



# Tuberkulose infektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling

## Rekommandationer for udredning og behandling

Udgivet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Lungemedicinsk Selskab.  
Version 2.0, 16.3.26

### Indholdsfortegnelse

Afgrænsning.....	2
Definitioner.....	2
Forkortelser.....	2
Resume af ændringer.....	2
Quickguide: Screening for og behandling af TB infektion hos patienter i immunsupprimerende behandling.....	3
Skema 1: Hjælpeværktøj til screening for TB infektion.....	4
Boks 1: Estimerede TB incidens rater 2024.....	4
Boks 2. Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB infektionsscreening.....	5
Anbefalinger.....	6
Baggrund.....	7
Screening for TB infektion.....	9
Beslutning om forebyggende behandling for TB infektion.....	11
Valg af forebyggende behandling.....	14
Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling.....	15
Hvornår kan den immunsupprimerende behandling starte?.....	17
Tolkning af Quantiferontesten og potentielle fejlkilder.....	18
Om denne guideline.....	20
Links.....	22
Referencer.....	23
Appendix.....	27

## Afgrænsning

Denne vejledning omhandler vurdering og behandling af tuberkulose infektion hos voksne, som skal behandles med immunsupprimerende medicin i form af f.eks TNF- $\alpha$  hæmmere eller andre immunsupprimerende biologiske lægemidler, hvor der er øget risiko for tuberkulose reaktivering.

Vejledning er tiltænkt læger, som behandler patienter med immunsupprimerende lægemidler, samt læger, der behandler personer med tuberkulose infektion.

### Vejledningen dækker ikke:

Børn, personer med medfødt immundefekt, HIV positive, patienter i dialyse, patienter med dysreguleret diabetes, silikose, erhvervede immundefekter eller patienter i konventionel kortvarig kemoterapi. Hvis der hos disse patienter findes mistanke om tuberkulose (TB) sygdom, TB infektion, eller en positiv Quantiferon test bør de henvises til vurdering.

Denne guideline omhandler heller ikke klassisk smitteopsporing blandt tuberkuloseeksponerede, befolkningsscreening eller udredning på mistanke om tuberkulose sygdom.

## Definitioner

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

**Tuberkulose sygdom:** Defineres som sygdom forårsaget af MTB. Tidligere brugtes terminologien aktiv TB.

## Forkortelser

EPTB: Ekstrapulmonal TB

HIV: Human Immundeficiency Virus

HBV: Hepatitis B infektion

HCV: Hepatitis C infektion

IBD: Inflammatory Bowel Disease

IGRA Interferon Gamma Release Assay, f.eks Quantiferon testen

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

QFT: Quantiferon test

SSI: Statens Serum Institut

TB: Tuberkulose

TNF- $\alpha$ : Tumor Nekrosis Faktor-alfa

## Resume af ændringer

Det anbefales at rutinemæssig røntgen af thorax fjernes som screeningsredskab for TB infektion. Der anbefales systematisk screening for risikofaktorer for TB eksponering og hvis der er TB risikoanamnese, skal patienten henvises til vurdering og evt. forebyggende behandling uafhængigt af QFT svar. [Ændringslog](#) angivet til sidst i guidelinen.

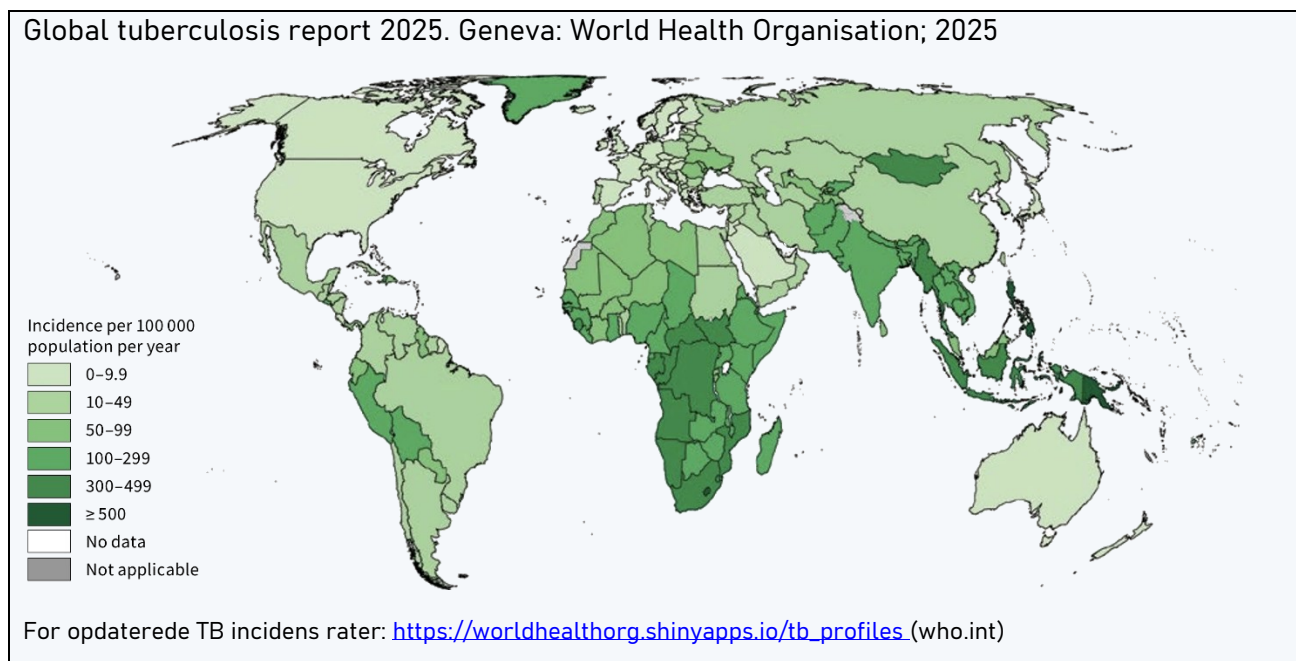
# Quickguide: Screening for og behandling af TB infektion hos patienter i immunsupprimerende behandling

<b>Screening</b>
<b>Hvem skal screenes for TB infektion?</b> Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, eller kombination af immunsupprimerende lægemidler, som øger risikoen for TB reaktivering ( <a href="#">boks 2</a> )
<b>Screeningsmetode</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• QFT</li><li>• Anamnese med afklaring af risikofaktorer for TB eksponering (<a href="#">anvend skema 1</a>):<ul style="list-style-type: none"><li>○ tidligere TB infektion eller TB sygdom, inkl. oplysninger om tidligere behandling</li><li>○ tidligere nærkontakt til person med smitsom lungetuberkulose</li><li>○ kommer fra, eller har haft længere ophold i (<math>\geq 3</math> måneder) i TB høj-risikoområder: lande med incidens af TB sygdom på <math>&gt;100/100.000</math> (<a href="#">boks 1</a>)</li><li>○ længere ophold i miljøer med øget forekomst af TB sygdom f.eks. asylcentre, flygtningelejre, udenlandske fængsler, herberger mm.</li></ul></li></ul> <p>Henvis til lunge-/infektionsmedicinsk vurdering hvis QFT testen er positiv, inkonklusiv eller ved en eller flere risikofaktorer for TB eksponering, uanset QFT svar.</p>
<b>Lunge-/Infektionsmedicinske vurdering</b>
<b>Følgende skal tilbydes forbyggende behandling</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Personer med påvist TB infektion ved positiv QFT Medmindre der er tidligere sufficient behandlet TB infektion eller TB sygdom</li></ul>
<b>Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Personer med inkonklusiv QFT eller negativ QFT, med mindst én af ovennævnte risikofaktorer for TB eksponering Medmindre der er tidligere sufficient behandlet TB infektion eller TB sygdom.</li></ul>
<b>Før forebyggende behandling</b> <p>Udeluk TB sygdom med anamnese, objektiv undersøgelse og røntgen thorax. Hvis TB sygdom ikke kan udelukkes, suppleres der med nødvendig radiologi og mikrobiologi. Hos patienter med "granulomatøs" sygdom f.eks. Mb. Crohn, colitis ulcerosa, eller sarkoidose, og positiv QFT eller risiko for TB eksponering, bør der foreligge relevante biopsier til TB diagnostik</p>
<b>Valg af forebyggende behandling</b> <p>Følgende 3 behandlinger skønnes ligeværdige i forhold til reduktion af risiko for udvikling af TB:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 daglig i 6 mdr.</li><li>• Isoniazid 300 mg+pyridoxin 20 mg x 1 daglig og rifampicin 600 mg x 1 daglig i 3 mdr.</li><li>• Rifampicin 600 mg x 1 daglig i 4 mdr.</li></ul> <p>To behandlinger med rifapentin og isoniazid + pyridoxin på hhv. 12 og 4 uger kan også bruges.</p>
<b>Monitorering i forbindelse med forebyggende behandling</b> <p>Baseline evaluering:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinisk evaluering af risiko for bivirkninger og interaktioner</li><li>• Levertal (ALAT og bilirubin) og screening for HIV, HBV og HCV, hvis ikke det allerede foreligger</li></ul>

# Skema 1: Hjælpeværktøj til screening for TB infektion

Hvem skal screenes for TB infektion?		
Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, eller kombination af immunsupprimerende lægemidler, som øger risikoen for tuberkulose reaktivering.		
Screeningsmetode		
Quantiferon test (QFT) og afklaring af risikofaktorer for TB eksponering		
Spørgsmål*	Ja	Nej
Har pt. en positiv eller inkonklusiv QFT test?		
Har pt. tidligere været i behandling for TB? (TB infektion eller sygdom)?		
Har pt. nogensinde været i tæt kontakt med en person, som havde TB sygdom?		
Har pt. nogensinde boet, arbejdet eller rejst ( $\geq 3$ måneder) i et land/område med høj forekomst af tuberkulose ( $>100/100.000$ )? (Boks 1)		
Har pt. haft længere ophold i miljøer med øget forekomst af TB sygdom, f.eks. asylcentre, flygtningelejre, udenlandske fængsler, herberger mm.		
* Hvis der svares ja til minimum ét spørgsmål, henvises pt. til udredning og vurdering af evt. TB infektion.		

## Boks 1: Estimerede TB incidens rater 2024



## Boks 2. Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB infektionsscreening<sup>\*/\*\*</sup>

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

Adhæsionsmolekyle hæmmere (vedolizumab, men ikke natalixumab)

Anti-CD-28 (abatcept, belatacept)

Anti-CD-52 (alemtuzumab)

Anti-metabolit (cladribine)

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<sup>\*\*\*</sup>:

Glucocorticoid, ved prednisolon ekvivalent dosis på  $\geq 15$  mg i mindst 4 uger

### Der anbefales ikke screening for TB infektion forud for behandling med følgende lægemidler<sup>\*\*\*</sup>:

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)

\* Listen her er ikke nødvendigvis udtømmende og der kommer hele tiden nye lægemidler.

\*\* Hvis det er sandsynligt at patienten i en nærmere fremtid får behov for intensivning af den immunsupprimerende behandling, forstås tidlig TB screening.

\*\*\* TB screening anbefales dog når der anvendes en kombination af flere immunsupprimerende lægemidler.

# Anbefalinger

## Anbefaling 1

Patienter, som skal i immunsupprimerende behandling med lægemidler, eller kombination af lægemidler, som øger risiko for TB reaktivering, skal screenes for TB infektion.

[Boks 2](#) og [appendix](#)

## Anbefaling 2

Til screening for TB infektion benyttes Quantiferon testen og afklaring af risikofaktorer for TB eksponering.

[Screening for TB infektion](#) og [skema 1](#)

## Anbefaling 3

Patienter, som skal i immunsupprimerende behandling med lægemidler, som øger risikoen for TB reaktivering og som får påvist TB infektion ved positiv QFT eller hvor TB infektion, pga. en eller flere risikofaktorer for TB eksposition, ikke kan udelukkes, skal henvises til vurdering og forebyggende behandling i infektions- eller lungemedicinsk afdeling.

[Beslutning om forebyggende behandling for TB infektion](#)

## Anbefaling 4

Forud for TB forebyggende behandling afklares det om patienten skal udredes for TB sygdom.

[Udeluk TB sygdom](#)

## Anbefaling 5

Den forebyggende TB behandling vælges i samråd med patienten, under hensyntagen til evt. interaktioner og risiko for bivirkninger.

[Valg af forebyggende TB behandling](#)

## Anbefaling 6

Der tages baseline ALAT og bilirubin, samt en klinisk evaluering af risikoen for bivirkninger, i forbindelse med opstart af den forebyggende behandling. Ud fra dette, samt patientens risiko for at udvikle behandlingsinduceret hepatotoksitet, lægges der en plan for monitorering under behandlingen, sammen med patienten.

[Monitorering, bivirkninger og interaktioner](#)

## Anbefaling 7

Den immunsupprimerende behandling kan starte 1 måned efter påbegyndt forebyggende TB behandling, af hensyn til at kunne skelne evt. bivirkninger af de respektive behandlinger. Ved akut behov for immunsupprimerende behandling er der dog ingen hindring i at starte samtidig.

[Hvornår kan den immunsupprimerende behandling starte?](#)

# Baggrund

## Risiko for TB reaktivering

TB infektion defineres som en infektion med *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), hvor der hverken er kliniske eller radiologiske tegn på aktiv sygdom. Ubehandlet vil 2-10% udvikle TB sygdom.<sup>1-4</sup>

Risiko for udvikling af TB sygdom hos TB-inficerede 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 TB som for reaktivering af TB infektion og ofte ses svær og eventuelt dissemineret TB, hvorimod raske immunkompetente personer har en meget lille livstidsrisiko.<sup>1-6</sup>

Forebyggende antibiotisk behandling af raske personer med TB infektion giver markant relativ risiko reduktion, med 60-90%, for at udvikle TB sygdom.<sup>7,8</sup> I modsætning til personer som er HIV inficerede findes der ikke randomiserede studier over effekten af forebyggende behandling til andre immunsupprimerede patienter. Et engelsk populationsstudie indikerer dog at forebyggende tuberkulose behandling til patienter med reumatologiske lidelser er yderst effektivt.<sup>9</sup>

Risikoberegnere kan bruges som behandlingsstøtte i forhold til forebyggende behandling: Periskope TB-personalised risk predictor (<https://www.periskope.org/tb/>) eller The Online TST/IGRA Interpreter (<https://www.tstin3d.com/>), som inkluderer risiko for leverpåvirkning.

## Biologiske lægemidler og TB reaktivering

Brug af immunmodulerende stoffer er hastigt stigende. Der er siden TNF- $\alpha$  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. Mange af de biologiske lægemidler hæmmer immunforsvaret i en sådan grad, at behovet for at forebygge infektionssygdomme er af tiltagende betydning.

Risikoen for TB reaktivering er dog ikke lige stor for alle biologiske lægemidler. Der er dokumenteret en øget forekomst af TB sygdom hos personer behandlet med f.eks. TNF- $\alpha$  hæmmere<sup>10</sup>, som også er set i Danmark,<sup>11-13</sup> hvorimod der ikke er påvist øget forekomst af tuberkulose reaktivering hos patienter i behandling med f.eks. CD-20 hæmmere.<sup>14-16</sup>

Nyeste viden tyder på, at der måske også er en øget TB risiko blandt onkologiske patienter i behandling med checkpoint hæmmere.<sup>17-19</sup> Risikoen ved kombination af immunsuppressive lægemidler og f.eks. prednisolon i længere tid er ikke undersøgt, men det antages at kombination af flere immunsupprimerende stoffer øger risiko for TB reaktivering yderligere.

Samlet set er der begrænset evidens for TB reaktiveringsrisikoen for de fleste non-TNF-alfa hæmmer biologiske lægemidler, ikke mindst fordi langt de fleste studier screener og behandler deltagerne for TB infektion før inklusion. Mens det i Danmark<sup>20</sup> og resten af verden er obligatorisk at undersøge for TB og behandle patienter med TB infektion forebyggende, før start på behandling med TNF- $\alpha$  hæmmere<sup>21</sup>, er der ikke evidensbaseret konsensus om håndteringen af screening for TB infektion, forud for behandling med non-TNF-alfa hæmmer immunsupprimerende behandling.<sup>15,22</sup> Mange guidelines anbefaler screening af alle som skal i immunsupprimerende behandling. Der er dog risiko for både over-screening og over-behandling, med potentielle alvorlige bivirkninger, inkl. hepatotoksicitet, til følge.<sup>23</sup> Hvilket taler for en differentieret tilgang,

der tager højde for patientens sandsynlighed for TB infektion samt risiko for reaktivering af TB infektion.

Aktuelle anbefalinger for TB screening inkluderer en vurdering af de immunsupprimerende lægemidlers TB reaktiveringsrisiko, hvor der tages højde for den evidensbaserede påviste risiko for TB reaktivering, samt den teoretiske reaktiveringsrisiko. (Appendix A).

Listen er ikke udtømmende. Især har vi i denne version ikke medtaget lægemidler der bruges i behandlingen af hæmatologiske lidelse, såsom bi-specifikke antistoffer, CAR-T mm.

Den evidensbaserede risiko er baseret på litteratur gennemgang af den tilgængelige evidens. Her skønnes der kun for TNF-alfa hæmmere at være god evidens for øget risiko for TB reaktivering.<sup>15</sup> Den teoretiske reaktiveringsrisiko er skønnet ud fra lægemidlernes immunologiske virkningsmekanismer, og hvorvidt disse er involveret i den immunologiske kontrol af TB infektion.

Udover TNF-alfa hæmmere skønnes der at være høj risiko ved behandling med IL1-, IL6-, IL12-, IL17-, IL 23- og JAK-hæmmere. Ligeledes skønnes lægemidler der generelt påvirker T-celle eller makrofag funktion, som IL2-, dihydroorotatedehydrogenase-, CD52- og CD28 co-stimulationshæmmere, anti- thymocyt globulin, antimetabolitter og calcineurin hæmmer, at have høj risiko for reaktivering.

Derimod skønnes lægemidler, der ikke direkte påvirker de immunologiske mekanismer involveret i kontrol af TB infektion, såsom adhæsionsmolekyler, B-lymfocyt stimulator antistof, CD20, aminosalicylater, Interferon B, mTOR, phosphodiesterase hæmmer, Sphingosine-1-phosphate receptor modulator og methotrexat at have en lav teoretisk risiko for reaktivering.

Man må dog formode at kombinationer af disse lægemidler, evt. i kombination med prednisolon, øger risikoen for TB reaktivering hos patienter med TB infektion.

Glucocorticoider har en generel immunsupprimerende virkning, inkl. T-lymfocytter og makrofager, hvorfor den teoretisk reaktiveringsrisiko er betydelig. Der foreligger evidens for en generelt øget infektionsrisiko<sup>24,25</sup> og nogen øget TB risiko,<sup>26-28</sup> men der foreligger ikke randomiserede forsøg eller evidensbaseret viden om hvilken dosis glucocorticoid udgør en risiko. Den aktuelle anbefaling for øget reaktiveringsrisiko, som bruges bredt er  $\geq 15$  mg prednisolon dagligt i > 4 uger. Denne dosis er udledt fra den dosis prednisolon, der suppresserede tuberculin test reaktivitet i forsøg i 1960<sup>29,30</sup> og ikke på kliniske data.

Vi har valgt at anbefale at man overvejer TB screening og profylakse ved TB infektion og planer om behandling med prednisolon >15 mg/dag i >4 uger og især hvis glucocorticoid er i kombination med andre immunsupprimerende behandlinger ([boks 2](#)).

# Screening for TB infektion

## Hvem skal screenes for TB infektion?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som øger risiko for TB reaktivering skal screenes for TB infektion. ([boks 2](#) og [appendix](#)) med Quantiferon test og TB risiko anamnese ([skema 1](#)). Desuden anbefaler vi screening ved kombination af flere immunsupprimerende lægemidler, som ellers ikke i sig selv giver anledning til screening. Initial screening finder sted på den afdeling, der behandler med immunsupprimerende lægemidler. Gerne inden immunsuppression, inkl. steroid, påbegyndes.

## Quantiferon test

Quantiferon eller Mantoux-testen bruges til at påvise smitte med *MTB* og vil i hovedreglen være positiv hos ellers raske, immunkompetente personer med TB infektion. Falsk negative og inkonklusive test kan ses på baggrund af immunsuppression, som ved svær akut sygdom eller under immunsupprimerende behandling, herunder højdosis prednisolon og biologiske lægemidler.<sup>31-34</sup>

Mantoux testen bruges ikke længere til screening af voksne, men kunne have en rolle i tvivlsomme tilfælde.<sup>32</sup> T-SPOT-TB bruges ikke i Danmark, men har i nogle studier en bedre sensitivitet end QFT testen.

En negativ QFT test skal ikke rutinemæssigt gentages, men bør gentages ved mulig eksposition efter initial screening, inkl. hvis personen allerede er i immunsupprimerende behandling, f.eks. ved længere ophold i høj-endemiske områder eller kontakt med person med TB sygdom.

Hvis testen er taget under pågående immunsupprimerende behandling, er der risiko for falsk negativt eller inkonklusivt resultat.

QFT gentages tidligst 8 uger efter sidste mulige smitte tidspunkt.

I situationer, hvor der er usikkerhed om testresultaterne, kan testen gentages.

En positiv QFT test skal ikke gentages.

Ved ny eller pågående TB eksposition, hos en patient med tidligere positiv QFT, vurderes indikation for forebyggende behandling ved infektions- eller lungemedicinsk afdeling.

## Risikofaktorer for TB eksponering

Patientens risiko for at have TB infektion, skal vurderes ved en grundig anamnese mhp. afklaring af mulig TB eksposition.

I anamnesen afklares risikofaktorer for TB eksponering ([skema 1](#))

- tidligere TB infektion eller TB sygdom, inkl. oplysninger om tidligere behandling
- tidligere nærkontakt til person med smitsom lungetuberkulose
- kommer fra, eller længere ophold ( $\geq 3$  måneder) i, TB høj-risikoområder: lande med incidens på  $>100/100.000$  ([boks 1](#))
- længere ophold i miljøer med øget forekomst af TB sygdom, f.eks. asylcentre, flygtningelejre, udenlandske fængsler, herberger mm.

Rutinmæssig røntgen af thorax anbefales ikke længere til screening for TB infektion.<sup>31,35,36</sup>

Patienter med påvist TB infektion ved positiv QFT, risikofaktorer for TB eksponering, inkonklusiv QFT, mistanke om falsk negativ QFT eller mulig TB sygdom henvises til infektions- eller lungemedicinsk afdeling med tuberkulose kompetence, med henblik på vurdering og beslutning om forebyggende behandling. Her vil røntgen af thorax oftest blive taget som led i afklaring af evt. TB sygdom.

# Beslutning om forebyggende behandling for TB infektion

## Vurdering af henviste patienter hos lunge eller infektionsmedicin

- Relevante risikofaktorer for TB eksposition og hvornår patienten sidst kan være eksponeret
- Pågående risiko for TB eksposition
- Tidligere relevant og sufficient TB behandling (for TB infektion eller TB sygdom)
- Hvilken immunsupprimerende medicin patienten har fået, får og skal have
- Komorbiditeter og medicinliste, obs interaktioner
- Ved negativ QFT test, afklares om der "stoles" på test resultatet, (se [tolkning af QFT test, potentielle fejlkilder](#)), inkl. om den er taget under pågående immunsuppression, og om der har været fornyet eksposition efter den negative test
- Om patienten kunne have TB sygdom

## Skal tilbydes forebyggende behandling

Alle personer med påvist TB infektion ved positiv QFT, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, eller kombinationer af immunsupprimerende lægemidler, der øger risiko for TB reaktivering, medmindre der er tidligere sufficient behandlet for TB infektion eller TB sygdom.

## Overvej forebyggende behandling

Hos personer med inkonklusiv QFT eller mistanke om falsk negativ QFT og mindst én relevant TB eksposition ([skema 1](#)), der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, eller kombinationer af immunsupprimerende lægemidler, der øger risikoen for TB reaktivering.

Relevant eksposition er:

- tidligere TB sygdom eller TB infektion, og mistanke om insufficient behandling f.eks dårlig compliance, usikker behandlingstid, behandling før der kunne gives regelret 4-stofs behandling
- nærkontakt til en patient med smitsom TB, hvor der ikke er givet forebyggende behandling og hvor ekspositionen vurderes at have været tæt og langvarig
- kommer fra eller længerevarende ophold (>3 måneder) i tuberkulose højrisikoområder (incidens på >100/100.000) ([boks 1](#)) og det vurderes, at der har været tæt kontakt med lokalbefolkningen
- længere ophold i miljøer med øget forekomst af TB sygdom, f.eks asylcentre, flygtningelejre, udenlandske fængsler, herberger mm.

Hos personer med positiv QFT eller risiko for TB eksponering, uanset type af immunsupprimerende behandling, hvis

- der er sandsynlighed for at patienten i en nær fremtid skal i immunsupprimerende behandling med høj TB reaktiveringsrisiko eller kombinationsbehandling

- anamnesen tyder på nylig smitte f.eks. efter nærkontakt eller rejse i risikområde.
- patienten er migrant fra højendemisk område, og altid hvis patienten er ankommet indenfor 2 år <sup>37</sup>
- patienten i øvrigt har komorbiditeter der kunne øge TB reaktiveringsrisikoen, så som HIV infektion, kronisk nyreinsufficiens/dialyse, dysreguleret diabetes, svær kronisk lungesygdom, alkoholmisbrug, svær leversyg eller storryger (> 20 dagligt)

## Tilfælde hvor man kan afstå fra forebyggende behandling

- Negativ QFT (troværdigt negativ ved mitogen >10 IU/ml, lav nil og taget mindst 8 uger efter potentiel eksposition) (se [tolkning af QFT test og potentielle fejlkilder](#)) uden risikofaktorer eller minimal risiko for TB eksponering og uden klinisk mistanke om TB sygdom.
- Positiv QFT, forklaret ved tidligere velbehandlet TB infektion eller TB sygdom, uden fornyet eksposition.

## Andre situationer

- Hvis patienten. f.eks. rejser hyppigt til hjemland med høj TB incidens, skal fornyet TB eksposition vurderes. Ved oplagt nærkontakt eksponering skal patienten tilbydes forebyggende behandling.
- Ved oprindelig negativ QFT, kan denne gentages efter relevant eksposition, dog må negativ test tolkes med forbehold, hvis patienten er i immunsupprimerende behandling.

## Hvis patienten ikke ønsker eller ikke tåler den forebyggende behandling

Immunsupprimerende behandling med høj reaktiveringsrisiko må frarådes.

Indikationen for immunsupprimerende behandling må revurderes, og overveje om man i stedet kan behandle patienten med stoffer med mindre risiko for TB reaktivering.

Ved tvingende behov for immunsuppression må der konfereres med lunge- eller infektionsmedicinsk afdeling med TB kompetence om en monitoreringsplan.

## Udelukkelse af TB sygdom

Inden forebyggende behandling af TB infektion skal TB sygdom være udelukket. Se også DSI guidelines: [Tuberkulose - diagnostik og behandling \(2023\)](#).

Lungetuberkulose er den hyppigste manifestation med 80% af tilfældene. Her ses klassisk feber, vægttab, hoste, hæmoptyse, bryst smerter, åndenød og nattesved.

TB sygdom kan manifestere sig i alle andre organer end lungerne, kaldet ekstra-pulmonal TB (EPTB). Disse former udgør de øvrige 20%. Glandel og pleural TB er de hyppigste former for EPTB, men EPTB kan også præsentere sig som recidiverende dyrkningsnegative abscesser. TB sygdom kan også ses i nyrer-urinveje, mave-tarm-kanal, knogler, led, i hud og underhud og i centralnervesystemet, hvor tuberkuløs meningitis er en livstruende tilstand. Erythema nodosum kan være en tidlig manifestation af TB sygdom.

TB sygdom må mistænkes ved langvarig uforklaret sygdom og ved symptomer, der ikke kan forklares på anden vis, f.eks. langvarig hoste, som ikke responderer på antibiotika, feber, væggtab, nattesved, inflammation uden anden forklaring, lymfadenitis eller andre ekstrapulmonale manifestationer.

Det kan være svært med sikkerhed at udelukke, at en patient har TB sygdom, men er man usikker anbefales det som minimum at udelukke TB sygdom ved:

- Røntgen af thorax.
- Grundig anamnese og objektiv undersøgelse (med særlig opmærksomhed på ekstrapulmonale symptomer og fund)

Ved mistanke om TB sygdom må yderligere grundig undersøgelse iværksættes med f.eks. yderligere billeddiagnostik som ultralyd, CT, PET-CT eller MR, samt indsamling af relevant materiale.

Granulomatøse sygdomme, som Mb. Crohn, colitis ulcerosa og sarkoidose kan ikke altid skelnes fra TB og tarmtuberkulose kan være særlig svær at påvise. Ved ny eller atypisk præsentation af inflammatorisk tarmsygdom hos patient med risikofaktorer for TB infektion eller sygdom, uanset QFT svar, anbefales der biopsier fra området mhp diagnostik.

### Mikrobiologisk udredning ved mistanke om TB sygdom

Udredning for TB sygdom 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 *MTB*, skal sendes til mikroskopi, PCR og dyrkning på Statens Serum Institut (SSI), <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/144>

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

## Valg af forebyggende behandling

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

- Isoniazid 5 mg/kg (max 300 mg) +pyridoxin 20 mg x 1 daglig i 6 måneder <sup>(note 1)</sup>
- Isoniazid 5 mg/kg (max 300 mg) +pyridoxin 20 mg x 1 daglig og rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) x 1 daglig i 3 måneder <sup>(note 1)</sup>
- Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) x 1 daglig i 4 måneder <sup>(note 2)</sup>

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

- Rifapentin 900 mg (> 50 kg) og Isoniazid 15 mg/kg (max 900 mg) +pyridoxin 60 mg ugentligt i 12 uger <sup>(note 1)</sup>
- Rifapentin 600 mg x 1 dagligt og Isoniazid 300 mg +pyridoxin 20 mg x 1 dagligt i 4 uger <sup>(note 2)</sup>

Note 1: Strong recommendation, moderate-to-high certainty of the estimates of effect. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. 2024.

Note 2: Recommended regardless of HIV status. Conditional recommendation, low to moderate certainty of the estimates of effect. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. 2024.

Valg af behandlingsregime må afhænge af risiko for bivirkninger hos patienter med komorbiditet samt risiko for lægemiddelinteraktioner, især med rifampicin (se <https://www.interaktionsdatabasen.dk>).

Behandling af formodet multiresistent TB infektion og alternative behandlinger til ovenstående, hos patienter, som ikke tåler de præparater, er en specialist opgave og behandlingen skal ske i samarbejde med infektionsmedicinsk afdeling med kompetence indenfor håndtering af multiresistent TB.

# Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling

## Risiko for hepatotoksitet

Behandlingen for TB infektion giver en risiko for hepatotoksitet 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 samme profil som rifampicin.

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

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

Der foreligger ingen randomiserede studier der kan danne evidensbaseret grundlag for bedste praksis anbefalinger til klinisk eller blodprøve monitorering under behandling for TB infektion. Anbefalingerne nedenfor er baseret på litteratur gennemgang af den hepatotoksiske risiko ved behandling med isoniazid og rifampicin, samt internationale guidelines for monitorering.<sup>41-45</sup>

## Anbefalet 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

Kontrol, enten telefonisk eller ved fremmøde, i løbet af behandlingen, efter individuel vurdering.

- 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 hepatotoksitet
  - samt evt. regelmæssig blodprøvekontrol hos patienter i øget risiko for hepatotoksitet

Praksis for kontrol under behandlingen varierer på tværs af landet. Flere steder anbefaler kontrol efter 2-4 ugers behandling og derefter efter klinisk skøn.

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

## Bivirkninger

Lægemiddel	Almindelige (1-10%)	Ikke almindelige < 1%
<b>Isoniazid</b> (drugs.com)	Forhøjede levertal*, Perifer neuropati Gastrointestinale gener Svimmelhed og koncentrationsbesvær	Hepatotoksisitet** Udslæt
<b>Rifampicin</b> (pro.medicin.dk)	Rødfarvning af urin og tårer (ufarligt) Forhøjede levertal* Gastrointestinale gener Urtikaria Hudkløe og udslæt*** Mange interaktioner (tjek <a href="http://www.interaktionsdatabasen.dk">www.interaktionsdatabasen.dk</a> )	Hepatotoksisitet**
<b>Rifapentin</b> (drugs.com)	Rødfarvning af urin og tårer (ufarligt) Forhøjede levertal* Gastrointestinale gener Hudkløe og udslæt*** Hovedpine Artralgi Influenza lignende symptomer Mange interaktioner (tjek <a href="http://www.interaktionsdatabasen.dk">www.interaktionsdatabasen.dk</a> )	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 hepatotoksisitet; mavesmerter, kvalme, opkast, træt, feberfølelse, ikterus.

\*\*\* Hudkløe (+/-) udslæt er ikke nødvendigvis udtryk for hypersensitivitetsreaktion, således kan behandlingen, i nogle tilfælde, fortsætte.

## Hvornår kan den immunsupprimerende behandling starte?

Den immunsupprimerende behandling startes normalt en måned efter påbegyndt forebyggende TB behandling, primært for at se om TB behandlingen tolereres og for at skelne evt. bivirkninger fra de respektive behandlinger.<sup>46</sup>

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 immunsupprimerende behandling for at undgå kolektomi, patienter i onkologisk behandling med checkpoint hæmmere, der får behov for immunsuppression på grund af svær pneumonitis eller gastritis, eller patienter med akut leukæmi, der ikke kan vente en måned.

I disse tilfælde må anamnese og TB risikofaktorer vurderes, og patienten kan blive nødt til at starte i enten forebyggende behandling for TB infektion eller fuld behandling for TB sygdom samtidig med den immunsuppressive behandling gives.

Konferer altid disse problemstillinger med infektions- eller lungemediciner.

# Tolkning af Quantiferontesten og potentielle fejlkilder

QFT er et interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) frigørelsesassay (IGRA), hvor der måles et T-celle respons efter stimulation med specifikke tuberkulose antigener. Blodprøven analyseres på SSI og enkelte 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.

## Positiv Quantiferon

Hvis TB Ag 1 eller TB Ag 2 minus nil værdien er  $>0,35$  IU/ml, er testen positiv, hvis den positive kontrol er valid.

En positiv QFT tyder på at patienten er eller har været inficeret med *MTB*. Den skelner dog ikke mellem TB sygdom, TB infektion eller tidligere behandlet TB.

Den positive prædiktive værdi af en positiv Quantiferon-test, for at udvikle TB sygdom indenfor 5 år i et tuberkulose lav-endemisk område efter migration fra højendemisk land eller nylig eksponering, uden forebyggende behandling var i et Europæisk studie 3,3%, med en negative prædiktive værdi på  $> 99\%$ .<sup>1,4</sup>

## Falsk Positiv Quantiferon

Der er risiko for en falsk positiv QFT, hvor TB Ag værdierne ligger tæt på cut-off grænsen (gråzoneområde).

Patienter, som er i høj risiko for tuberkulose reaktivering 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 Quantiferon

Der er risiko for falsk negativ test i følgende tilfælde:

- 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), har medfødt eller erhvervet immundefekt med nedsat cellulær immunitet, eller er i immunsupprimerende behandling med f.eks. TNF- $\alpha$  hæmmer eller højdosis prednisolon.
- Ved høj eller lav alder

- Ved svær TB sygdom eller anden svær sygdom

Ved et mitogen niveau under 10 IU/ml eller meget høj nil bør det overvejes om prøven er falsk negativ.

Ved mistanke om et falsk negativt QFT resultat, skal patienten henvises mhp. vurdering af TB risiko og evt. forebyggende TB behandling.

## Inkonklusiv Quantiferon

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

Kan gentages ved mistanke om teknisk fejl, ombytning af prøver mv., men inkonklusive QFT test resultater på baggrund af lav mitogen tyder på nedsat cellulær immunitet, og det giver ikke nødvendigvis mening at gentage testen.

Ved inkonklusiv QFT resultat, skal patienten henvises mhp vurdering af forebyggende TB behandling.

Vedrørende falsk negativ og inkonklusiv, se referencerne. <sup>3,34,47-49</sup>

# Om denne guideline

Først publiceret  
Aktuelle revision

Version 1, 26. februar 2023  
Version 2, 16. marts 2026

## Ændringer i version 2

Det anbefales at rutinemæssig røntgen af thorax fjernes som screeningsredskab for TB infektion. Der anbefales systematisk screening for TB risikofaktorer og hvis der er TB risikoanamnese, skal patienten henvises til vurdering og evt. forebyggende behandling uafhængigt af QFT svar.

Baggrund:

1. Flere studier, inklusive danske opgørelser, peger på at udbyttet ved at tage røntgen af thorax hos personer uden kendt smitterisiko og med negativ Quantiferon, som led i screening for TB infektion, før start på immunsupprimerende behandling, er meget lille, < 1%.<sup>31,35,36</sup>  
Det anbefales derfor at udfase rutine røntgen ved screening for TB infektion, men at røntgen tages som led i vurderingen ved lunge- og infektionsmedicinsk afdeling.
2. Quantiferon testen hos immunsupprimerede og svært syge kan have en nedsat sensitivitet.<sup>31,34</sup> Det er derfor vigtigt at andre risikofaktorer for TB infektion vurderes.

## Øvrige ændringer

Opdatering af nomenklatur, anvendes nu TB sygdom i stedet for aktiv TB og TB infektion i stedet for latent TB.

Opdatering af referencer.

Tilføjelse af følgende:

- Overordnede anbefalinger for håndteringen af screening for TB infektion hos patienter som skal i immunsupprimerende behandling, samt behandling ved påvist eller mistænkt TB infektion.
- Flere kliniske overvejelser i forbindelse med beslutningen om forebyggende behandling
- Flere overvejelser vedrørende kombination immunsupprimerende behandling og tidlig screening ved sandsynligt behov for intensivning af den immunsuppressive behandling.
- Yderligere hyppige bivirkninger til isoniazid: gastrointestinale gener, udslæt, svimmelhed og koncentrationsbesvær.
- Hyppige bivirkninger til rifapentin
- Anbefaling for cladribin: Anbefales screening for TB infektion forud for behandling.

## Arbejdsgruppe (alfabetisk)

Søren Jensen-Fangel, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital

Jannik Helweg-Larsen, Region Hovedstaden, Rigshospitalet.

Andreas Fløe Hvass, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital

Rasmus Rude Laub, 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 Roed, Region Nord, Aalborg Universitetshospital  
Michala Vaaben Rose, Region Hovedstaden, Amager-Hvidovre Hospital

## Tovholdere

Pernille Ravn og Michala Vaaben Rose

Korrespondance: Pernille Ravn [pernille.ravn@regionh.dk](mailto:pernille.ravn@regionh.dk) og Michala Vaaben Rose  
[michala.vaaben.rose@regionh.dk](mailto:michala.vaaben.rose@regionh.dk)

## Interessekonflikter

PR har modtaget tilskud til Quantiferon test i forbindelse med forskning, og har patent på IP10 til diagnostisk af TB infektion.

SJF, JHL, AFH, RRL, LK, LL, DP, FR, TR og MVR: ingen konflikter

## Høring

Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier, Statens Serum Institut

Dansk Dermatologisk Selskab

Dansk Hæmatologisk Selskab

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Dansk Neurologisk Selskab

Dansk Oftalmologisk Selskab

Dansk Rheumatologisk Selskab

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatolog

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Pædiatrisk selskab har deres egen vejledning

[https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger\\_2018/Immunsupprimerende.pdf](https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Immunsupprimerende.pdf)

## Evidens

Der er ikke foretaget en formaliseret gradering af evidensniveau, da evidens indenfor området er yderst begrænset. Relevante referencer er angivet.

## 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 4.0 er et prediktionsværktøj, der udregner en patients risiko for at udvikle tuberkulose og risiko for hepatotoksicitet: <https://www.tstin3d.com/>

### Beslutningsstøtte værktøj:

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

### National vejledning "Tuberkulose diagnostik og -behandling (2023)":

<https://www.infmed.dk/guidelines>

### Sundhedsstyrelsen

[Vejledning om forebyggelse af tuberkulose 2015](#)

### Uptodate.com

[Epidemiology of tuberculosis](#)

### ECDC guidance for tuberkulose infektion/LTBI

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

### WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>

## Referencer

1. Abubakar, I. *et al.* Prognostic value of interferon- $\gamma$  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).
2. Winje, B. A. *et al.* Stratification by interferon- $\gamma$  release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* **73**, 652–661 (2018).
3. 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.
4. 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. *The BMJ* **368**, (2020).
5. 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 Preprint at <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1483238> (2018).
6. 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 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.00070812> (2013).
7. Comstock, G. W. Prevention of Tuberculosis Among Tuberculin Reactors: Maximizing Benefits, Minimizing Risks. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **256**, 2729–2730 (1986).
8. 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.
9. 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. *Rheumatology (United Kingdom)* **57**, 997–1001 (2018).
10. Solovic, I. *et al.* Series 'update on tuberculosis' edited by C. Lange, M. Raviglione, W.W. Yew and G.B. Migliori number 2 in this series: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* vol. 36 1185–1206 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.00028510> (2010).
11. Dahl, M. & Ravn, P. [Development of tuberculosis after treatment with the TNF-alpha inhibitor infliximab]. *Ugeskr Laeger* **167**, 527–8 (2005).
12. Christensen, A. S. H. & Johansen, I. S. A case of preventable pulmonary tuberculosis in a greenlandic, heavily immune suppressed patient. *Respir Med Case Rep* **5**, 62–64 (2012).

13. Kraef, C. *et al.* Risk of tuberculosis disease among patients with inflammatory bowel disease and inflammatory rheumatic disease treated with biologics in Denmark: a nationwide cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* (2025) doi:10.1016/j.cmi.2025.06.017.
14. 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). *Clinical Microbiology and Infection* **24**, S71–S82 (2018).
15. Picchianti-Diamanti, A., Aiello, A., De Lorenzo, C., Migliori, G. B. & Goletti, D. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing biotechnological and targeted immunosuppressive agents. *Frontiers in Immunology* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1494283> (2025).
16. Smets, I. & Giovannoni, G. Derisking CD20-therapies for long-term use. *Mult Scler Relat Disord* **57**, 103418 (2022).
17. Lu, M. *et al.* Recommendation for the diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor related infections. *Thorac Cancer* **11**, 805–809 (2020).
18. Abers, M. S. & Lionakis, M. S. Infectious Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Infect Dis Clin North Am* **34**, 235–243 (2020).
19. 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 Immunology, Immunotherapy* (2021) doi:10.1007/s00262-021-02905-8.
20. 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).
21. 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).
22. Sultana, A. *et al.* Expert views on screening for tuberculosis infection in patients commencing treatment with a biologic agent. (2024) doi:10.36416/1806-3756/e20240082.
23. Santos, A. P. & Carvalho De Queiroz Mello, F. Latent tuberculosis infection and biologic agents other than TNF- $\alpha$  inhibitors: 'over-screening and over-treatment?' (2024) doi:10.36416/1806-3756/e20240277.
24. Dixon, W. G. *et al.* Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* **71**, 1128–1133 (2012).
25. George, M. D. *et al.* Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis A Cohort Study. *Ann Intern Med* **173**, 870 (2020).

26. Jick, S. S., Lieberman, E. S., Rahman, M. U. & Choi, H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* **55**, 19–26 (2006).
27. Lai, C. C. *et al.* Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **19**, 936–942 (2015).
28. Tam, L. S., Li, E. K., Wong, S. M. & Szeto, C. C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* **31**, 296–300 (2002).
29. 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* **84**, 261–265 (1976).
30. Bovornkitti, S., Kangsadal, P., Sathirapa, P. & Oonsombatti, P. Reversion and reconversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone. *Dis Chest* **38**, 51–55 (1960).
31. 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).
32. 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).
33. Sester, M. *et al.* Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med* **190**, 1168–1176 (2014).
34. Wong, S. H. *et al.* Effect of immunosuppressive therapy on interferon  $\gamma$  release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Thorax* **71**, 64–72 (2016).
35. Uzorka, J. W., Wallinga, J., Kroft, L. J. M., Ottenhoff, T. H. M. & Arend, S. M. Radiological Signs of Latent Tuberculosis on Chest Radiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz313> (2019).
36. Bonde Christiansen, S. & Ainsworth, M. A. The role of chest X-rays when screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease before starting biologic treatment. *Scand J Gastroenterol* **59**, 918–924 (2024).
37. Kunst, H. *et al.* Tuberculosis in adult migrants in Europe: a TBnet consensus statement. *European Respiratory Journal* **65**, (2025).
38. Arkema, E. V. *et al.* Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* **74**, 1212–1217 (2015).
39. Carmona, L. *et al.* Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* **30**, 1436–1439 (2003).

40. Karlsson Sundbaum, J. *et al.* 243 Karlsson Sundbaum, et al Tuberculosis in Biologic-naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Tuberculosis Characteristics. *J Rheumatol* **48**, 1243–50 (2021).
41. Sotgiu, G. *et al.* Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review versus expert opinion. *European Respiratory Journal* **45**, 1170–1173 (2015).
42. 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).
43. Sterling, T. R. *et al.* Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC, 2020. *MMWR Recommendations and Reports* **69**, 1–11 (2020).
44. 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).
45. World Health Organisation. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 1: Prevention–Tuberculosis Preventive Treatment, Second Edition.* (2024).
46. Holroyd, C. R. *et al.* The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **58**, e3–e42 (2019).
47. 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).
48. Bélard, 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).
49. Sester, M., Van Leth, F., Girardi, E. & Lange, C. Head-to-head analysis of M. Tuberculosis interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) and skin-testing in immunocompromised patients: Interim analysis of a European multicenter TBNET study. *American Journal of Transplantation* **11**, 115 (2011).

## Appendix

### Immunsupprimerende lægemidlers reaktiveringsrisiko og anbefaling for TB-infektionscreening

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>s</sup> Reaktiveringsrisiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>ss</sup> Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
<b>bDMARD og JAK-hæmmere</b>							
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 (5,20-22)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Ofatumumab	Lav	Ja, ringe evidens (5,20-22)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Rituximab	Lav	Ja, begrænset evidens (5,20-22)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>s</sup> Reaktiveringsrisiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>ss</sup> Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
CD28 Kostimulationshæmmer	Abatacept	Høj	Ja, begrænset evidens (23)	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
	Belatacept	Høj	Ja, ringe evidens (24,25)	TB nævnt som bivirkning (hyppighed 0.1-1%)	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
CD52 antistof	Alemtuzumab	Høj	Ja, ringe evidens (26)	Ikke nævnt	Ja	Ja	Ja
IL-1 hæmmer	Anakinra	Høj	Ja, begrænset evidens (27-35)	Ja	Ja	Overvej screening	Ja
IL-12 hæmmer	Ustekinumab	Høj	Ja, begrænset evidens (36-40)	Ja	Ja	Ja	Ja
IL-17 A hæmmer	Brodalumab	Høj	Ja, ringe evidens (41-43)	Ikke nævnt	Ja	Ja	Ja
	Ixekizumab	Høj	Ja, begrænset evidens (41,44-48)	Overvej screening	Ja	Ja	Ja
	Secukinumab	Høj	Ja, begrænset evidens (41,49-54)	Ja	Ja	Ja	Ja
IL-2 hæmmer	Basiliximab	Høj	Ja, ringe evidens (18,55,56)	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin

Virknings- mekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>§</sup> Reaktiverings- risiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>§§</sup> Reaktiverings- risiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
IL-23 hæmmer	Guselkumab	Høj	Ja, begrænset evidens (57,58)	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
	Risankizumab	Høj	Ja, ringe evidens (59)	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
	Tildrakizumab	Høj	Ja, begrænset evidens (60)	Overvej screening	Overvej screening	Ja	Ja
IL-6 hæmmer	Tocilizumab	Høj	Ja, begrænset evidens (6,61-65)	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
Interferon beta 1b	Interferon- beta 1b	Lav	Ja, ringe evidens (66)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
JAK hæmmer	Baricitinib	Høj	Ja, begrænset evidens (4,67,68)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Filgotinib	Høj	Ja, begrænset evidens (4,67,68)	Ja	Ikke nævnt	Findes ikke i databasen	Ja
	Tofacitinib	Høj	Ja, begrænset evidens (4,67-69)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Upadacitinib	Høj	Ja, begrænset evidens (4,67,68)	Ja	Ikke nævnt	Ja	Ja
Komplement- aktiverings hæmmer	Eculizumab	Lav	Nej, god evidens (6)	Ikke nævnt	Nej	Ikke nævnt	Nej
	Ravulizumab	Lav	Nej, god evidens (6,70)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>§</sup> Reaktiveringsrisiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>§§</sup> Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
mTOR hæmmer	Everolimus	Lav	Ja, begrænset evidens (4,71,72)	Ikke nævnt	Ja	Ikke nævnt	Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Sirolimus	Lav	Ja, begrænset evidens (4,71,72)	Ikke nævnt	Ja	Ikke nævnt	Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin
Phosphodiesterase 4 hæmmer	Apremilast	Lav	Nej, god evidens (73-75)	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Nej
Sphingosine-1-phosphate receptor modulator	Fingolimod	Lav	Nej, god evidens (76)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
TNF-alfa hæmmer	Adalimumab	Høj	Ja, god evidens (7,68,77-81)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Certolizumab	Høj	Ja, god evidens (7,68,77-81)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Etanercept	Høj	Ja, god evidens (7,68,77-81)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Golimumab	Høj	Ja, god evidens (7,68,77-81)	Ja	Ja	Ja	Ja
	Infliximab	Høj	Ja, god evidens (7,68,77-81)	Ja	Ja	Ja	Ja

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>§</sup> Reaktiveringsrisiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>§§</sup> Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
<b>csDMARD og glucocorticoider</b>							
Aminosalicylat	Mesalazin	Lav	Nej, ringe evidens(82,83)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
	Sulfasalazin	Lav	Nej, ringe evidens(82,83)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Nej
Antimetabolit	Azathioprin	Høj	Ja, begrænset evidens (71,84)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Mycophenolat	Høj	Ja, ringe evidens (71,84)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Cladribin	Høj	Ja, god evidence (85,86)	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
Dehydroorotat-dehydrogenase hæmmer	Leflunomid	Høj	Ja, ringe evidens (87)	Ja	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
	Teriflunomide	Høj	Ja, ringe evidens (76,87-89)	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ja	Ja
Calcineurin hæmmer	Ciclosporin	Høj	Nej, ringe evidens(90) (24,25)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin
	Tacrolimus	Høj	Ja, ringe evidens(91)	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ikke nævnt	Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin

Virkningsmekanisme	Generisk navn	Teoretisk <sup>§</sup> Reaktiveringsrisiko (1-9)	Evidensbaseret <sup>§§</sup> Reaktiveringsrisiko	Anbefalet TB screening			
				Medicin.dk	ESGICH*	FDA **	Vores anbefaling
Folsyre antagonist	Methotrexat	Lav	Nej, god evidens (92,93)	Ikke nævnt	Ikke med i artikelserien	Ikke nævnt	Nej
Glucocorticoider	Prednisolon	Høj	Ja, ringe evidens (68,94-106)	Ved langvarig behandling	Ikke med i artikelserien	Ved langvarig behandling	Overvejes, ved prednisolon ekivalente doser på ≥15 mg i mindst 4 uger, særligt ved kombination med anden immunsupprimerende medicin.

#### Forklaring til skema Appendix:

csDMARD (conventionel 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>

<sup>§</sup>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-, IL 23- 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

<sup>§§</sup>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

1. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader S. Cytokines and Chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol Spectr*. 2016;Oct 4(5).
2. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM, 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 Jun 1;24:S2–9.
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 Jun 1;24:S41–52.
4. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, 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 Jun 1;24:S53–70.
5. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz 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). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Jun 1;24:S71–82.
6. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, 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* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Sep 10];24:S21–40. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X18301502/fulltext>
7. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, 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- $\alpha$  agents). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Jun 1;24:S10–20.
8. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribí C, Aguado JM, Fernández-Ruiz 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 (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Jun 1;24:S95–107.

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 Jun 1;24:S83–94.
10. O'Connor PW, Kremenutzky M. Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. *Can J Neurol Sci [Internet]*. 2021;42:372–80. Available from: <https://doi.org/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 [Internet]*. 2012 Feb 29 [cited 2022 Oct 11];243(1–2):103–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226471/>
12. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2022 Oct 11];24(11):2431–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312414/>
13. Loftus E V., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther [Internet]*. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 11];52(8):1353–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876349/>
14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med [Internet]*. 2013 Aug 22 [cited 2022 Oct 11];369(8):699–710. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964932/>
15. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, 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 Jan 1;23(1):97–106.
16. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut [Internet]*. 2017 Feb 18 [cited 2022 Oct 11];66(5):839–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893500/>
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 [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 24];17(Suppl 1):78–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777528/>
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 [Internet]*. 2014 [cited 2022 Aug 24];25(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434376/>

19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Oct 11];69(5):1016–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118533/>
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. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology>
21. Smets I, Giovannoni G. Derisking CD20-therapies for long-term use. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 May 21];57:103418. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034821006842>
22. Picchianti-Diamanti A, Aiello A, De Lorenzo C, Migliori GB, Goletti D. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing biotechnological and targeted immunosuppressive agents. *Front Immunol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 10];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39963138/>
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. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/8909834>
24. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, 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;10:547–57.
25. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *American Journal of Transplantation*. 2010;10:535–46.
26. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, 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* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Aug 23];25(12):1605–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289355/>
27. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, 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):614–24.
28. Nuki G, Bresnahan 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):2838–46.
29. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, 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):927–34.
  30. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, 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 [Internet].* 2004 Sep [cited 2022 Aug 23];63(9):1062–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082469/>
  31. Schiff MH, Divittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, 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):1752–60.
  32. Fleischmann R, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2006 Aug [cited 2022 Aug 23];65(8):1006. Available from: </pmc/articles/PMC1798263/>
  33. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Andrianakos A, Rapti A, Karras D, et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/9/1384/1789685>
  34. Champion 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 [Internet].* 1996 Jul [cited 2022 Aug 24];39(7):1092–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8670316/>
  35. 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 [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817552/>
  36. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol [Internet].* 2006 [cited 2022 Aug 23];18(6):347–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997570/>
  37. 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 [Internet].* 2020

May 1 [cited 2022 Aug 23];82(5):1243–5. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866266/>

38. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Fei K, Gordon RM, 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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Aug 23];72(5):761–8. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769212/>
39. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, 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* [Internet]. 2018 Oct 13 [cited 2022 Aug 23];392(10155):1330–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249507/>
40. Hsiao CY, Chiu HY, Wang TS, Tsai TF. Serial QuantiFERON-TB Gold testing in patients with psoriasis treated with ustekinumab. 2017; Available from:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184178>
41. 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* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 23];33(6). Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166023/>
42. Kelsey A, Chirch L, Payette M. *Dermatol Online J*. 2018 [cited 2022 Aug 24]. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? – PubMed. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677828/>
43. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H. Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. 2020;
44. 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)* [Internet]. 10. Available from:  
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare>.
45. Mrowietz U, Riedl E, Winkler S, Xu W, Patel H, Agada N, 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. 2020 [cited 2022 Aug 23]; Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.16544>.
46. 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)* [Internet]. 2019;10. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

47. Langley RG, Kimball AB, Nak H, Xu W, Pangallo B, Osuntokun OO, 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* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Aug 23];33(2):333–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30198588/>
48. Research letter Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. 2019; Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
49. 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* [Internet]. 2019;11:23–8. Available from: [www.karger.com/cde](http://www.karger.com/cde)
50. 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* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 23];34(7):1449–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012384/>
51. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology* [Internet]. 2017;6:152. Available from: [www.nature.com/cti](http://www.nature.com/cti)
52. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, 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. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2>
53. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016;15(10):1413–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieds20>
54. Van De Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, 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* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 23];75(1):83–98.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180926/>
55. 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* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 24];17(Suppl 1):78–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777528/>
56. 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* [Internet].

2011 Jan [cited 2022 Aug 24];22(1):174–8. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21196641/>

57. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Uy J, Ramachandran P, Song M, 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* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 24];34(8):1744–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289190/>
58. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Sep 7 [cited 2022 Aug 24];394(10201):831–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31402114/>
59. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2022 Aug 24];19(4):395–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100591/>
60. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Aug 24];179(3):615–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742274/>
61. 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. 2008; Available from: <http://ard.bmj.com/info/unlocked.dtl>
62. 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* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Aug 24];34(12):2141–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497501/>
63. 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* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2022 Aug 24];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788921/>
64. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) targeted biologics and recently licensed TNF- $\alpha$  inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 24];91(SUPPL. 91):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789001/>
65. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, Moswela O, Misbah SA, Klenerman P, 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)* [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2022 Aug 24];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490299/>

66. 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)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Aug 24];56(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344653/>
67. 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. 2020 [cited 2021 Jun 22]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieds20>
68. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. 2021;7:1235. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/>
69. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of Tuberculosis Reactivation With Tofacitinib (CP-690550). *JID* [Internet]. 2012;205:1705–8. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/205/11/1705/846909>
70. Syed YY, Antonelli A. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* [Internet]. 2021;81:587–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01481-6>
71. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, Vaquero JM, Cantisán S, Vidal E, 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* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Aug 23];18(4):512–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.12555>
72. Garcia CA, Wu S. Attributable Risk of Infection to mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in the Treatment of Cancer. *Cancer Invest* [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2022 Aug 24];34(10):521–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27791402/>
73. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, 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 Aug 1;77(2):310–317.e1.
74. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, Niemcryk S, Peng M, Paris M, 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;12:153–61.
75. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: An update. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Feb 26;131(2):171–81.
76. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Aug 1;5(8).

77. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, 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* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Aug 24];69(3):522–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854715/>
78. 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. 2018; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierz20>
79. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Oct 11 [cited 2022 Aug 24];345(15):1098–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596589/>
80. 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* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2022 Aug 24];39(3):295–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306993/>
81. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Aug 24];52(6):1766–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15934089/>
82. 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* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Oct 11];45(2):253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27933686/>
83. Chan MJ, Wen YH, Huang YB, Chuang HY, Tain YL, Lily Wang YC, et al. Risk of tuberculosis comparison in new users of antitumor necrosis factor- $\alpha$  and with existing disease-modifying antirheumatic drug therapy. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 11];43(2):256–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119581/>
84. Choi SJ, Kim MS, Kim ES, Lee J, Lee JM, Choi HS, et al. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Medicine* [Internet]. 2020 Oct 30 [cited 2022 Aug 24];99(44):e22897. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126343/>
85. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Aug 25];46:102572. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034820306465>

86. Giovannoni G, Ch B, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis Abstract. *N Engl J Med*. 2010;362:416–42.
87. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Michael Paterson J, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* [Internet]. 2015;70:677–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
88. Miller AE. Teriflunomide: A Once-daily Oral Medication for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Clin Ther* [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 25];37(10):2366–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.08.003>
89. Dantas LA, Pereira MS, Gauza A de M, Schulz MEB, Silva GF da, Martin MEM, et al. Latent tuberculosis infection reactivation in patients with multiple sclerosis in use of disease-modifying therapies: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 21];55:103184. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221103482100451X>
90. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2022 Oct 11];4(2):189–94. Available from: <https://europepmc.org/article/med/15776776>
91. Ha YE, Joo EJ, Park SY, Wi YM, Kang CI, Chung DR, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Oct 11];14(6):626–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372581/>
92. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta 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 Nov 1;46(7):547–54.
93. 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* [Internet]. 2018 Dec 21 [cited 2021 Sep 15];8(1):15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30583473/>
94. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 24];42(1):157–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611557/>
95. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2022 Aug 24];55(1):19–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463407/>
96. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Mar 15 [cited 2022 Aug 24];61(3):300–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248128/>

97. 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* [Internet]. 2000 [cited 2022 Aug 24];161(4 Pt 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764341/>
98. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers (CDC, USA) . <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/LTBIbooklet508.pdf>.
99. 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> .
100. Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapa P, Oonsombatti P. Reversion and reconversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone. *Dis Chest* [Internet]. 1960 Jul [cited 2022 Aug 24];38(1):51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13803423/>
101. 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* [Internet]. 1976 [cited 2022 Aug 24];84(3):261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1259260/>
102. B elard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, 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* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Aug 24];17(11):2340–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319275/>
103. The Online TST/IGRA Interpreter, Version 3.0 . <http://tstin3d.com/> .
104. ECDC. 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> . 2018;
105. 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> .
106. Kiazzyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(3).