infliximab	Høj	Ja, god evidens ^{7,66,75-79}	Ja	Ja	Ja	Ja
csDMARD og glucocorticoider							
Aminosalicylat	Mesalazin	Lav	Nej, ringe evidens ^{80,81}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Sulfasalazin	Lav	Nej, ringe evidens ^{80,81}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
Antimetabolit	Azathioprin	Høj	Ja, begrænset evidens ^{69,82}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Mycophenolat	Høj	Ja, ringe evidens ^{69,82}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk [§] Reaktiveringsrisiko ¹⁻⁹	Evidensbaseret ^{§§} Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
Dehydroorotat-dehydrogenase hæmmer	Leflunomid	Høj	Ja, ringe evidens ⁸³	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
	Teriflunomide	Høj	Ja, ringe evidens ⁸⁴	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
Calcineurin hæmmer	Ciclosporin	Høj	Nej, ringe evidens ^{85 21,22}	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Tacrolimus	Høj	Ja, ringe evidens ⁸⁶	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
Folsyre antagonist	Methotrexat	Lav	Nej, god evidens ^{87,88}	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Nej
Glucocorticoider	Prednisolon	Høj	Ja, ringe evidens ^{66,89-101}	Ved langvarig behandling	Ikke med i artikelserien	Ved langvarig behandling	Overvejes, ved prednisolon ekvivalente doser på ≥15 mg i mindst 4 uger, særligt ved kombination med anden immunsupprimerende medicin.

Forklaring til skema:

csDMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs)

bDMARD (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs og JAK hæmmere)

* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts

** US Food and Drug Administration: Produkt resume: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

[§]Den teoretisk reaktiveringsrisiko er skønnet ud fra lægemidlernes kendte immunologiske virkningsmekanismer og hvorvidt de er involveret i den immunologiske kontrol af TB infektion: ¹⁻⁹

Høj teoretisk risiko for reaktivering:

- Lægemidler der specifikt påvirker de immunologiske mekanismer der er involveret i kontrol af TB-infektion: TNF-alfa-, IL1-, IL6-, IL12-, IL17-, IL23- og JAK-hæmmere.
- Lægemidler der uspecifikt påvirker de immunologiske mekanismer der er involveret i kontrol af TB infektion ved f.eks. generel påvirkning af T-celle eller makrofag funktion: IL2-, dihydroorotatedehydrogenase-, CD52- og CD28 co-stimulationshæmmere, anti-thymocyt globulin, antimetabolitter, calcineurin hæmmer og glucocorticoider.

Lav teoretisk risiko for reaktivering:

- Lægemidler der ikke direkte påvirker de immunologiske mekanismer involveret i kontrol af TB-infektion: Adhæsionsmolekyler, B-lymfocyt stimulator antistof, CD20, aminosalicylater, Interferon B, mTOR, phosphodiesterase hæmmer, Sphingosine-1-phosphate receptor modulator, methotrexat

§§ Den evidensbaserede reaktiveringsrisiko er baseret på tilgængelige evidens ved litteratur gennemgang i pubmed:

"God evidens": Der foreligger kliniske trials uden forudgående TB-infektionsscreening og behandling.

"Begrænset evidens": Der foreligger kliniske trials, men TB-infektionsscreening og behandling er del af protokollen.

"Ringe evidens": Der er ingen randomiserede kliniske trials.

Referencer til Appendix A

1. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader S. Cytokines and Chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol Spectr.* 2016;Oct 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0018-2016
2. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S2-S9. doi:10.1016/J.CMI.2018.01.029
3. Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, Garrido-Castro AC, Ruiz-Camps I. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S41-S52. doi:10.1016/J.CMI.2017.12.027
4. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S53-S70. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.009
5. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S71-S82. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.003
6. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S21-S40. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.002
7. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S10-S20. doi:10.1016/J.CMI.2017.12.025
8. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S95-S107. doi:10.1016/J.CMI.2018.01.030
9. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24:S83-S94. doi:10.1016/J.CMI.2018.03.022
10. O'Connor PW, Kremenchutzky M. Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. *Can J Neurol Sci.* 2021;42:372-380. doi:10.1017/cjn.2015.296
11. Mulero P, Caminero AB, Neri Crespo MJ, Fernández-Herranz R, Téllez Lara N. Latent tuberculosis seems not to reactivate in multiple sclerosis patients on natalizumab. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1-2):103-105. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2011.12.009
12. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(11):2431-2441. doi:10.1093/IBD/IZY153

13. Loftus E v., Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/APT.16060
14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMOA1215734
15. Sands BE, Sandborn WJ, van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):97-106. doi:10.1097/MIB.0000000000000979
16. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/GUTJNL-2015-311079
17. Gupta KL, Pattanashetti N, Ramachandran R, Nada R, Aggarwal R, Sharma A. Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):78-82. doi:10.6002/ECT.MESOT2018.O14
18. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Athmakuri SM, Reddy VS, Sahariah S. Anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction in renal transplant recipients: Long-term outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(1):9-15. doi:10.4103/1319-2442.124459
19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016-1027. doi:10.1002/ART.40049
20. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Concise report Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. doi:10.1093/rheumatology/key023
21. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). *American Journal of Transplantation.* 2010;10:547-557. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x
22. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *American Journal of Transplantation.* 2010;10:535-546. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x
23. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. Published online 2017. doi:10.1155/2017/8909834
24. Wray S, Havrdova E, Snydman DR, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler.* 2019;25(12):1605-1617. doi:10.1177/1352458518796675
25. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):614-624. doi:10.1002/ART.10141
26. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-Term Safety and Maintenance of Clinical Improvement Following Treatment With Anakinra (Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist) in Patients With Rheumatoid Arthritis Extension Phase of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2838-2846. doi:10.1002/art.10578
27. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra), in Patients With Rheumatoid Arthritis A Large, International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):927-934. doi:10.1002/art.10870

28. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068. doi:10.1136/ARD.2003.016014
29. Schiff MH, Divittorio G, Tesser J, et al. The Safety of Anakinra in High-Risk Patients With Active Rheumatoid Arthritis Six-Month Observations of Patients With Comorbid Conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752-1760. doi:10.1002/art.20277
30. Fleischmann R, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006. doi:10.1136/ARD.2005.048371
31. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. doi:10.1093/rheumatology/ken223
32. Campion G v., Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*. 1996;39(7):1092-1101. doi:10.1002/ART.1780390704
33. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores - PubMed. Accessed August 24, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817552/>
34. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol*. 2006;18(6):347-361. doi:10.1016/J.SMIM.2006.07.010
35. Cho SI, Kang S, Kim YE, Lee JY, Jo SJ. Ustekinumab does not increase tuberculosis risk: Results from a national database in South Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1243-1245. doi:10.1016/J.JAAD.2019.12.033
36. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Maintenance of Efficacy and Safety of Ustekinumab Through One Year in a Phase II Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(5):761-768. doi:10.1002/ART.41179
37. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-1339. doi:10.1016/S0140-6736(18)32167-6
38. Hsiao CY, Chiu HY, Wang TS, Tsai TF. Serial QuantiFERON-TB Gold testing in patients with psoriasis treated with ustekinumab. Published online 2017. doi:10.1371/journal.pone.0184178
39. Shu D, Zhang Z, Zhou EY, Ma X, Zhao Y. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6). doi:10.1111/DTH.14512
40. Kelsey A, Chirch L, Payette M. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? - PubMed. *Dermatol Online J*. Published September 2018. Accessed August 24, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677828/>
41. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H. Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. Published online 2020. doi:10.1111/1346-8138.15343
42. Leonardi Kristian Reich Peter Foley Hideshi Torii Sascha Gerdes Lyn Guenther Melinda Gooderham Laura Ferris Christopher E M Griffiths Hany ElMaraghy Heidi Crane Himanshu Patel Russel Burge Gaia Gallo David Shrom Ann Leung Chen-Yen Lin Kim Papp CK. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in

- Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 10. doi:10.6084/m9.figshare
43. Mrowietz U, Riedl E, Winkler S, et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: A report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis. Published online 2020. doi:10.1111/jdv.16544
 44. Armstrong Carle Paul Luis Puig Wolf Henning Boehncke Michael Freeman Hideshi Torii Kim Papp Christopher M Griffiths Andrew Blauvelt Kristian Reich Melinda Gooderham Tadashi Terui Lisa Renda Noah Agada Wen Xu Gaia Gallo Mark G Lebwohl AE. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;10. doi:10.6084/m9.figshare.10067021
 45. Langley RG, Kimball AB, Nak H, et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):333-339. doi:10.1111/JDV.15242
 46. Research letter Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. Published online 2019. doi:10.1111/bjd.17604
 47. Ribero S, Licciardello M, Quaglino P, Dapavo P. Case Series Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Plaque Psoriasis and Latent Tuberculosis. *Case Rep Dermatol*. 2019;11:23-28. doi:10.1159/000501989
 48. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ. Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1449-1456. doi:10.1111/JDV.16254
 49. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017;6:152. doi:10.1038/cti.2017.34
 50. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. doi:10.1186/s13075-019-1882-2
 51. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1413-1420. doi:10.1080/14740338.2016.1221923
 52. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83-98.e4. doi:10.1016/J.JAAD.2016.03.024
 53. Gupta KL, Pattanashetti N, Ramachandran R, Nada R, Aggarwal R, Sharma A. Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):78-82. doi:10.6002/ECT.MESOT2018.O14
 54. Rodrigo C, Sheriff R, Rajapakse S, Lanerolle RD, Sheriff R. A two-year retrospective analysis of renal transplant patients in Sri Lanka. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):174-178. doi:10.1016/s2212-0017(11)60042-7
 55. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, et al. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and anti-tuberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1744-1749. doi:10.1111/JDV.16460

56. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8
57. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):395-402. doi:10.1080/14740338.2020.1736034
58. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):615-622. doi:10.1111/BJD.16724
59. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Published online 2008. doi:10.1136/ard.2008.092866
60. Nisar MK, Rafiq A, Östör AJK. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. *Clin Rheumatol*. 2015;34(12):2141-2145. doi:10.1007/S10067-015-3099-3
61. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context*. 2020;9. doi:10.7573/DIC.212598
62. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91(SUPPL. 91):56-64. doi:10.3899/JRHEUM.140103
63. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/FMED.2021.706482
64. Sirbu CA, Dantes E, Plesa CF, Axelerad AD, Ghinescu MC. Active Pulmonary Tuberculosis Triggered by Interferon Beta-1b Therapy of Multiple Sclerosis: Four Case Reports and a Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4). doi:10.3390/MEDICINA56040202
65. Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L, Petrone L, Goletti D. Expert Opinion on Drug Safety ISSN: (Print) (Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. Published online 2020. doi:10.1080/14740338.2020.1774550
66. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. 2021;7:1235. doi:10.1136/rmdopen-2020-001235
67. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of Tuberculosis Reactivation With Tofacitinib (CP-690550). *JID*. 2012;205:1705-1708. doi:10.1093/infdis/jis269
68. Syed YY, Antonelli A. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs*. 2021;81:587-594. doi:10.1007/s40265-021-01481-6
69. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. *Transplant Infectious Disease*. 2016;18(4):512-519. doi:10.1111/TID.12555
70. Garcia CA, Wu S. Attributable Risk of Infection to mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in the Treatment of Cancer. *Cancer Invest*. 2016;34(10):521-530. doi:10.1080/07357907.2016.1242009
71. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310-317.e1. doi:10.1016/J.JAAD.2017.01.052

72. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020;12:153-161. doi:10.2147/CLEP.S239511
73. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: An update. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):171-181. doi:10.20452/PAMW.15438
74. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8). doi:10.1093/OFID/OFY174
75. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522-528. doi:10.1136/ARD.2009.118935
76. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Expert Review of Anti-infective Therapy Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. Published online 2018. doi:10.1080/14787210.2018.1483238
77. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-1104. doi:10.1056/NEJMOA011110
78. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):295-299. doi:10.1086/421494
79. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1766-1772. doi:10.1002/ART.21043
80. Hong SN, Kim HJ, Kim KH, Han SJ, Ahn IM, Ahn HS. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):253-263. doi:10.1111/APT.13851
81. Chan MJ, Wen YH, Huang YB, et al. Risk of tuberculosis comparison in new users of antitumor necrosis factor- α and with existing disease-modifying antirheumatic drug therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(2):256-264. doi:10.1111/JCPT.12644
82. Choi SJ, Kim MS, Kim ES, et al. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Medicine*. 2020;99(44):e22897. doi:10.1097/MD.00000000000022897
83. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015;70:677-682. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206470
84. Miller AE. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(1):9-29. doi:10.2217/NMT-2016-0029
85. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(2):189-194. Accessed October 11, 2022. <https://europepmc.org/article/med/15776776>
86. Ha YE, Joo EJ, Park SY, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):626-634. doi:10.1111/J.1399-3062.2012.00721.X
87. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547-554. doi:10.3109/07853890.2014.941919

88. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey J. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018;8(1):15. doi:10.3390/JCM8010015
89. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-176. doi:10.1016/J.RDC.2015.08.004
90. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26. doi:10.1002/ART.21705
91. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):300-304. doi:10.1002/ART.24476
92. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2). doi:10.1164/AJRCCM.161.SUPPLEMENT_3.ATS600
93. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers (CDC, USA) . <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/pdf/LTBbooklet508.pdf>.
94. National Position Statement for the management of latent tuberculosis (The Dept. of Health, Australia) . <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-d> .
95. Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapa P, Oonsombatti P. Reversion and reversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone. *Dis Chest*. 1960;38(1):51-55. doi:10.1378/CHEST.38.1.51
96. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med*. 1976;84(3):261-265. doi:10.7326/0003-4819-84-3-261
97. B elard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2340-2349. doi:10.1002/IBD.21605
98. The Online TST/IGRA Interpreter, Version 3.0 . <http://tstin3d.com/> .
99. The programmatic management of latent tuberculosis in the European Union, 2018. . <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-european-union> .
100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. . <https://appswho.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf> .
101. Kiazyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(3). doi:10.14745/ccdr.v43i34a01