**Rekommandationer for udredning og behandling af tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling**

**Udgiver:**

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

og Dansk Lungemedicinsk Selskab

**Arbejdsgruppe** (alfabetisk)

Søren Jensen-Fangel, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital

Jannik Helweg-Larsen, Region Hovedstaden, Rigshospitalet.

Andreas Fløe Hvass, Region Midtjylland, Aarhus Universitetshospital

Sidse Graff Jensen Region Hovedstaden, Herlev-Gentofte Hospital

Lilian Kolte, Region Hovedstaden, Nordsjællands Hospital

Lykke Larsen, Region Syd, Odense Universitetshospital

Daria Podlekareva Region Hovedstaden, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital

Pernille Ravn, Region Hovedstaden, Herlev-Gentofte Hospital

Frauke Rudolf, Region Midt, Aarhus Universitetshospital

Torsten Roed, Region Nord, Aalborg Universitetshospital

Michala Vaaben Rose, Region Hovedstaden, Amager-Hvidovre Hospital

**Tovholder:** Pernille Ravn og Michala Vaaben Rose

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

**Status**

Første udkast: 6 september 2022

Aktuelle udkast 11. januar 2023

Diskuteret på Hindsgavl xxx

Korrigeret udkast xxx

Endelig guideline: dato

Aktuel version 1

Guideline skal revideres senest: xx.x.xxxx

**Guidelines har været til høring i**

Gastromedicinsk selskab

Reumatologisk selskab,

Dermatologisk,selskab

Onkologisk selskab

Hæmatologisk selskab.

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

**Indholdsfortegnelse**

[Målgruppe og anvendelsesområde 3](#_Toc124193687)

[Afgrænsning 3](#_Toc124193688)

[Definitioner 3](#_Toc124193689)

[Forkortelser 3](#_Toc124193690)

[Box 1a. Quickguide: Screening for og behandling af tuberkuloseinfektion 4](https://d.docs.live.net/20eb8d244239007d/Skrivebord/DSI%20og%20DLS%20Tuberkuloseinfektion%20hos%20immunsupprimerede-%20screening%20og%20behandling%20v.9%20jan%202023.docx#_Toc124193691)

[Box 1b. Quickguide: Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB-infektions screening 5](https://d.docs.live.net/20eb8d244239007d/Skrivebord/DSI%20og%20DLS%20Tuberkuloseinfektion%20hos%20immunsupprimerede-%20screening%20og%20behandling%20v.9%20jan%202023.docx#_Toc124193692)

[Indledning 5](#_Toc124193693)

[Baggrund 5](#_Toc124193694)

[Forebyggende behandling 5](#_Toc124193695)

[Biologiske lægemidler 6](#_Toc124193696)

[Risiko for tuberkulosereaktivering 6](#_Toc124193697)

[Screening for tuberkuloseinfektion 7](#_Toc124193698)

[Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion? 7](#_Toc124193699)

[Diagnostiske tests 7](#_Toc124193700)

[Indikation for re-screening 7](#_Toc124193701)

[Hvordan udelukkes aktiv tuberkulose? 8](#_Toc124193702)

[Forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion 8](#_Toc124193703)

[Følgende skal tilbydes forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion 8](#_Toc124193704)

[Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling 9](#_Toc124193705)

[Valg af forebyggende behandling 9](#_Toc124193706)

[Hvornår kan man starte immunsuppressiv behandling med biologiske lægemidler? 9](#_Toc124193707)

[Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling 9](#_Toc124193708)

[Tabel 1. Bivirkninger 10](#_Toc124193709)

[Tolkning af Quantiferontesten og fejlkilder ved positive, negative og inkonklusive svar 11](#_Toc124193710)

[Interessekonflikter 11](#_Toc124193711)

[Links 11](#_Toc124193712)

[Referencer 13](#_Toc124193713)

[Appendix A: Lande med estimeret TB incidence ≥ 100 per 100.000 15](#_Toc124193714)

[Appendix B: Immunsupprimerende lægemidlers reaktiveringsrisiko og anbefaling for TB-infektionsscreening 16](#_Toc124193715)

# **Målgruppe og anvendelsesområde**

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

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

# **Afgrænsning**

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

***Guideline dækker ikke***

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

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

***Evidens***

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

# **Definitioner**

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

Aktiv tuberkulose: defineres som sygdom forårsaget af *MTB.*

# **Forkortelser**

IBD: Inflammatory bowel disease

QFT: Quantiferon test

IGRA Interferon Gamma Release Assay

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

*MTB:* *Mykobakterium tuberkulosis*

TNF-α: Tumor Nekrosis Faktor-alfa

HIV: Human Immundefekt Virus

EPTB: Ekstrapulmonal TB

SSI: Statens Serum Institut

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

**Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?**

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

**Screeningsmetode**

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

**Hvem skal tilbydes forbyggende behandling?**

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

* med påvist tuberkuloseinfektion ved positiv QFT eller Mantoux test, som ikke tidligere er behandlet
* med radiologisk mistanke om tidligere tuberkulose (fx forkalkning), som ikke tidligere er behandlet sufficient med antibiotika

**Hvem skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling?**

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler med

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

**Før forebyggende behandling**

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

**Valg af forebyggende behandling**

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

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

Desuden 2 rifapentin + isoniazid behandlingsregimer på hhv. 12 og 4 uger.

**Kontrol før og under forebyggende behandling**

Baseline evaluering:

* Klinisk evaluering af risiko for bivirkninger og interaktioner
* Levertal (ALAT og bilirubin)

Kontrol:

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

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

Patienter i øget risiko for hepatoksisitet:

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

|  |
| --- |
| **Box 1b. Quickguide:** **Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB-infektions screening**Screening for TB-infektion anbefales forud for behandling med følgende lægemidler: |
| Anti-CD-28 (abatacept, belatacept)Anti-CD-52 (alemtuzumab)Dehydroorotat dehydrogenase hæmmer (leflunamid, teriflunamid)IL-1 hæmmer (anakinra)IL-12 hæmmer (ustekinumab)IL-17A hæmmer (brodalumab, ixekizumab, secukinumab)IL-23 hæmmer (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)IL-6 hæmmer (tocilizumab)JAK hæmmer (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib)TNF-alfa hæmmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab)Screening for TB-infektion overvejes forud for behandling med: Glucocorticoid, ved prednisolon ekvivalent dosis på ≥15 mg i mindst 4 uger, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin. |
| Der anbefales ikke screening for TB-infektion forud for behandling med følgende lægemidler: |
| Adhæsionsmolekyle hæmmere (natalixumab, 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-phosphast receptor modulator (fingolimod)\* TB screening anbefales dog ved kombination med anden immunsupprimerende medicin. |
|  |

# **Indledning**

## **Baggrund**

Tuberkuloseinfektion defineres som en infektion med *Mykobakterium tuberkulosis* (*Mtb*), hvor der hverken er kliniske eller radiologiske tegn på aktiv sygdom. Ubehandlet vil 2-10% udvikle aktiv tuberkulose2–5.

Risiko for udvikling af aktiv tuberkulose hos tuberkuloseinficerede personer er størst blandt nysmittede, børn og patienter med immundefekt herunder patienter, der er i behandling med biologiske lægemidler. Her ses en markant forøget risiko for såvel primær tuberkulose som for reaktivering af tuberkuloseinfektion og ofte ses svær og eventuelt dissemineret TB, hvorimod raske immunkompetente personer har en meget lille livstidsrisiko 2–8. <http://periskope.org/tb-risk-predictor/> eller [www.tstin3d.com/en/calc.html](http://www.tstin3d.com/en/calc.html)

## **Forebyggende behandling**

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

## **Biologiske lægemidler**

Brug af immunmodulerende stoffer er hastigt stigende. Mange af de biologiske lægemidler hæmmer immunforsvaret i en sådan grad, at behovet for at forebygge infektionssygdomme, er af tiltagende stor betydning. Efter indførelsen af TNF-α hæmmer behandling, så man en dramatisk høj forekomst af tuberkulose med alvorligt forløb. I Danmark har vi, trods den lave tuberkuloseincidens, set alvorlige tilfælde af tuberkulose blandt patienter, som er startet TNF-α hæmmer behandling12,13. Det er i Danmark14 og resten af verden obligatorisk at undersøge for tuberkulose og behandle patienter med tuberkuloseinfektion forebyggende, før start på behandling med TNF-α hæmmere15

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

Risiko for tuberkulosereaktivering er ikke lige stor for alle de biologiske lægemidler. Der er dokumenteret en øget forekomst af tuberkulosereaktivering hos personer behandlet med TNF-α hæmmere16, hvorimod der ikke er påvist øget forekomst af tuberkulosereaktivering hos patienter i behandling med feks. CD-20 hæmmere 17. Nyeste viden tyder på at der måske også er en øget tuberkuloserisiko blandt onkologiske patienter i behandling med checkpoint hæmmere 18–20. For de fleste nyere immunsupprimerende lægemidler er evidensen dog oftest meget sparsom, da langt de fleste studier screener og behandler deltagerne for tuberkuloseinfektion før inklusion.

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

Den teoretiske reaktiveringsrisiko er skønnet ud fra lægemidlernes kendte immunologiske virkningsmekanismer og, hvorvidt de er involveret i den immunologiske kontrol af tuberkuloseinfektion.

Lægemidler, der specifikt påvirker de immunologiske mekanismer, der er involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion som TNF-alfa-, IL1-, IL6-, IL12-, IL17-, IL 23- og JAK-hæmmere, vurderes at have høj teoretisk risiko for reaktivering. Ligeledes skønnes lægemidler der uspecifikt påvirker de immunologiske mekanismer, som er involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion ved f.eks generel påvirkning af T-celle eller makrofag funktion, som IL2-, dihydroorotatedehydrogenase-, CD52- og CD28 co-stimulationshæmmere, anti thymocyt globulin, antimetabolitter, calcineurin hæmmer og glucocorticoider, at have høj risiko for reaktivering. Derimod skønnes lægemidler, der ikke direkte påvirker de immunologiske mekanismer involveret i kontrol af tuberkuloseinfektion, såsom adhæsionsmolekyler, B-lymfocyt stimulator antistof, CD20, aminosalicylater, Interferon B, mTOR, phosphodiesterase hæmmer, Sphingosine-1-phosphate receptor modulator og methotrexat at have en lav teoretisk risiko for reaktivering.

Den evidensbaserede reaktiveringsrisiko er baseret på tilgængelige evidens ved omfattende litteratur gennemgang.

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

## **Risiko for tuberkulosereaktivering**

Risiko for tuberkulosereaktivering afhænger af:

a) Graden af medikamentelt induceret immundefekt og risiko for tuberkulosereaktivering (høj og lav).

b) Sandsynligheden for at være smittet med *Mtb.*

***a) Graden af medikamentelt induceret immundefekt***

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

I Appendix B angives lægemidlernes risiko for tuberkulosereaktivering.

NB. I flere tilfælde anvendes en kombination af flere stoffer med lav eller moderat risiko og dermed øges risikoen markant.

***b) Sandsynlighed for at være smittet med MTB***

I høj smitterisiko er fx. migranter fra tuberkulose -højendemiske lande/områder med en incidens >100/100.000/år (Appendix A)

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

# **Screening for tuberkuloseinfektion**

## **Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?**

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

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

## **Diagnostiske tests**

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

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

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

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

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

## **Indikation for re-screening**

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

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

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

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

## **Hvordan udelukkes aktiv tuberkulose?**

Inden forebyggende behandling af tuberkuloesinfektion, skal aktiv tuberkulose være udelukket.

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

EPTB må mistænktes ved langvarig uforklaret sygdom

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

Røntgen af thorax.

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

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

***Mikrobiologisk udredning ved mistanke om aktiv tuberkulose***

Udredning for aktiv tuberkulose inkluderer fremsendelse af relevant materiale til Statens Serum Institutsreferencelaboratorium for mykobakterier. Det kan f.eks være:

Ekspektorat/trachealsekret/ventrikelskyl

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

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

Alt materiale som skal undersøges for tuberkulose skal sendes til mikroskopi, PCR og dyrkning for tuberkulose på Statens Serum Institut (SSI)

Mikroskopi af biopsier for syrefaste stave og PCR (kan laves på parafinsnit efter aftale) af patologer og SSI

Materiale skal sendes til mikroskopi, PCR og dyrkning på SSI. Se

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

***Særligt opmærksomhed på mulig tarmtuberkulose:***

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

# **Forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion**

## **Følgende skal tilbydes forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion**

* Alle med påvist tuberkuloseinfektion (dvs. positiv QFT eller Mantoux test), som ikke har aktiv tuberkulose.
* Alle med radiologisk mistanke om tidligere tuberkulose (fx forkalkning), som ikke tidligere er behandlet sufficient med antibiotika

## **Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling**

* Alle med inkonklusiv eller usikker QFT/Mantoux test
* Alle med negativ QFT eller Mantoux med samtidig relevant TB eksposition såsom:
	+ Tidligere aktiv tuberkulose, hvor der kunne være mistanke om insufficient behandling
	+ Nære kontakter til en patient med smitsom tuberkulose aktuelt såvel som tidligere, som ikke tidligere er behandlet
	+ Kommer fra eller længerevarende ophold i tuberkulosehøjrisikoområder med incidens på >100/100.000 (Appendix A)
	+ Længerevarende ophold i fængsel, asylcenter eller flygtningelejre.
	+ Andre risikofakterer for tuberkuloseinfektion f.eks personer som er hjemløse og/eller har et stort alkoholforbrug

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

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

## **Valg af forebyggende behandling**

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

* Rifampicin 10 mg/kg, max 600 mg x 1 daglig i 4 måneder.
* Isoniazid 5 mg/kg, max 300 mg/pyridoxin 20 mg x 1 daglig i 6 måneder
* Isoniazid 300 mg/pyridoxin 20 mg x 1 daglig + rifampicin 600 mg x 1 daglig i 3 måneder.

To Rifapentin baserede behandlingsregimer er godkendt. Rifapentin er et tilladelsespræpat som, i nogle tilfælde, kan være svært at skaffe.

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

## **Hvornår kan man starte immunsuppressiv behandling med biologiske lægemidler?**

Den immunsupprimerende behandling startes normalt en måned efter påbegyndt forebyggende behandling30

Patienter med akut behov for immunsuppression:

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

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

**Monitorering, bivirkninger og interaktioner under forebyggende behandling**25–29

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

<http://www.interaktionsdatabasen.dk>

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

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

Alder > 35 år

Alkohol overforbrug,

Leversygdom (inkl.cirrose, hepatitis B og C)

HIV

 Gravide og post-partum ≤ 3 måneder

Samtidig indtag af anden medicin med potentiel risiko for hepatotoksisitet

Der foreligger ingen randomiserede studier der kan danne evidensbaseret grundlag for best practice anbefalinger til klinisk eller blodprøvemonitorering under behandling for tuberkuloseinfektion.

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

**Der anbefales følgende monitorering:**

Baseline evaluering:

Klinisk evaluering af risiko for bivirkninger og interaktioner

Levertal (ALAT og bilirubin)

Kontrol

Månedlig kontrol enten telefonisk eller ved fremmøde under behandlingen:

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

*V*igtigt at patienterne informeres om straks at henvende sig, mhp. ekstra kontrol, ved tegn på bivirkninger.

## **Tabel 1. Bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Almindelige (1-10%)** | **Ikke almindelige < 1%** |
| **Isoniazid** | Forhøjede levertal\*, hepatotoksisitet\*\*Perifer neuropati | Udslæt |
| **Rifampicin** | Rødfarvning af urin og tårer (ufarligt)Forhøjede levertal\*Gastrointestinale generUrtikariaHudkløe og udslætMange interaktioner (tjek www.interaktionsdatabasen.dk) | Forhøjede levertal\*, hepatotoksisitet\*\* |

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

\*\*Klinisk mistanke om hepatotoksisitet; mavesmerter, kvalme, opkast, træt, feberfornemmelse, ikterus.

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

***Positiv Quantiferon****:*

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

***Falsk Positiv***

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

***Negativ Quantiferon***

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

***Falsk negativ ses:***

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

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

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

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

***Inkonklusiv***

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

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

# **Interessekonflikter**

PR har modtaget tilskud til QFT test i forbindelse med forskning

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

# **Links**

**Undersøgelser for tuberkulose på SSI (diagnostisk håndbog)**

[https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/ 144](https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/%20144)

**Beslutningsstøtte værktøj:**

***The Online TST/IGRA Interpreter***, version 3.0 er et prediktionsværktøj, der udregner en patients risiko for at udvikle tuberkulose og risiko for hepatotoksisitet: [www.tstin3d.com/en/calc.html](http://www.tstin3d.com/en/calc.html)

**Beslutningsstøtte værktøj:**

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

**National vejledning** ”Tuberkulosediagnostik og -behandling (2018)” : <http://www.infmed.dk/guidelines#tb_guideline_2018.pdf>

**Sundhedsstyrelsen**

[Vejledning om forebyggelse af tuberkulose 2015](https://www.sst.dk/da/sundhed/smitsomme-sygdomme/-/media/Udgivelser/2015/Vejledning-om-forebyggelse-af-tuberkulose-endelig-version.ashx)

**Uptodate.com**

[Epidemiology of tuberculosis](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiology%20of%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

**CDC vejledning for behandling af tuberkuloseinfektion/LTBI 2019**:

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

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

**WHO latent tuberkuloseinfektion**

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

**https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908**

# **Referencer**

1. Estmann, A. & Estmann, A. Retningslinje for infektionsscreening og profylakse ved inflammatorisk sygdom hos børn og unge i relation til immunsuprimerende behandling. 1–6.

2. Abubakar, I. *et al.* Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 1077–1087 (2018).

3. Winje, B. A. *et al.* Stratification by interferon-γ release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* **73**, 652–661 (2018).

4. Gupta, R. K. *et al.* Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat. Med.* (2020) doi:10.1038/s41591-020-1076-0.

5. Campbell, J. R., Winters, N. & Menzies, D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **368**, (2020).

6. Hu, Z., Lu, S. H., Lowrie, D. B. & Fan, X. Y. The predictive values of the tuberculin skin test and interferon-γ release assays for active tuberculosis development. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 19–20 (2019).

7. Goletti, D. *et al.* Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* vol. 16 501–512 at https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1483238 (2018).

8. Fox, G. J., Barry, S. E., Britton, W. J. & Marks, G. B. Contact investigation for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* vol. 41 140–156 at https://doi.org/10.1183/09031936.00070812 (2013).

9. Comstock, G. W. Prevention of Tuberculosis Among Tuberculin Reactors: Maximizing Benefits, Minimizing Risks. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **256**, 2729–2730 (1986).

10. Getahun, H. *et al.* Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection : WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. 1563–1576 doi:10.1183/13993003.01245-2015.

11. Rutherford, A. I., Patarata, E., Subesinghe, S., Hyrich, K. L. & Galloway, J. B. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. (United Kingdom)* **57**, 997–1001 (2018).

12. Dahl, M. & Ravn, P. [Development of tuberculosis after treatment with the TNF-alpha inhibitor infliximab]. *Ugeskr. Laeger* **167**, 527–8 (2005).

13. Christensen, A. S. H. & Johansen, I. S. A case of preventable pulmonary tuberculosis in a greenlandic, heavily immune suppressed patient. *Respir. Med. Case Reports* **5**, 62–64 (2012).

14. Nordgaard-Lassen, I. *et al.* Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan. Med. J.* **59**, 1–12 (2012).

15. Hasan, T., Au, E., Chen, S., Tong, A. & Wong, G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* **8**, e022445 (2018).

16. SOLOVIC, I. *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.* **36**, 1185–1206 (2010).

17. Mikulska, M. *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin. Microbiol. Infect.* **24**, S71–S82 (2018).

18. Lu, M. *et al.* Recommendation for the diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor related infections. *Thorac. Cancer* **11**, 805–809 (2020).

19. Abers, M. S. & Lionakis, M. S. Infectious Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **34**, 235–243 (2020).

20. Stroh, G. R., Peikert, T. & Escalante, P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol. Immunother.* (2021) doi:10.1007/s00262-021-02905-8.

21. 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).

22. Sester, M., Van Leth, F., Girardi, E. & Lange, C. Head-to-head analysis of M. Tuberculosis interferon-γ release assays (IGRAs) and skin-testing in immunocompromised patients: Interim analysis of a European multicenter TBNET study. *Am. J. Transplant.* **11**, 115 (2011).

23. Park, C. H., Park, J. H. & Jung, Y. S. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* **12**, (2022).

24. Park, C. H., Park, J. H. & Jung, Y. S. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine* vol. 12 at https://doi.org/10.3390/jpm12030507 (2022).

25. Sterling, T. R. *et al.* Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC, 2020. *MMWR Recomm. Reports* **69**, 1–11 (2020).

26. Sotgiu, G. *et al.* Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review versus expert opinion. *Eur. Respir. J.* **45**, 1170–1173 (2015).

27. European Centre for Disease Prevention and Control. *Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management*. (2018).

28. Organizat, W. H. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment*. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection* (2021). doi:10.30978/tb2021-2-86.

29. Migliori, G. B. *et al.* Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **26**, 190–205 (2022).

30. Holroyd, C. R. *et al.* The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* **58**, e3–e42 (2019).

31. Lee, E. H. *et al.* Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci. Rep.* **7**, 1–8 (2017).

**Appendix A: Lande med estimeret TB incidens ≥ 100 per 100.000 *(WHO TB Global Report 2022)***

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

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

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

|  |
| --- |
| **Appendix B: Immunsupprimerende lægemidlers reaktiveringsrisiko og anbefaling for TB-infektionsscreening** |

| **Virknings-mekanisme** | **Generisk navn** | **Teoretisk§****Reaktiverings-risiko** 1–9 | **Evidensbaseret****§§****Reaktiverings-risiko** | **Anbefalet TB screening** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicin.dk** | **ESGICH\*** | **FDA \*\*** | **Vores** **anbefaling** |
| **bDMARD og JAK-hæmmere** |
| Adhæsions-molekyle hæmmer  | Natalizumab  | Lav  | Nej, ringe evidens 8,10,11 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
|  | Vedolizumab  | Lav  | Nej, ringe evidens 8,12–16 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Overvej screening | Nej |
| Anti-thymocyt-globulin antistof | Anti-thymocyt-globulin  | 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 evidens19 | Ikke nævnt | Ikke med i artikelserien |  Ikke nævnt | Nej  |
| CD20 antistof  | Ocrelizumab | Lav  | Ja, ringe evidens 20 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
|  | Ofatumumab | Lav | Ja, ringe evidens 20 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
|  | Rituximab  | Lav  | Ja, begrænset evidens 20 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
| CD28 Kostimulations-hæmmer  | Abatacept  | Høj  | Ja, begrænset evidens 23 |  Ja | Ikke med i artikelserien | Ja | Ja |
|  | Belatacept  | Høj  | Ja, ringe evidens 21,22 | TB nævnt som bivirkning (hyppighed 0.1-1%) | Ikke med i artikelserien |  Ja | Ja |
| CD52 antistof  | Alemtuzumab | Høj  | Ja, ringe evidens 24 | Ikke nævnt |  Ja  | Ja | Ja |
| IL-1 hæmmer  | Anakinra  | Høj  | Ja, begrænset evidens 25–33 | Ja | Ja | Overvej screening | Ja |
| IL-12 hæmmer  | Ustekinumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 34–38 | Ja | Ja | Ja | Ja |
| IL-17 A hæmmer  | Brodalumab  | Høj  | Ja, ringe evidens 39–41 | Ikke nævnt | Ja |  Ja | Ja |
|  | Ixekizumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 39,42–46 | Overvej screening | Ja |  Ja | Ja |
|  | Secukinumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 39,47–52 | Ja | Ja | Ja | Ja |
| IL-2 hæmmer  | Basiliximab  | Høj  | Ja, ringe evidens 18,53,54 | Ikke nævnt | Ikke med i artikelserien | Ikke nævnt | Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin |
| IL-23 hæmmer  | Guselkumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 55,56 | Overvej screening | Overvej screening |  Ja | Ja |
|  | Risankizumab  | Høj  | Ja, ringe evidens 57 | Overvej screening | Overvej screening |  Ja | Ja |
|  | Tildrakizumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 58 | Overvej screening | Overvej screening |  Ja | Ja |
| IL-6 hæmmer  | Tocilizumab  | Høj  | Ja, begrænset evidens 6,59–63 | Ja | Ikke med i artikelserien | Ja | Ja |
| Interferon beta 1b | Interferon-beta 1b  | Lav  | Ja, ringe evidens 64 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
| JAK hæmmer | Baricitinib | Høj  | Ja, begrænset evidens 4,65,66 | Ja  |  Ja  |  Ja | Ja |
|  | Filgotinib | Høj  | Ja, begrænset evidens 4,65,66 | Ja  | Ikke nævnt | Findes ikke i databasen | Ja |
|  | Tofacitinib | Høj  | Ja, begrænset evidens 4,65–67 | Ja |  Ja | Ja | Ja |
|  | Upadacitinib  | Høj  | Ja, begrænset evidens 4,65,66 | Ja  | Ikke nævnt | Ja | Ja |
| Komplement-aktiverings hæmmer  | Eculizumab  | Lav  | Nej, god evidens 6 | Ikke nævnt  |  Nej | Ikke nævnt  | Nej |
|  | Ravulizumab  | Lav  | Nej, god evidens 6,68 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
| mTOR hæmmer | Everolimus  | Lav  | Ja, begrænset evidens 4,69,70 | Ikke nævnt | Ja | Ikke nævnt | Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin |
|  | Sirolimus  | Lav | Ja, begrænset evidens 4,69,70 | Ikke nævnt | Ja | Ikke nævnt | Overvejes, især ved kombination med anden immunsupprimerende medicin |
| Phospho diesterase 4 hæmmer  | Apremilast  | Lav  | Nej, god evidens 71–73 | Ikke nævnt | Ikke med i artikelserien | Ikke nævnt | Nej |
| Sphingosine-1-phosphate receptor modulator  | Fingolimod  | Lav  | Nej, god evidens 74 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
| TNF-alfa hæmmer  | Adalimumab  | Høj  | Ja, god evidens 7,66,75–79 | Ja  | Ja  | Ja  | Ja |
|  | Certolizumab  | Høj  | Ja, god evidens 7,66,75–79 | Ja  | Ja  | Ja  | Ja |
|  | Etanercept  | Høj  | Ja, god evidens 7,66,75–79 | Ja | Ja | Ja  | Ja |
|  | Golimumab  | Høj  | Ja, god evidens 7,66,75–79 | Ja  | Ja  | Ja  | Ja |
|  | Infliximab  | Høj  | Ja, god evidens 7,66,75–79 | Ja  | Ja  | Ja  | Ja |
| **csDMARD og glucocorticoider** |
| Aminosalicylat  | Mesalazin  | Lav  | Nej, ringe evidens80,81 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Nej |
|   | Sulfasalazin  | Lav  | Nej, ringe evidens80,81 | Ikke nævnt | Ikke nævnt |  Ikke nævnt | Nej |
| Antimetabolit  | Azathioprin  | Høj  | Ja, begrænset evidens 69,82 | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin |
|   | Mycophenolat  | Høj  | Ja, ringe evidens 69,82 | Ikke nævnt | Ikke nævnt |  Ikke nævnt | Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin |
| Dehydroorotat-dehydrogenase hæmmer | Leflunomid | Høj  | Ja, ringe evidens 83 | Ja  | Ikke med i artikelserien | Ja  | Ja |
|  | Teriflunomide  | Høj  | Ja, ringe evidens 84 | Ikke nævnt | Ikke med i artikelserien | Ja | Ja |
| Calcineurin hæmmer  | Ciclosporin  | Høj  | Nej, ringe evidens85 21,22 | Ikke nævnt | Ikke nævnt |  Ikke nævnt | Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin |
|  | Tacrolimus | Høj  | Ja, ringe evidens86 |  Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ikke nævnt | Ja, hvis i kombination med anden immunsupprimerende medicin |
| Folsyre antagonist  | Methotrexat  | Lav  | Nej, god evidens 87,88 |  Ikke nævnt |  Ikke med i artikelserien |  Ikke nævnt | Nej  |
| Glucocorticoider | Prednisolon | Høj  | Ja, ringe evidens 66,89–101 | Ved langvarig behandling |  Ikke med i artikelserien | Ved langvarig behandling | Overvejes, ved prednisolon ekivalente doser på ≥15 mg i mindst 4 uger, særligt ved kombination med anden immunsupprimerende medicin. |

**Forklaring til skema:**

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>

**§**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

**§§**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 B

1. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader S. Cytokines and Chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol Spectr*. 2016;Oct 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0018-2016

2. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S2-S9. doi:10.1016/J.CMI.2018.01.029

3. Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, Garrido-Castro AC, Ruiz-Camps I. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S41-S52. doi:10.1016/J.CMI.2017.12.027

4. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S53-S70. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.009

5. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S71-S82. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.003

6. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S21-S40. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.002

7. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-α agents). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S10-S20. doi:10.1016/J.CMI.2017.12.025

8. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S95-S107. doi:10.1016/J.CMI.2018.01.030

9. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S83-S94. doi:10.1016/J.CMI.2018.03.022

10. O’Connor PW, Kremenchutzky M. Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. *Can J Neurol Sci*. 2021;42:372-380. doi:10.1017/cjn.2015.296

11. Mulero P, Caminero AB, Neri Crespo MJ, Fernández-Herranz R, Téllez Lara N. Latent tuberculosis seems not to reactivate in multiple sclerosis patients on natalizumab. *J Neuroimmunol*. 2012;243(1-2):103-105. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2011.12.009

12. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2431-2441. doi:10.1093/IBD/IZY153

13. Loftus E v., Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/APT.16060

14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMOA1215734

15. Sands BE, Sandborn WJ, van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97-106. doi:10.1097/MIB.0000000000000979

16. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/GUTJNL-2015-311079

17. Gupta KL, Pattanashetti N, Ramachandran R, Nada R, Aggarwal R, Sharma A. Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):78-82. doi:10.6002/ECT.MESOT2018.O14

18. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Athmakuri SM, Reddy VS, Sahariah S. Anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction in renal transplant recipients: Long-term outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):9-15. doi:10.4103/1319-2442.124459

19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1016-1027. doi:10.1002/ART.40049

20. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Concise report Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. doi:10.1093/rheumatology/key023

21. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). *American Journal of Transplantation*. 2010;10:547-557. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x

22. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *American Journal of Transplantation*. 2010;10:535-546. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x

23. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. Published online 2017. doi:10.1155/2017/8909834

24. Wray S, Havrdova E, Snydman DR, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*. 2019;25(12):1605-1617. doi:10.1177/1352458518796675

25. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):614-624. doi:10.1002/ART.10141

26. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, Mccabe D. Long-Term Safety and Maintenance of Clinical Improvement Following Treatment With Anakinra (Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist) in Patients With Rheumatoid Arthritis Extension Phase of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2838-2846. doi:10.1002/art.10578

27. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra), in Patients With Rheumatoid Arthritis A Large, International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927-934. doi:10.1002/art.10870

28. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068. doi:10.1136/ARD.2003.016014

29. Schiff MH, Divittorio G, Tesser J, et al. The Safety of Anakinra in High-Risk Patients With Active Rheumatoid Arthritis Six-Month Observations of Patients With Comorbid Conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752-1760. doi:10.1002/art.20277

30. Fleischmann R, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006. doi:10.1136/ARD.2005.048371

31. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. doi:10.1093/rheumatology/ken223

32. Campion G v., Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*. 1996;39(7):1092-1101. doi:10.1002/ART.1780390704

33. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores - PubMed. Accessed August 24, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817552/

34. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol*. 2006;18(6):347-361. doi:10.1016/J.SMIM.2006.07.010

35. Cho SI, Kang S, Kim YE, Lee JY, Jo SJ. Ustekinumab does not increase tuberculosis risk: Results from a national database in South Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1243-1245. doi:10.1016/J.JAAD.2019.12.033

36. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Maintenance of Efficacy and Safety of Ustekinumab Through One Year in a Phase II Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(5):761-768. doi:10.1002/ART.41179

37. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-1339. doi:10.1016/S0140-6736(18)32167-6

38. Hsiao CY, Chiu HY, Wang TS, Tsai TF. Serial QuantiFERON-TB Gold testing in patients with psoriasis treated with ustekinumab. Published online 2017. doi:10.1371/journal.pone.0184178

39. Shu D, Zhang Z, Zhou EY, Ma X, Zhao Y. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6). doi:10.1111/DTH.14512

40. Kelsey A, Chirch L, Payette M. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: Is there risk? - PubMed. Dermatol Online J. Published September 2018. Accessed August 24, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677828/

41. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H. Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. Published online 2020. doi:10.1111/1346-8138.15343

42. Leonardi Kristian Reich Peter Foley Hideshi Torii Sascha Gerdes Lyn Guenther Melinda Gooderham Laura Ferris Christopher E M Griffiths Hany ElMaraghy Heidi Crane Himanshu Patel Russel Burge Gaia Gallo David Shrom Ann Leung Chen-Yen Lin Kim Papp CK. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 10. doi:10.6084/m9.figshare

43. Mrowietz U, Riedl E, Winkler S, et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: A report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis. Published online 2020. doi:10.1111/jdv.16544

44. Armstrong Carle Paul Luis Puig Wolf Henning Boehncke Michael Freeman Hideshi Torii Kim Papp Christopher M Griffiths Andrew Blauvelt Kristian Reich Melinda Gooderham Tadashi Terui Lisa Renda Noah Agada Wen Xu Gaia Gallo Mark G Lebwohl AE. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;10. doi:10.6084/m9.figshare.10067021

45. Langley RG, Kimball AB, Nak H, et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):333-339. doi:10.1111/JDV.15242

46. Research letter Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. Published online 2019. doi:10.1111/bjd.17604

47. Ribero S, Licciardello M, Quaglino P, Dapavo P. Case Series Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Plaque Psoriasis and Latent Tuberculosis. *Case Rep Dermatol*. 2019;11:23-28. doi:10.1159/000501989

48. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ. Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1449-1456. doi:10.1111/JDV.16254

49. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017;6:152. doi:10.1038/cti.2017.34

50. Deodhar A, Mease PJ, Mcinnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. doi:10.1186/s13075-019-1882-2

51. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1413-1420. doi:10.1080/14740338.2016.1221923

52. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83-98.e4. doi:10.1016/J.JAAD.2016.03.024

53. Gupta KL, Pattanashetti N, Ramachandran R, Nada R, Aggarwal R, Sharma A. Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):78-82. doi:10.6002/ECT.MESOT2018.O14

54. Rodrigo C, Sheriff R, Rajapakse S, Lanerolle RD, Sheriff R. A two-year retrospective analysis of renal transplant patients in Sri Lanka. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):174-178. doi:10.1016/s2212-0017(11)60042-7

55. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, et al. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and anti-tuberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1744-1749. doi:10.1111/JDV.16460

56. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8

57. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):395-402. doi:10.1080/14740338.2020.1736034

58. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):615-622. doi:10.1111/BJD.16724

59. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Published online 2008. doi:10.1136/ard.2008.092866

60. Nisar MK, Rafiq A, Östör AJK. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. *Clin Rheumatol*. 2015;34(12):2141-2145. doi:10.1007/S10067-015-3099-3

61. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context*. 2020;9. doi:10.7573/DIC.212598

62. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) targeted biologics and recently licensed TNF-α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91(SUPPL. 91):56-64. doi:10.3899/JRHEUM.140103

63. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/FMED.2021.706482

64. Sirbu CA, Dantes E, Plesa CF, Axelerad AD, Ghinescu MC. Active Pulmonary Tuberculosis Triggered by Interferon Beta-1b Therapy of Multiple Sclerosis: Four Case Reports and a Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4). doi:10.3390/MEDICINA56040202

65. Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L, Petrone L, Goletti D. Expert Opinion on Drug Safety ISSN: (Print) ( Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. Published online 2020. doi:10.1080/14740338.2020.1774550

66. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. 2021;7:1235. doi:10.1136/rmdopen-2020-001235

67. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of Tuberculosis Reactivation With Tofacitinib (CP-690550). *JID*. 2012;205:1705-1708. doi:10.1093/infdis/jis269

68. Syed YY, Antonelli A. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs*. 2021;81:587-594. doi:10.1007/s40265-021-01481-6

69. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. *Transplant Infectious Disease*. 2016;18(4):512-519. doi:10.1111/TID.12555

70. Garcia CA, Wu S. Attributable Risk of Infection to mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in the Treatment of Cancer. *Cancer Invest*. 2016;34(10):521-530. doi:10.1080/07357907.2016.1242009

71. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310-317.e1. doi:10.1016/J.JAAD.2017.01.052

72. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020;12:153-161. doi:10.2147/CLEP.S239511

73. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: An update. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):171-181. doi:10.20452/PAMW.15438

74. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8). doi:10.1093/OFID/OFY174

75. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522-528. doi:10.1136/ARD.2009.118935

76. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Expert Review of Anti-infective Therapy Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. Published online 2018. doi:10.1080/14787210.2018.1483238

77. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-1104. doi:10.1056/NEJMOA011110

78. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):295-299. doi:10.1086/421494

79. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1766-1772. doi:10.1002/ART.21043

80. Hong SN, Kim HJ, Kim KH, Han SJ, Ahn IM, Ahn HS. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):253-263. doi:10.1111/APT.13851

81. Chan MJ, Wen YH, Huang YB, et al. Risk of tuberculosis comparison in new users of antitumour necrosis factor-α and with existing disease-modifying antirheumatic drug therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(2):256-264. doi:10.1111/JCPT.12644

82. Choi SJ, Kim MS, Kim ES, et al. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Medicine*. 2020;99(44):e22897. doi:10.1097/MD.0000000000022897

83. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015;70:677-682. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206470

84. Miller AE. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(1):9-29. doi:10.2217/NMT-2016-0029

85. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(2):189-194. Accessed October 11, 2022. https://europepmc.org/article/med/15776776

86. Ha YE, Joo EJ, Park SY, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):626-634. doi:10.1111/J.1399-3062.2012.00721.X

87. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547-554. doi:10.3109/07853890.2014.941919

88. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey J. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018;8(1):15. doi:10.3390/JCM8010015

89. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-176. doi:10.1016/J.RDC.2015.08.004

90. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26. doi:10.1002/ART.21705

91. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):300-304. doi:10.1002/ART.24476

92. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2). doi:10.1164/AJRCCM.161.SUPPLEMENT\_3.ATS600

93. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers (CDC, USA) . *https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/LTBIbooklet508.pdf*.

94. National Position Statement for the management of latent tuberculosis (The Dept. of Health, Australia) . *https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-d* .

95. Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapa P, Oonsombatti P. Reversion and reconversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone. *Dis Chest*. 1960;38(1):51-55. doi:10.1378/CHEST.38.1.51

96. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med*. 1976;84(3):261-265. doi:10.7326/0003-4819-84-3-261

97. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2340-2349. doi:10.1002/IBD.21605

98. The Online TST/IGRA Interpreter, Version 3.0 . *http://tstin3d.com/* .

99. The programmatic management of latent tuberculosis in the European Union, 2018. . *https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-european-union* .

100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. . *https://appswho.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf* .

101. Kiazyk S, Ball TB. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(3). doi:10.14745/ccdr.v43i34a01