

Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa

Forfattere og korrespondance

Erika Belard, Lars Erik Bryld, Jens Frederik Dahlerup, Jan Gerstoft, Jens Kjeldsen, Inge Nordgaard-Lassen (tovholder), Pernille Ravn, Inge Juul Sørensen, Klaus Theede og Lone Tjellesen

Korrespondance:

Specialeansvarlige overlæge, dr.med.

Inge Nordgaard-Lassen

Gastroenheden, medicinsk sektion, afsn. 360

Hvidovre Hospital

Kettegård Alle 30

2650 Hvidovre

E-mail: inge.nordgaard-lassen@regionh.dk

Status

Første udkast:	20.06.2010
Diskuteret på Hindsgavl:	04.09.2010
Korrigeret udkast:	27.10.2010
Endelig guideline:	27.01.2011
Guideline skal revideres senest:	27.01.2013
Guideline revideret:	18.12.2014
Næste revision	01.01.2018

Afgrænsning af emnet:

Med baggrund i hyppigheden hvormed anti-TNF-alfa behandling anvendes, er denne guideline begrænset til denne gruppe af lægemidler (infliximab, adalimumab, golimumab og certolizumab pegol). Etanercept er omtalt enkelte steder på grund af dets anvendelse i reumatologien og dermatologien.

For en lang række andre immunmodulatorer, inkl. corticosteroider, thiopuriner og methotrexat gør lignende overvejelser sig gældende, og principperne kan med fordel anvendes også ved behandling med disse lægemidler. Evidens herfor ligger dog uden for denne guidelines kommissorium. Specielle forholdsregler for det enkelte lægemiddel skal i hvert enkelt tilfælde vurderes før behandlingsstart.

Quick-guide

Screening

Tuberkulose

- Mistanke om aktiv tuberkulose (TB)
Fokus på almene og fokale symptomer (f.eks. langvarig feber, væggtab, hoste, hævede lymfeknuder eller uforklaret sygdom)
- Mistanke om latent TB infektion(LTBI)
- Risikofaktorer
 - Kontakt med personer med TB – også mange år tilbage
 - Født i eller hyppig rejsende til TB højendemiske lande.
 - Længerevarende ophold i TB højendemiske lande.
 - Tidligere aktiv TB

- Tidligere behandlet for latent TB

Anden sygdom

- Tidligere malign sygdom. Ved malign sygdom (fraset kutant basalcellecarcinom) indenfor 2-5 år bør anti-TNF-alfa behandling (samt kombinationsbehandling med anden immunsuppressiv behandling) nøje overvejes og eventuelt konfereres med onkolog.
- Tidligere variceller eller herpes zoster.
- Risiko for hepatitis B eller C smitte.
- Hjerteinsufficiens – ved mistanke konfereres med kardiolog og udføres ekkokardiografi

Objektiv undersøgelse

- Lungestetoskopi, hjertestetoskopi, undersøgelse for lymfeknudevulst samt vurdere almentilstand

Røntgen af thorax mhp. aktiv eller tidligere TB

Laboratorieundersøgelser

- Interferon Gamma Release Assay (IGRA-test) (er der ikke adgang til denne anvendes Mantoux-hudtest)
- Ved tvivl om tidligere infektion med VZV, kan VZV antistofkoncentration bestemmes hos immunkompetente.
- HIV test
- Alle testes for hepatitis B med HBsAg, anti-HBs, anti-HBc og anti-HCV før start af behandling. Ved positiv HBsAg eller anti-HBc anbefales undersøgelse for HBV-DNA og HBeAg, og patienten henvises til afdeling, der behandler viral hepatitis

Profylakse

Vaccinationer

- HPV vaccination anbefales til kvinder i henhold til Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.
- VZV vaccination kan overvejes, hvis patienten ikke tidligere har haft variceller eller herpes zoster samt, er VZV antistof negativ og immunkompetent.
- Vaccination mod pneumokokker, ud fra vaccinationsstatus, anbefales forud for behandling og efterfølgende hvert 5. år.
- HBV vaccination kan overvejes hos seronegative patienter og specielt til patienter i risikogrupper.
- Udspørge om evt. vaccination med levende vaccine indenfor de sidste 3 måneder ([Link](#))
- Der anbefales årlig vaccination mod sæsoninfluenza jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.

Anden profylakse

- HBsAg positive patienter anbefales antiviral behandling ved start af anti-TNF-alfa behandling.
- Profylakse med isoniazid ved mistanke om latent TB Infektion

Information til patienten

- Behandling med anti-TNF-alfa giver generel øget risiko for infektioner
- Behandling med anti-TNF-alfa øger risiko for, at en latent tuberkulose infektion blusser op og giver anledning til sygdom. Hvis der er mistanke om latent tuberkulose anbefales forebyggende behandling.
- Latent tuberkulose smitter ikke, da bakterien er indkapslet, og der kun er få levende bakterier.
- Den øgede risiko for lymfom ved kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og anden immunsuppressiv behandling (især med thiopuriner) omtales.
- Kvinder informeres om at overholde de nationale retningslinjer for screening for cervixcancer. Vaccinationsstatus for humant papilloma virus (HPV) klarlægges.
- Information om behandling med anti-TNF-alfa under graviditet og amning henvises til guideline herom ([Link](#)).

- Patienten opfordres til at søge læge, hvis der opstår tegn på herpes zoster med henblik på tidlig opstart af behandling.

Indledning:

Baggrund:

Kronisk inflammatoriske sygdomme er gennem de sidste mere end 10 år i stigende grad blevet behandlet med biologiske lægemidler – og i særdeleshed anti-TNF-alfa. Brug af immunsupprimerende behandling, hovedsagelig azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat, sammen med anti-TNF-alfa anvendes hos et stigende antal patienter. Hermed øges risiko for opportunistiske infektioner. Infektioner som ofte er vanskelige at diagnosticere og forbundet med en ikke ubetydelig sygelighed og evt. fatal udkomme. På denne baggrund anbefales screening for mulige latente infektioner før behandling påbegyndes.

Dansk Gastroenterologisk Selskab nedsatte ultimo 2009 en ekspertgruppe til at vurdere evidens for tiltag, der anbefales før behandling med anti-TNF-alfa, primært til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, Mb. Crohn og colitis ulcerosa.

Anvendelse af anti-TNF-alfa sker i stor udstrækning såvel indenfor gastroenterologien (inflammatoriske tarmsygdomme) som reumatologien (reumatoid arthritis, psoriasis arthritis og spondylartropatier) og dermatologien (psoriasis). På denne baggrund fandt gruppens tovholder det ønskeligt, om man, specialerne imellem, kunne etablere en fælles anbefaling for screening før iværksat behandling med anti-TNF-alfa, samt at guideline havde accept fra det infektionsmedicinske selskab

Guideline er udarbejdet af repræsentanter for:
 Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
 Dansk Reumatologisk Selskab
 Dansk Dermatologisk Selskab og
 Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Anbefalingerne er relateret til behandlingstype og ikke til den enkelte sygdom.

Der foreligger guidelines for screening og forebyggelse af TB før start på anti-TNF-alfa behandling med meget mere baggrundsinformation på specialeselskabernes hjemmesider ([Link](#)).

Definitioner:

Infektioner i relation til behandling med anti-TNF-alfa blev valgt klassificeret i 5 grupper:

1. Tuberkulose (TB),
2. Humant Papillom Virus (HPV),
3. Hepatitis B og C,
4. Varicella Zoster Virus (VZV), Herpes Simplex Virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV) og Humant Immundefekt Virus (HIV)
5. Øvrige infektioner.

På grund af den kliniske betydning omfatter denne guideline også graviditet og amning, tidligere cancer sygdom og hjerteinsufficiens samt generel information om vaccination.

Forkortelser

IBD	Inflammatory Bowel Disease
RA	Reumatoid artrit
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
LTBI	Latent TB infektion
TST	Tuberkulin Skin Test (hudtest)
TB:	Tuberkulose
IFN- γ	Interferon Gamma

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Tuberkulose	Evidensniveau	Anbefaling
Der er markant øget risiko for reaktivering af TB infektion under anti-TNF-alfa behandling og patienter med LTBI skal gives forebyggende behandling før start på behandling med anti-TNF-alfa.	II-III	B
IGRA-test er mere sensitiv og anbefales frem for Mantoux hudtest.	II-III	C
Behandling med prednisolon og anden immunsuppressiv medicin kan resultere i inkonklusive og muligvis falsk negative IGRA-test (og Mantoux test) resultater. Ved negativ eller inkonklusiv test bør andre risikofaktorer vurderes.	II-III	C
Patienter anbefales IGRA-test (Mantoux test) før de starter behandling med immunsupprimerende midler.	IV	C

Humant Papillom Virus	Evidensniveau	Anbefaling
Kvinder anbefales at blive screenet for cervixcancer iht. Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.	IV	C
HPV vaccination anbefales til kvinder iht. Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.	IV	C

Hepatitis B + C	Evidensniveau	Anbefaling
Alle testes for hepatitis B med HBsAg, anti-HBs og anti-HBc før start af behandling. Er HBsAg eller anti-HBc positiv tages yderligere undersøgelser inklusive HBV-DNA og HBeAg.	IV	C
HBV vaccination anbefales hos seronegative patienter og anbefales hos patienter i risikogrupper.	I	C

HbsAg positive patienter anbefales profylaktisk antiviral behandling med nukleosid(tid) analoger ved start af anti-TNF-alfa behandling.	II	C
Hos HBsAg negative, anti-HBc positive patienter kan HBV reaktivering ske, men rutineprofylakse anbefales ikke; derimod kontrol af HBV-DNA hver ½ år samt opmærksomhed på leverenzymforhøjelse.	IV	C
Patienter anbefales testet for hepatitis C af hensyn til mulig hepatotoxicitet.	III	C

Varicella Zoster virus (VZV), Herpes Simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV) og Humant Immundefekt virus (HIV)	Evidensniveau	Anbefaling
Undersøgelse for latent eller subklinisk cytomegalovirus (CMV) infektion er ikke indiceret før start af anti-TNF-alfa behandling.	IV	B
Undersøgelse for latent herpes simplex infektion (HSV) før anti-TNF-alfa behandling er ikke indiceret.	II	B
Undersøgelse for latent eller subklinisk Epstein Barr Virus (EBV) før anti-TNF-alfa behandling er ikke indiceret.	Ila	B
Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster eller er vaccineret overfor skoldkopper, kan måling af VZV antistoffer og vaccination forud for anti-TNF-alfa behandling være indiceret.	IV	B
Patienter bør udspørges om risiko for HIV infektion. Undersøgelse for HIV smitte anbefales før behandling med anti-TNF-alfa.	IV	C
Der anbefales årlig vaccination mod sæsoninfluenza jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.	II	B

Øvrige infektioner	Evidensniveau	Anbefaling

Vaccination mod pneumokokker før behandling med anti-TNF-alfa og efterfølgende hvert 5 år anbefales. Læs afsnit herom for praktisk tilrettelæggelse af vaccination	IV	C
Fæcesundersøgelse for patogene tarmbakterier anbefales hos IBD patienter før start af behandling af differentialdiagnostiske grunde. - herunder <i>Clostridium difficile</i> - inklusiv undersøgelse for cytotoxin A + B.	IV III II	C B B
Der er ikke indikation for screening for de øvrige, i teksten nævnte, bakterielle og parasitære infektioner eller svampeinfektioner forud for behandling med anti-TNF-alfa.	IV	C

Cancer og hjerteinsufficiens	Evidensniveau	Anbefaling
Før anti-TNF-alfa behandling spørges om tidligere malign sygdom. Ved malign sygdom indenfor 2 til 5 år bør biologisk behandling (samt kombinationsbehandling med anden immunsuppressiv behandling) nøje overvejes og eventuelt konfereres med onkolog.	IV	C
Patienter skal nøje informeres om den øgede relative risiko for lymfom ved kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og anden immunsuppressiv behandling (især med thiopuriner)	I-II	A
Ved moderat til svær hjerteinsufficiens (EF <= 0.35) bør anti-TNF-alfa behandling undlades.	I	A

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet 1.5.2014

Søgning i PubMed og The Cochrane Library

Søgeord: tumor necrosis factor inhibitors, herpes simplex virus eller HSV, cytomegalovirus eller CMV, human papilloma virus eller HPV, varicella eller zoster, human immunodeficiency virus eller HIV, opportunistic infections, review Inflammatory bowel disease, tumor necrosis factor-alpha/analysis/*antagonists & inhibitors, adverse effects, guidelines, pregnancy, heart failure, neoplasms, safety, vaccination, infliximab, adalimumab, certolizumab, pneumonia, *Clostridium difficile*, *Streptococcus pneumoniae*.

Emneopdelt gennemgang:

Mycobacterium tuberculosis

Risiko for tuberkulose (TB) under behandling med anti-TNF-alfa.

Personer med en latent TB-infektion kan progredierte til aktiv TB [1], når der kommer ubalance i den immunologiske kontrol, som det ses ved underernæring, alderdom, HIV infektion og nu også under behandling med immunsupprimerende stoffer som anti-TNF-alfa [2–4].

Tuberkulose og anti-TNF-alfa i Danmark

Behandling med anti-TNF-alfa øger risiko for reaktivering af latent TB [5–7]. Screening og profylaktisk behandling reducerer risikoen for senere udvikling af TB markant [8,9], og det anbefales, at alle patienter screenes for latent TB inden de starter behandling med anti-TNF-alfa og at der gives forebyggende behandling til alle, hvor der er mistanke om latent TB infektion.

Screening for latent TB.

Der findes ingen 100 % specifikke og/eller sensitive metoder til at diagnosticere latent TB infektion. Man kan ikke med sikkerhed forudsige, hvilke patienter, der vil udvikle aktiv TB under anti-TNF-alfa behandling, men visse grupper er i større risiko end andre:

Følgende grupper er i stor risiko for at have en latent TB infektion der kan reaktiveres under immunsupprimerende behandling:

i) Personer med længerevarende ophold (>3 mdr.) i et TB-højincidensområde, ii) tæt kontakt med patient med smitsom TB, iii) radiologisk tegn på tidligere TB infektion, iv) tidligere behandling for aktiv TB eller latent TB, og endelig v) personer med en positiv IGRA eller Mantoux test eller personer der tidligere har haft TB.

Indirekte tests

Mantoux testen, og Interferon Gamma Release Assay (IGRA) i form af Quantiferon TB-Gold In-Tube (QFT-GIT) og T. SPOT-TB anvendes til at identificere personer, som kan være smittede med MTB. Alle test er afhængige af et velfungerende T celle system. IGRA-testen er meget specifik for MTB og i praksis er der ingen "falsk positive" resultater som tilfældet er med Mantoux testen.

Hverken IGRA-test eller Mantoux kan skelne mellem aktiv TB og latent TB infektion og begge test er påvirkelige af immunsuppression. IGRA-testen er mere sensitiv end Mantoux især blandt immunsupprimerede, med færre falsk negative og inkonklusive resultater [10]. I modsætning til Mantoux testen har IGRA testen en indbygget positiv kontrol, hvilket giver mulighed for at skelne de sandt negative resultater fra de falsk negative resultater, som her vil være inkonklusive.

Hvad ved vi om IGRA-test blandt kandidater til anti-TNF-alfa behandling i Danmark?

Vi ved at ca. 5-7 % af patienter med reumatologiske lidelser i Danmark og < 2 % af patienter med IBD skal tilbydes forebyggende behandling på baggrund af en positiv IGRA-test [11] Færre IBD patienter, vil skulle i forebyggende behandling, da disse patienter er yngre og færre kommer fra et TB højendemisk område.

Behandling med prednisolon og andre immunsupprimerende lægemidler kan påvirke udfaldet af IGRA-testen

Der er en øget forekomst af inkonklusive IGRA-test resultater hos personer i immunsuppressiv behandling med prednisolon [2,11–13] og flere inkonklusive resultater hos patienter med anden samtidig medicinering og anden comorbiditet [12,13]. Man må være opmærksom på at IGRA-testen og Mantoux testen har en lavere sensitivitet og flere falsk negative resultater, hvis den laves mens patienten får immunsupprimerende medicin som prednisolon, azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat eller anti-TNF-alfa og /eller er svært akut syge.

Hvad gør vi så?

Alle med mistanke om latent TB infektion skal tilbydes forebyggende behandling med isoniazid i 6 måneder.

- Indvandrer fra højendemisk område (incidens over 50/100.000)
- Længerevarende rejse (> 3 mdr.) i højendemisk område og kontakt lokalt
- Tidligere kontakt med smittefarlig patient
- Positiv IGRA-test
- Positiv Mantoux (> 12 mm hos BCG-vaccinerede eller > 6 mm hos uvaccinerede)
- TB suspekt røntgen af thorax og fravær af mistanke om aktiv TB

Henvielse til yderligere vurdering hos infektionsmedicinsk eller lungemedicinsk speciallæge ved

- Tidligere behandlet for aktiv TB eller LTBI.
- Mistanke om aktiv TB
- Mistanke om falsk negativ IGRA-test eller Mantoux
- Inkonklusiv IGRA-test + risikofaktorer.

Patienter med tidligere behandlet TB kan efter vurdering af tidligere behandling, behandles med anti-TNF-alfa, men under øget overvågning for reaktivering

Det anbefales, at man IGRA screener sine patienter i god tid og helst **før** start på behandling med immunsuppressiv medicin for at undgå inkonklusive og falsk negative test.

Hvis en patient, der er i prednisolon eller anden immunsupprimerende behandling, har en negativ eller inkonklusiv IGRA-test, skal andre risikofaktorer undersøges grundigt.

Bivirkninger ved isoniazid er bl.a. leverpåvirkning, neuropati og CNS bivirkninger. Patienten bør følges tæt i forhold til compliance og bivirkninger samt påvirket leverbiokemi.

Man kan påbegynde anti-TNF-alfa behandling efter 1 måneds forebyggende behandling.

Trods gennemført profylakse, må man mistænke og undersøge for TB hvis patienten får symptomer der ikke let forklares på anden vis.

Re-screening?

Incidensen af TB i Danmark er meget lille og gentagen testning med IGRA synes ikke indiceret.

Hvis en patient har været udsat for mulig TB smitte eller det er mange år siden sidste screening, vil det være naturligt at screene patienten igen før fornyet immunsuppressiv behandling.

Akut behandlingsbehov

I visse tilfælde af svær aktiv IBD vil man kunne undgå operation ved umiddelbart at starte anti-TNF-alfa behandling.

I disse tilfælde prioriteres patientens sygdom over svar på den immunologiske test.

Patienten screenes med grundig vurdering af risikofaktorer for aktiv TB og LTBI, der laves røntgen af thorax og IGRA-test eller evt. Mantoux.. Hvis der er usikkerhed, om der er anamnestisk eller radiologisk mistanke om LTBI opstartes TB profylakse og patienten konfereres med infektionsmediciner eller lungemediciner. Ved efterfølgende positiv Mantoux eller IGRA-test skal patienten fortsætte/ starte profylakse og vurderes løbende for mulige tegn på TB reaktivering.

Ved negativ IGRA-test (evt. Mantoux), negativ anamnese og normalt røntgen af thorax vurderes patienten løbende for mulige tegn på reaktivering, da vores screening ikke er 100 % sikker. IGRA-test kan evt. gentages.

Humant Papillom Virus (HPV)

HPV, især typerne 16 og 18, er en forudsætning for udvikling af cervixcancer og forstadier hertil [14,15]. Kvinder i alderen 23-65 år anbefales screening for cervixcancer hvert 3. år eller 5. år. Andre anogenitale cancere har en svagere association til HPV infektion. HPV typerne 6 og 11 resulterer i kondylomer, mens almindelige vorter er knyttet til andre HPV typer. Endelig skyldes larynxpapillomer hyppigst infektion med HPV 6 og 11. Ved immunsuppression i forbindelse med organtransplantation og HIV infektion ses en øget forekomst af HPV associerede cancere [16]. Hos de samme patienter er der en øget risiko for vanskeligt behandlelige vorter.

Effekten af anti-TNF-alfa behandling på HPV associerede sygdomme er uafklaret. Der er enkelte rapporter om forværring af eksisterende anogenitale kondylomer efter behandling med infliximab og etanercept [17](15), men i randomiserede kliniske studier og patientregistre er der ikke rapporteret om øget forekomst af kutane HPV infektioner eller HPV associerede cancerformer [18–20].

Bivalent HPV vaccine beskytter mod højrisikotyperne 16 og 18, mens kvadrivalent HPV vaccine tillige er rettet mod typerne 6 og 11 og dermed beskytter mod kondylomer. HPV vaccine yder høj beskyttelse hos immunkompetente personer [21,22]. HPV vaccinerne er godkendt til fra 9 år og har størst effekt, hvis den gives inden den seksuelle debut. Vaccinen tilbydes til 12-årige piger som led i børnevaccinationsprogrammet, men er i øvrigt gratis for 12-18-årige. I USA, hvor HPV vaccination anbefales op til 26 års alderen, gælder samme anbefalinger for immunsupprimerede [23]. Immunresponsen på HPV vaccination er nedsat hos HIV-positive og rygere [24]. Det vides ikke om patienter i anti-TNF-alfa behandling har et ændret respons på HPV vaccination.

Hepatitis B og C

Hepatitis B.

Hepatitis B har en prævalens på 0,3 % i Danmark. Personer født i andre lande har en højere forekomst. Speciel høj er forekomsten i Østasien.

Et spansk multicenter studie har nyligt vist, at prævalensen af HBV infektion hos IBD patienter svarer til baggrundsbefolkningens [25].

Data fra HBsAg positive cancerpatienter indikerer at reaktivering af HBV replikationen sker hos 20-50 % af patienter som får immunsuppressiv behandling eller cancer kemoterapi [26].

Betydningen af behandling med anti-TNF-alfa på HBV infektion er ikke undersøgt, men der er nu et stigende antal case-rapporter omhandlende patienter med HBV infektion, som reaktiveres under behandling med anti-TNF-alfa, med et meget varierende klinisk forløb, eventuelt medførende akut fulminant leversvigt. De fleste tilfælde er set hos HBsAg positive patienter, men der er også set tilfælde hos patienter, som er HBsAg negative og kun anti-HBc positive [27–29].

HbsAg positive patienter og patienter med kronisk aktiv HBV infektion skal henvises til specialafdeling og behandles profylaktisk med antiviral terapi ved start af anti-TNF-alfa behandling. Ved betydelig transaminaseforhøjelse kan det være hensigtsmæssigt at påbegynde behandlingen inden anti-TNF-alfa behandling, men det må afhænge af en konkret vurdering af de to sygdomme. Den profylaktiske behandling forhindrer reaktivering og vil normalt være en nukleosid analog givet som tablet x 1 dagligt uden væsentlige bivirkninger.

HBV vaccination skal overvejes hos alle HBV seronegative patienter og anbefales hos risikogrupper i følge Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Effekten af vaccination kan være mindre på grund af behandlingen, hvorfor serologisk respons bør måles efter vaccination er gennemført.

Hepatitis C.

I Nordeuropa og USA estimeres at 0,2- 2 % af befolkningen er inficeret med HCV, hvorimod det i Sydeuropa er noget højere (3-5 %). TNF-alfa's betydning for regulering og replikation af HCV infektionen er uklar, men anti-TNF-alfa kan muligvis have en positiv indflydelse på HCV infektionen, dog kunne man ikke se nogen bedring under anti-TNF-alfa behandling hos rheumatoid artrit patienter med HCV [30].

Patienter med HCV kan således behandles med anti-TNF-alfa under observation af leverfunktion, som kan påvirkes, specielt ved samtidig anden viral infektion (HBV/HIV)[31]. Patienter anbefales screenet for HCV før behandling.

Varicella Zoster virus (VZV)

Varicella zoster virus (VZV) er årsag til to forskellige sygdomsforløb: den primære infektion, skoldkopper/varicella, og reaktivering af latent VZV i form af helvedesild/herpes zoster (HZ). Tidligere infektion kan afgøres ved måling af VZV IgG antistoffer. Reaktivering af VZV forekommer i alle aldre, men hovedsageligt hos ældre og immunsupprimerede, hvor risikoen for disseminering og komplikationer er øget. Herpes zoster er en almindelig rapporteret bivirkning i kliniske studier med anti-TNF-alfa behandling. Alvorlige og fatalt forløbende infektioner er beskrevet.

Vaccination mod primær variceller, hos patienter der er varicella-zoster-antistof negative, er en mulighed. Vaccinen indeholder levende, svækket varicella-zoster-virus. Vaccination mod reaktivering (i form af HZ) er nu blevet tilgængelig i Danmark. Vaccinationen reducerer hos raske i aldersgruppen over 60 år incidensen af HZ med 50 % og risikoen for postherpetisk neuralgi med 66 % [32]. Da zoster-vaccinen er levende svækket og må derfor heller ikke gives under TNF hæmmer behandling

I ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) guidelines anbefales at det vurderes om patienten tidligere har haft VZV-infektion. Hos patienter uden entydig anamnese for tidligere skoldkopper eller zoster anbefales undersøgelse for VZV IgG antistoffer. Vaccination anbefales til ikke-immuniserede immunkompetente patienter mindst 3 uger før behandling med immunsupprimerende lægemidler. Hos patienter, der er i immunosuppressiv behandling anbefales ophør i mindst 3-6 måneder før vaccination [31]. American College of Rheumatology anbefaler, at man overvejer zoster-vaccination til alle RA patienter på \geq 60 år, som er varicella-zoster antistof positive, også selv om de modtager MTX eller lavdosis steroid.

Herpes Simplex virus (HSV)

Primær infektion med *Herpes Simplex virus* (HSV) i immunkompetente individer resulterer oftest i en asymptomatisk til mildt forløbende og selv-limiterende oro-labial (HSV type 1) eller genital (HSV type 2) HSV infektion. Immunkompromitterede patienter har større risiko for en dissemineret infektion. Der foreligger få case-reports med udvikling af HSV-encephalitis og svær udbredt kutan HSV infektion under behandling med anti-TNF-alfa.

Der foreligger ikke vaccine overfor HSV-infektion.

Cytomegalovirus (CMV)

De fleste infektioner med *Cytomegalovirus* (CMV) er asymptomatiske, men kan give anledning til et mononukleose-lignende sygdomsbillede. Reaktivering af CMV kan optræde under immunsupprimerende behandling, men er ofte asymptomatiske [31]. Der foreligger adskillige rapporter om CMV infektion som komplikation til infliximab-behandling, hvor CMV infektionen først optræder efter flere måneders behandling. Der er ikke markedsført vaccination mod CMV i Danmark. Ved svær CMV-colitis anbefales antiviral behandling og pause med immunsupprimerende behandling.

Screening for latent eller subklinisk infektion med CMV er ikke nødvendigt forud før start af anti-TNF-alfa behandling.

Epstein-Barr virus (EBV)

Epstein-Barr virus (EBV) er en meget hyppig viral infektion og op til 90-95 % vil have haft infektionen i 35-40 års alderen. Efter primærinfektion med EBV persisterer virus i cirkulerende B-lymfocytter. Udover mononukleose er EBV associeret til Burkitt's lymfom og naso-pharyngealt carcinom. Der er beskrevet case-reports, hvor man har associeret behandling med biologiske lægemidler med debut af EBV-infektion. Der eksisterer ingen vaccine mod EBV.

Screening for latent eller subklinisk infektion med EBV er ikke nødvendigt forud for start af anti-TNF-alfa behandling.

Human Immundefekt virus (HIV)

Tumor nekrose faktor er involveret i patogenesen af HIV-infektionen, idet den øger den cellulære spredning af virus og stimulerer virusreplikationen. Sikkerheden ved behandling af HIV-patienter med anti-TNF-alfa og immunosuppressive lægemidler stammer overvejende fra case-reports, og generelt blev der ikke fundet øget forekomst af opportunistiske infektioner eller en øget virus replikation [33]. Screening for HIV anbefales for at udelukke erhvervet immundefekt.

Influenza virus

Immunsuppression øger formodentlig risikoen for at udvikle svær/kompliceret influenza [34]. Blandt IBD patienter er der få data omkring incidensen af influenzainfektion, men forekomsten er næppe øget blandt patienter der får immunsuppressiv behandling [35].

Årlig vaccination mod sæsoninfluenza mindsker risikoen for infektion og vaccination anbefales til alle. Der er påvist let nedsat respons på vaccinen under behandling med immunsupprimerende lægemidler [31]. Sundhedsstyrelsens generelle vejledning kan følges.

Andre bakterielle og parasitære infektioner samt svampeinfektioner

Bakteriel pneumoni er en af de hyppigste opportunistiske infektioner hos patienter i behandling med anti-TNF-alfa. Patienter i behandling med anti-TNF-alfa vurderes at være i høj risiko for infektioner med pneumokokker generelt [36,37] og invasive pneumokokinfektioner er set under behandlingen [38]. Der anbefales aktuelt to forskellige pneumokokvacciner; en 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13) og en 23-valent pneumokok polysaccharid vaccine (PPSV13) Advisory Committee on Immunization Practices anbefaler at patienter > 18 år, der ikke tidligere er vaccineret mod pneumokokker, bør vaccineres. Der bør efterfølgende boost-vaccineres hvert 5. år [31,39]. [Link til SSI vejledning om pneumokokvaccination.](#)

Flere studier viser en nedsat effekt af immuniseringen, hvis den foretages under immunsupprimerende behandling. Vaccinationerne bør derfor om muligt gives mindst to uger før opstart af immunsupprimerende behandling [40,41]

IBD-patienter, der behandles med anti-TNF-alfa har risiko for sværere infektioner med *Salmonella enteritidis* og *Salmonella typhimurium*. Bakteriel gastroenterit kan simulere aktivitet i tarmsygdommen og fæces bør undersøges for patogene tarmbakterier ved sygdomsaktivitet og før eventuel opstart af anti-TNF-alfa hos patienter med IBD.

Hyppigheden af infektion med *Clostridium difficile* (CDI) er signifikant stigende hos patienter med IBD og involvering af colon [42,43]. Samtidig IBD og CDI medfører stigende indlæggelsesbehov, forlænget indlæggelsestid og firedobling af mortalitet. Der er signifikant øget risiko for CDI hos IBD-patienter med coloninvolvering i immunsupprimerende behandling med corticosteroider eller thiopuringer, men der er ikke fundet nogen ekstra øget risiko for at udvikle CDI når der tillægges infliximab til anden immunsupprimerende behandling [44]. Det anbefales at undersøge fæces for *C. difficile* hos alle IBD-patienter ved mistanke om aktivitet i sygdommen. Der bør undersøges for både cytotoxin A og B.

Patienter, der behandles med anti-TNF-alfa, har højere risiko for infektioner med *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp. og *Legionella pneumophila*. Sygdommene findes ikke latente og kan derved ikke reaktiveres ved behandling med anti-TNF-alfa. Der anbefales ikke screening forud for behandling.

De fleste data om opportunistiske infektioner med svampe og parasitter stammer fra kasuistiske meddelelser. Derfor er det aktuelt ikke muligt at angive en sikker risiko for disse infektioner under behandling med anti-TNF-alfa [31]. Af disse opportunistiske infektioner er lokale infektioner med *Candida* spp. langt de hyppigste.

Der anbefales ikke generel screening for infektion med svampe eller parasitter forud for behandling med anti-TNF-alfa. Patienter med ophold i endemiske områder eller med tidligere infektion med svampe eller parasitter må vurderes i hvert enkelt tilfælde og eventuelt drøftes med infektionsmediciner.

JC virus

Infektion og udvikling af Progressiv Multifokal Leucoencephalopathy (PML) er set ved behandling med natalizumab (Tysabri®) og en række andre immunsupprimerende behandlinger, men ikke ved anti-TNF-alfa behandling.

Vaccinationer til patienter, der skal begynde biologisk behandling

Generelt anbefales, at vaccinationer (inklusive eventuelle rejsevaccinationer) gennemføres forud for påbegyndelse af behandling med biologiske lægemidler for at opnå det bedste respons og den mindste risiko. Hos patienter, der allerede er startet behandling med anti-TNF-alfa kan inaktiverede vacciner benyttes uden risiko, men det immunologiske respons er forventeligt ringere - især hos de patienter, der er mest immunsupprimerede og i størst risiko for alvorlige infektioner.

Ikke alle vacciner kan gives samtidigt; f.eks. skal der gå min. 8 uger mellem de to pneumokokvacciner, vacciner der indeholder levende svækkede mikroorganismer bør gives mindst 4 uger før start på biologisk behandling, og der skal gå mindst 3 måneder efter ophørt behandling med biologiske lægemidler før levende svækkede vacciner må anvendes grundet risikoen for vaccine-associeret sygdom. Anti-TNF-alfa, anvendt alene eller i kombination med DMARDs, har været forbundet med nedsat respons overfor influenza- og pneumokokvaccination.[45]. Trods det nedsatte respons var postvaccination antistof-niveauerne dog oftest tilstrækkelige til at yde beskyttelse for hovedparten af patienter.

Andre forhold:

Anti-TNF-alfa blokerer induktionen af den T-celle inducerede immunitet af konjugerede vacciner, og derfor anbefales det, at pneumokokvaccinen, PCV-13, administreres fire uger eller mere inden anti-TNF-alfa behandling [46]. Da der også er vist nedsat immunrespons overfor vaccination mod influenza, hepatitis A og B, forventes også risiko for nedsat respons for øvrige vacciner.

Endelig anbefales det at vaccination mod difteri og tetanus er opdateret,

Levende svækkede vacciner er:

Varicella, herpes zoster, gul feber, tyfus (kapsler), tuberkulose (BCG), og mæslinger/forårssyge/røde hunde (MFR) og rotavirus.

Cancer

Cancer generelt

Der er ikke en øget malignitetsrisiko ved anti-TNF-alfa behandling *per se*. En metaanalyse af 22 placebo kontrollerede randomiserede undersøgelser af anti-TNF-alfa behandling ved IBD (over 7000 patienter) fandt ikke nogen øget risiko for cancer blandt anti-TNF-alfa behandlede patienter i undersøgelsesperioden [47]. I en dansk nationwide registerbaseret IBD kohorte undersøgelse af 4553 anti-TNF-alfa behandlede IBD patienter med median opfølgningstid på 3,7 år fandtes ingen øget cancerisiko i forhold til 51.593 IBD patienter, som ikke var blevet behandlet med anti-TNF-alfa [48]. I en meta-analyse af 36 klinisk kontrollerede undersøgelser (19.041 patienter) af adalimumab-behandling ved en række autoimmune sygdomme (inklusive Crohn's sygdom) har ikke vist en øget malignitetshyppighed [2].

En ekstensiv meta-analyse af registreringsundersøgelser, samt systematisk vurdering af langtidsopfølgningsstudier af anti-TNF-alfa behandling ved reumatoid arthritis fra 2012 viste ingen øget malignitetsrisiko. En samlet standardiseret incidensrate ratio (SIR) for total malignitet og for nonmelanom hudcancer var henholdsvis 0,81 og 0,79 – og uden øget total malignitet hyppighed i opfølgningsstudierne i forhold til forventet for den generelle population [49].

I et dansk kohorte studie af 9686 arthritis patienter kunne der ikke påvises en øget incidens af cancer generelt blandt anti-TNF-alfa behandlede RA patienter i forhold til RA patienter, som ikke var blevet anti-TNF-alfa behandlet. For begge grupper var der en let øget cancerisiko i forhold til den generelle population på henholdsvis SIR 1,27 og SIR 1,25. I forhold til den generelle population har anti-TNF-alfa behandlede RA patienter øget incidens af non-melanom hudcancer (SIR: 1,92) og kombineret lymfom/hæmatopoetisk cancer (SIR: 2,24).

De anti-TNF-alfa behandlede RA patienter havde en øget risiko for koloncancer og ovariecancer i forhold til RA patienter, der ikke blev anti-TNF-alfa behandlet – men ingen øget risiko i forhold til den generelle population [50]

Lymfom

Det er usikkert om anti-TNF-alfa behandling alene giver anledning til øget lymfom-hyppighed. I en meta-analyse af 26 undersøgelser (8905 patienter med Crohn's sygdom: 9 klinisk kontrollerede undersøgelser, 3 kohorte undersøgelser og 14 konsekutive case undersøgelser) med infliximab, adalimumab samt certolizumab forekom i alt 13 tilfælde af non-Hodgkin lymfom [51], men 11 af disse patienter var eller havde været i behandling med anden immunsupprimerende behandling (thiopuriner/methotrexat). Samlet var lymfom risikoen 6.1 per 10.000 patientår versus en forventet lymfom-risiko på 1.9 per 10.000 patientår (data fra the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registret). Den standardiseret incidensrate ratio (SIR) var 3,2. Opdelt på køn og alder var det kun for mænd mellem 20 til 54 år at SIR var statistisk signifikant forhøjet (SIR: 5,9).

Thiopurin behandling alene blandt patienter med IBD giver øget risiko for lymfom med en relativ risiko øgning på 4 – 5 hos patienter i thiopurinbehandling versus dem som aldrig havde fået thiopuriner [52,53].

Der er en øget forekomst af en sjælden lymfom type med meget høj mortalitet (hepatosplenisk T-celle lymfom - HSTCL) blandt især yngre mænd i anti-TNF-alfa behandling - oftest kombineret med anden immunosuppression – især thiopuriner [54–57]. HSTCL er dog også fundet blandt anti-TNF-alfa naive patienter i thiopurin behandling [57] eller blandt patienter i anti-TNF-alfa behandling naive for anden immunosuppression [58]. I en opgørelse af 37 HSTCL tilfælde blandt patienter med Crohn's sygdom var 84 % yngre end 40 år og 86% var mænd [58].

Incidensen af lymfom er øget ved RA og er associeret til høj sygdoms aktivitet [59,60]. Risikoen hos RA patienter sammenholdt med baggrundsbefolkningen er øget 2-5 fold [61–63] og samme risiko ses hos RA patienter, der har modtaget anti-TNF-alfa [59,62,64].

Samlet er der en højere risiko for T-celle non-Hodgkin lymfomer (hyppigst HSTCL samt kutane lymfomer) ved kombinationsbehandling med anti-TNF-alfa behandling og thiopurin i forhold til anti-TNF-alfa behandling alene [65].

Cervix cancer/dysplasi

Der er ikke påvist en generel øget risiko for abnorm cervikalt skrab (smear) eller cervixcancer blandt kvinder med kronisk inflammatorisk tarmsygdom [66–68]. Der var en lidt øget risiko [67][62] for cervixcancer blandt kvinder, som havde fået kombineret glukokortikoider og thiopurin behandling (odds ratio: 1,4; CI: 1,2 – 1,8). Se endvidere under HPV.

Generelt er de absolutte hyppigheder af malignitet ved anti-TNF-alfa behandling alene eller i kombination med immunosuppression særdeles lavt [69,70].

Brug af anti-TNF-alfa behandling ved tidligere malign sygdom

Der foreligger to observationelle kohorte studier af reumatologiske patienter angående brug anti-TNF-alfa behandling, hvor patienterne har været behandlet for tidligere cancersygdomme [71,72]. Samlet var der ingen øget recidivrate af cancer blandt de anti-TNF behandlede (samlet antal patienter 233) versus de 175 DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) behandlede patienter.

I et systematisk review af immunosuppression behandling ved IBD og cancer tilrådes at anti-TNF-alfa behandling kan bruges som "rescue" behandling 2-5 år efter tidligere behandlet cancer[73] afhængigt af recidivrisikoen for den pågældende cancer.

Graviditet og amning

Infliximab og adalimumab er med henblik på graviditet klassificeret af Food and Drug Administration (FDA) som klasse B stoffer (dyrestudier har ikke vist nogen føtal risiko, men der eksisterer ikke nogen humane

kontrollerede undersøgelser) – anvendelse af anti-TNF-alfa under graviditet og amning er behandlet i en DSGH guideline fra 2011 [74] ([Link](#))

Hjerteinsufficiens

Anti-TNF-alfa (infiximab) har været vurderet som behandling overfor placebo i en klinisk kontrolleret undersøgelse af stabil kronisk hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III og IV) med venstre ventrikel ejection fraction (EF) \leq 0.35). Der var i gruppen med infiximab infusioner (10 mg/kg legemsvægt) en øget dødelighed [75]. Der er ikke påvist nogen øget risiko for udvikling af hjertesvigt ved anti-TNF-alfa behandling (infiximab, adalimumab) blandt patienter med reumatoid arthritis og Crohns sygdom [76].

Litteratursøgning og referencer:

- 1 Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;**49**:1–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881762> (accessed 23 May2014).
- 2 Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, *et al.* Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1863–9. doi:10.1136/ard.2008.102103
- 3 Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, *et al.* Infiximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;**6**:1212–7; quiz 1176. doi:10.1016/j.cgh.2008.05.010
- 4 Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis* 2009;**22**:403–9. doi:10.1097/QCO.0b013e32832dda55
- 5 Askling J, Fored CM, Brandt L, *et al.* Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1986–92. doi:10.1002/art.21137
- 6 Souto A, Maneiro JR, Salgado E, *et al.* Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;**53**:1872–85. doi:10.1093/rheumatology/keu172
- 7 Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infiximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014;**91**:47–55. doi:10.3899/jrheum.140102
- 8 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane database Syst Rev* 2004;:CD000171. doi:10.1002/14651858.CD000171.pub2
- 9 Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, *et al.* Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1766–72. doi:10.1002/art.21043

- 10 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010;**137**:952–68. doi:10.1378/chest.09-2350
- 11 B elard E, Semb S, Ruhwald M, *et al.* Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:2340–9. doi:10.1002/ibd.21605
- 12 Kleinert S, Kurzai O, Elias J, *et al.* Comparison of two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:782–4. doi:10.1136/ard.2009.113829
- 13 Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, *et al.* Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2009;**36**:1876–84. doi:10.3899/jrheum.081292
- 14 Mu oz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;**19**:1–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091143> (accessed 23 May2014).
- 15 Mu oz N, Bosch FX, de Sanjos  S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;**348**:518–27. doi:10.1056/NEJMoa021641
- 16 Human papillomavirus infection. *Am J Transplant* 2004;**4**:95–100.
- 17 Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, *et al.* Genital HPV lesions and molluscum contagiosum occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology* 2008;**216**:364–5. doi:10.1159/000117709
- 18 Enbrel  summary of product characteristics. 2010.
- 19 Humira  summary of product characteristics. 2010.
- 20 Remicade  summary of product characteristics. 2010.
- 21 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;**367**:1247–55. doi:10.1016/S0140-6736(06)68439-0
- 22 Villa LL, Costa RLR, Petta CA, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;**6**:271–8. doi:10.1016/S1470-2045(05)70101-7
- 23 Recommended adult immunization schedule: United States, 2009*. *Ann Intern Med* 2009;**150**:40–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124819> (accessed 23 May2014).
- 24 Giorgi C, Di Bonito P, Grasso F, *et al.* Clinical and epidemiological correlates of antibody response to human papillomaviruses (HPVs) as measured by a novel ELISA based on denatured recombinant HPV16 late (L) and early (E) antigens. *Infect Agent Cancer* 2008;**3**:9. doi:10.1186/1750-9378-3-9
- 25 Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, *et al.* Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:57–63. doi:10.1038/ajg.2008.4
- 26 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;**45**:507–39. doi:10.1002/hep.21513

- 27 Madonia S, Orlando A, Scimeca D, *et al.* Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:508–9. doi:10.1002/ibd.20035
- 28 Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, *et al.* Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;**12**:974–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16521231> (accessed 23 May2014).
- 29 Shale MJ. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull* 2009;**92**:61–77. doi:10.1093/bmb/ldp036
- 30 Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, *et al.* Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:1078–82. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754346&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> (accessed 23 May2014).
- 31 Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;**8**:443–68. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013
- 32 Kofoed K, Rønholm F, Gerstoft J, *et al.* [Prevention of herpes zoster by vaccination]. *Ugeskr Laeger* 2011;**173**:110–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219841> (accessed 24 Oct2014).
- 33 Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, *et al.* The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:710–2. doi:10.1136/ard.2007.081513
- 34 Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, *et al.* Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;**8**:e1001053. doi:10.1371/journal.pmed.1001053
- 35 Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, *et al.* Incidence and characteristics of the 2009 influenza (H1N1) infections in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2013;**7**:308–13. doi:10.1016/j.crohns.2012.06.019
- 36 Sands BE, Cuffari C, Katz J, *et al.* Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;**10**:677–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472534> (accessed 23 May2014).
- 37 Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, *et al.* Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;**101**:1834–40. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00646.x
- 38 Colombel J-F, Loftus E V, Tremaine WJ, *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;**126**:19–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699483> (accessed 3 May2014).
- 39 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) M and MWR. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AICP). 2012. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6140.pdf>
- 40 Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, *et al.* Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;**18**:1042–7. doi:10.1002/ibd.21800

- 41 Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, *et al.* Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:148–54. doi:10.1038/ajg.2009.523
- 42 Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**33**:428–41. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x
- 43 Berg AM, Kelly CP, Farraye F a. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**:194–204. doi:10.1002/ibd.22964
- 44 Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, *et al.* Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;**30**:253–64. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x
- 45 Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, *et al.* Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2013;**15**:R1. doi:10.1186/ar4127
- 46 Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:414–22. doi:10.1136/ard.2010.137216
- 47 Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**:447–58. doi:10.1111/apt.12624
- 48 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, *et al.* Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;**311**:2406–13. doi:10.1001/jama.2014.5613
- 49 Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T, *et al.* Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol*; **30**:756–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766000> (accessed 5 Aug2014).
- 50 Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, *et al.* Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:79–82. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201969
- 51 Siegel CA, Marden SM, Persing SM, *et al.* Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;**7**:874–81. doi:10.1016/j.cgh.2009.01.004
- 52 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, *et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;**54**:1121–5. doi:10.1136/gut.2004.049460
- 53 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;**374**:1617–25. doi:10.1016/S0140-6736(09)61302-7
- 54 Rosh JR, Gross T, Mamula P, *et al.* Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:1024–30. doi:10.1002/ibd.20169

- 55 Shale M, Kanfer E, Panaccione R, *et al.* Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;**57**:1639–41. doi:10.1136/gut.2008.163279
- 56 Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;**58**:1427–36. doi:10.1136/gut.2009.181982
- 57 Moran G, Dillon J, Green J. Crohn's disease, hepatosplenic T-cell lymphoma and no biological therapy: are we barking up the wrong tree? *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:1281–2. doi:10.1002/ibd.20802
- 58 Selvaraj SA, Chairez E, Wilson LM, *et al.* Use of case reports and the Adverse Event Reporting System in systematic reviews: overcoming barriers to assess the link between Crohn's disease medications and hepatosplenic T-cell lymphoma. *Syst Rev* 2013;**2**:53. doi:10.1186/2046-4053-2-53
- 59 Baecklund E, Ekblom A, Sparén P, *et al.* Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;**317**:180–1. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=28610&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> (accessed 23 May2014).
- 60 Geborek P, Bladström A, Turesson C, *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:699–703. doi:10.1136/ard.2004.030528
- 61 Herrinton LJ, Liu L, Shoor S, *et al.* Risk of lymphoproliferative cancer among patients with severe rheumatoid arthritis, 1996–2002. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:574–5. doi:10.1136/ard.2007.075986
- 62 Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, *et al.* Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;**43**:128–31. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1001446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> (accessed 23 May2014).
- 63 Askling J, Baecklund E, Granath F, *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:648–53. doi:10.1136/ard.2007.085852
- 64 Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;**27**:307–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15061685> (accessed 23 May2014).
- 65 Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, *et al.* T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013;**108**:99–105. doi:10.1038/ajg.2012.334
- 66 Hutfless S, Fireman B, Kane S, *et al.* Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**28**:598–605. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03766.x
- 67 Singh H, Demers AA, Nugent Z, *et al.* Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;**136**:451–8. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.021
- 68 Mahadevan U. Cervical neoplasia risk in IBD: truth or hysteria? *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:1619–20. doi:10.1002/ibd.20957
- 69 Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**:1306–21. doi:10.1097/MIB.0b013e3182807618

- 70 Dulai PS, Siegel CA, Colombel J-F, *et al.* Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut* Published Online First: 26 June 2014. doi:10.1136/gutjnl-2014-307126
- 71 Lunt M, Watson KD, Dixon WG, *et al.* No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:3145–53. doi:10.1002/art.27660
- 72 Strangfeld A, Hierse F, Rau R, *et al.* Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;**12**:R5. doi:10.1186/ar2904
- 73 Bernheim O, Colombel J-F, Ullman TA, *et al.* The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut* 2013;**62**:1523–8. doi:10.1136/gutjnl-2013-305300
- 74 Becker S, Christensen LA, Knudsen AH, Nordgaard-Lassen I, Juelsgaard Nielsen M, Theede K WB. Medicinsk behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme under graviditet og amning. 2012;:1–10.http://mit.dsgb.net/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=60
- 75 Chung ES, Packer M, Lo KH, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (AT. *Circulation* 2003;**107**:3133–40. doi:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
- 76 Listing J, Strangfeld A, Kekow J, *et al.* Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;**58**:667–77. doi:10.1002/art.23281