

Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Forfattere og korrespondance

Anders Dige, Helle Kristensen (sekretær), Inge Nordgaard-Lassen (tovholder), Jan Falborg Fallingborg, Jan Gerstoft, Kent Haderslev, Klaus Theede, Lone Skov, Marianne Kiszka-Kanowitz, Marianne Vester-Andersen, Michala Vaaben Rose, Osama Karim Abed, Pernille Ravn og Signe Riffbjerg-Madsen.

Korrespondance:
Cheflæge overlæge, dr.med.
Inge Nordgaard-Lassen
Gastroenheden, medicinsk sektion, afs. 360
Amager-Hvidovre Hospital
Kettegård Alle 30
2650 Hvidovre
E-mail: inge.nordgaard-lassen@regionh.dk

Status

Første udkast:	20.06.2010
Diskuteret på Hindsjavl:	04.09.2010
Korrigeret udkast:	27.10.2010
Endelig guideline:	01.12.2018
Guideline revideret:	01.04.2023
Guideline skal revideres senest:	01.01.2027

Afgrænsning af emnet

Denne opdatering af retningslinjer for screening, profylakse og information forud for behandling omhandler nu ikke udelukkende TNF-alfa hæmmere, men biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) som aktuelt fremgår af Medicinrådets behandlingsvejledning.

LINK: [Medicinrådet - Anbefalinger og behandlingsvejledninger](#)

Vejledningen er udarbejdet af repræsentanter fra Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH), Dansk Reumatologisk Selskab (DRS), Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) og Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI).

For en lang række andre immunmodulatorer, inkl. kortikosteroider, 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.

Som supplement til denne vejledning er der udarbejdet en vaccinationsguide (bilag 1).

Liste over forkortelser

BMSL: biologiske og målrettede syntetiske lægemidler; CDI: Clostridium difficile infektion; CMV: Cytomegalovirus; EBV: Epstein Barr virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: humant immundefekt virus; HPV: humant papiloma virus; HSV: Herpes Simplex virus; IBD: inflammatorisk tarmsygdom; MTB: Mycobacterium tuberculosis; TB: tuberkulose; TNF: tumor nekrose faktor; VZV: Varicella Zoster virus.

Quick guide

Tuberkulose

Hvem skal screenes for tuberkulose (TB)?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, da det øger risikoen for tuberkuloseaktivering.

LINK: [Tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling](#)

Screeningsmetode

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

Hvem skal tilbydes forbyggende behandling?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

- med påvist tuberkuloseinfektion ved positiv Quantiferontest/Mantoux
- med radiologisk mistanke om tidligere TB (f.eks. forkalkninger) og som ikke tidligere er behandlet
- med mistanke om tidligere insufficient behandling

Hvem skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler

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

Før forebyggende behandling

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

Forebyggende behandling og kontrol

Varetages af infektionsmedicinsk og/eller lungemedicinsk afdeling.

Patienter i øget risiko for hepatotoksicitet under forebyggende behandling af TB:

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

Anden sygdom

- Tidligere eller aktuel malign sygdom.
 - konfereres med onkolog.
- Risiko for hepatitis B eller C smitte.

- Hjerteinsufficiens
 - ved mistanke konfereres med kardiolog og udføres ekkokardiografi

Objektiv undersøgelse

- Lungestetoskopi, hjertestetoskopi, undersøgelse for lymfeknudesvulst samt vurdere almentilstand

Supplerende laboratorieundersøgelser

- Alle testes for hepatitis B og hepatitis C 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.
- HIV-test

Profylakse

Vaccinationer. LINK: [SSIs vaccinationsvejledning](#)

- HPV-vaccination anbefales jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.
- Herpes zoster vaccine anbefales. (Shingrix x 2 med 8 ugers mellemrum)
- 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.
- Der anbefales årlig vaccination mod sæsoninfluenza samt Covid-19 jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.

Anden profylakse

- HBsAg positive patienter anbefales antiviral behandling.
- HBcAb positive anbefales i særlige tilfælde antiviral behandling.

Information til patienten om vaccination og forebyggelse af infektioner under behandling med BMSL

- Behandling med BMSL giver generel øget risiko for infektioner og patienten opfordres til tidlig lægekontakt mhp. evt. udredning og behandling.
- Behandling med BMSL øger risiko for, at latent tuberkuloseinfektion blusser op og giver anledning til sygdom. Hvis der er mistanke om latent TB 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 BMSL og anden immunsuppressiv behandling (især med thiopuriner) omtales.
- Kvinder informeres om at overholde de nationale retningslinjer for screening for cervixcancer.
- Information om behandling med BMSL under graviditet og amning henvises til guideline herom.
LINK: [Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom i relation til fertilitet, graviditet og amning](#)

Indledning:

Baggrund:

Kroniske inflammatoriske sygdomme bliver i stigende grad behandlet med BMSL. Brug af immunsupprimerende behandling, hovedsagelig azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat, sammen med BMSL anvendes hos et stigende antal patienter, og hermed øges risikoen for opportunistiske infektioner. Infektioner som ofte er vanskelige at diagnosticere og som er forbundet med en ikke ubetydelig sygelighed og evt. fatalt udkomme. På denne baggrund anbefales screening for mulige latente infektioner før behandling påbegyndes.

Anvendelse af BMSL sker i stor udstrækning såvel indenfor gastroenterologien (inflammatoriske tarmsygdomme: IBD) som reumatologien (reumatoid arthritis, psoriasis arthritis og spondylartropatier) og

dermatologien (psoriasis). På denne baggrund er denne guideline en opdateret fælles anbefaling for screening før iværksat behandling med BMSL.

Guideline er udarbejdet af repræsentanter for:

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Dansk Reumatologisk Selskab

Dansk Dermatologisk Selskab

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Anbefalingerne er relateret til behandlingstype og ikke til den enkelte sygdom. Særlig opmærksomhed ved anden sygdom f.eks. hjertesvigt ved valg af BMSL.

Definitioner:

Infektioner i relation til behandling med BMSL blev valgt klassificeret i 5 grupper:

1. Tuberkulose (TB),
2. Humant Papillom Virus (HPV),
3. Hepatitis B og C (HBV og HCV),
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 cancer sygdom og hjersteinsufficiens samt generel information om vaccination.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Tuberkulose	Evidensniveau	Anbefaling
Der er markant øget risiko for reaktivering af TB infektion under behandling med mange BMSL og patienter bør screenes for tuberkulose infektion før de starter behandling med bestemte BMSL (LINK: Tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling). Patienter med tuberkuloseinfektion skal gives forebyggende behandling før start på behandling med BMSL.	II-III	B
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

Humant Papillom Virus	Evidensniveau	Anbefaling
	IV	C

Kvinder anbefales at blive screenet for cervixcancer iht. Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.		
HPV-vaccination anbefales 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
HbsAg positive patienter anbefales profylaktisk antiviral behandling ved start af BMSL.	II	C
Hos HBsAg negative, anti-HBc positive patienter kan HBV reaktivering ske, men rutineprofylakse anbefales ikke; derimod kontrol af HBV-DNA og HBsAg hver 2. måned samt opmærksomhed på leverenzymforhøjelse. Ved anti-CD20 behandling anbefales forebyggende behandling også ved negativ HBs-Ag	IV	C
BMSL kan påbegyndes uafhængigt af HCV status.	III	C
Patienter anbefales testet for hepatitis C af hensyn til mulig eradikation.	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 BMSL.	IV	C
Undersøgelse for latent herpes simplex infektion (HSV) før BMSL er ikke indiceret.	II	C
Undersøgelse for latent eller subklinisk Epstein Barr Virus (EBV) før BMSL er ikke indiceret.	Ila	B

Patienter der starter behandling med BMSL, anbefales vaccineret mod reaktivering af VZV (helvedesild/herpes zoster) med rekombinant zoster-vaccine. Der anbefales ikke screening for tidligere primær VZV-infektion (skoldkopper)	II	B
Undersøgelse for HIV-smitte anbefales før behandling med BMSL	IV	C
Der anbefales årlig vaccination mod sæsoninfluenza og Covid-19 jf. Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.	II	B

Øvrige infektioner	Evidensniveau	Anbefaling
Vaccination mod pneumokokker før behandling med BMSL og efterfølgende hvert 5 år anbefales.	IV	C
Fæces undersøgelse for patogene tarmbakterier – inklusive Clostridium difficile - anbefales af differential diagnostiske grunde hos IBD-patienter før start af BMSL.	IV	C
Der er ikke indikation for screening for de øvrige, i teksten nævnte, bakterielle og parasitære infektioner eller svampeinfektioner forud for behandling med BMSL	IV	C

Cancer og hjerteinsufficiens	Evidensniveau	Anbefaling
Før BMSL spørges om malign sygdom. Ved tidligere/aktuel malign sygdom konfereres med onkolog.	IV	C
Patienter skal nøje informeres om den øgede relative risiko for lymfom ved kombinationsbehandling med BMSL og anden immunsuppressiv behandling (især med thiopuriner)	I-II	A
Ved moderat til svær hjerteinsufficiens (EF $\leq$ 0.35) bør TNF-alfa hæmmer undlades.	I	A

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet 01.02.2023

Søgning i PubMed og The Cochrane Library

Søgeord: tumor necrosis factor inhibitors, biologiske og målrettede syntetiske lægemidler eller BMSL, 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, adverse effects, guidelines, heart failure, neoplasms, safety, vaccination, pneumonia, Clostridium difficile, Streptococcus pneumoniae.

Emneopdelt gennemgang:

Tuberkulose (TB)

Evidens

Følgende retningslinje tager udgangspunkt i Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Lungemedicinsk Selskab's guideline: *Tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling; rekommendationer for udredning og behandling.*

LINK: [Tuberkuloseinfektion hos personer, som skal i immunsupprimerende behandling](#)

Baggrund

Tuberkuloseinfektion defineres som en *infektion* med Mycobacterium tuberculosis (MTB), hvor der hverken er kliniske eller radiologiske tegn på aktiv *sygdom*. Tidligere brugtes terminologien latent TB *infektion*. Ubehandlet vil 2-10% udvikle aktiv tuberkulose.¹⁻⁴ Aktiv tuberkulose defineres som *sygdom* forårsaget af MTB.

Risikoen for udvikling af tuberkulose sygdom hos tuberkuloseinficerede personer er markant øget hos patienter, der er i behandling med biologiske lægemidler, om end risikoen ikke er lige stor for alle de biologiske lægemidler.¹⁻⁷ Forebyggende antibiotisk behandling af raske personer med tuberkuloseinfektion giver markant relativ risiko reduktion, med 60-90%, for at udvikle aktiv tuberkulose.^{8,9}

Den forebyggende behandling består af 3-6 måneders behandling med rifampicin, isoniazid eller en kombination af disse. Behandlingen varetages af infektions- og lungemedicinske afdelinger, hvor patienterne monitoreres løbende under behandling for evt. bivirkninger, inkl. leverpåvirkning.

For en patient, der skal i immunsupprimerende behandling, vil risikoen for en evt. tuberkulosereaktivering afhænge af

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

Hvem skal screenes for tuberkuloseinfektion?

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som øger risikoen for tuberkulosereaktivering, skal screenes for tuberkuloseinfektion.

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

Screeningsmetode

Screening med anamnese, objektiv undersøgelse, røntgen af thorax og Quantiferon identificerer patienter med påvist eller mistænkt tuberkuloseinfektion, som skal henvises til vurdering af forebyggende behandling ved infektions- eller lungemedicinsk afdeling.

Alle patienter skal desuden screenes for aktiv TB, inkl. evt. tarmtuberkulose. Tarmtuberkulose kan forveksles med inflammatorisk tarmsygdom (Mb. Crohn og Colitis Ulcerosa; IBD) med stenose, fistler og granulomatøse forandringer. IBD-patienter med en positiv Quantiferon, eller anden begrundet mistanke til tuberkuloseinfektion, bør derfor altid udredes for tarmtuberkulose før start på forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion (biopsier og fæces til SSI).

- I anamnesen afklares følgende
 - tidligere tuberkuloseinfektion eller aktiv TB, inkl. evt. behandling
 - tidligere nærkontakt til person med smitsom lungetuberkulose
 - ophold i TB høj-risikoområder: lande med incidens på >100/100.000 (bilag 2)
 - længere ophold i fængsel/asylcentre/flygtningelejr
 - tilhørende risikogruppe: f.eks. hjemløse med eller uden alkoholoverforbrug
- Røntgen af thorax kan give radiologisk mistanke om tidligere (f.eks. forkalkning) eller aktiv TB
- Quantiferontest - hvis positiv tyder det på tuberkuloseinfektion. Der er dog risiko for falsk negativ og inkonklusiv Quantiferontest. Hvis tuberkuloseeksposition ikke kan udelukkes, bør patienten henvises til videre infektions- eller lungemedicinsk vurdering.

Indikation for re-screening

Quantiferontest skal ikke gentages, hvis testen tidligere har været positiv.

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

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

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

Følgende skal tilbydes forebyggende behandling for tuberkuloseinfektion

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler (bilag 3)

- med påvist tuberkuloseinfektion ved positiv Quantiferontest eller med radiologisk mistanke om tidligere TB (f.eks. forkalkninger), og som ikke tidligere er behandlet eller, hvor der er mistanke om insufficient behandling

Følgende skal vurderes yderligere mhp. evt. forebyggende behandling

Alle personer, der skal i behandling med immunsupprimerende lægemidler (bilag 3)

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

Hvornår kan man starte immunsuppressiv behandling med biologiske lægemidler?

Den immunsupprimerende behandling startes normalt en måned efter påbegyndt forebyggende behandling¹⁰

Patienter med akut behov for immunsuppression:

I særlige tilfælde, kan man ikke vente en måned med at starte den immunsupprimerende behandling. Det gælder f.eks. patienter med IBD, som kan have behov for akut TNF-alfa hæmmer behandling for at undgå kolektomi, patienter i onkologisk behandling med checkpoint-hæmmere, der får behov for immunsuppression på grund af pneumonitis eller gastritis samt patienter med akut leukæmi. 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 lungemediciner.

Humant papiloma virus (HPV)

HPV er en forudsætning for udvikling af cervixcancer samt en række andre mere sjældne kræftformer, herunder analkræft, peniskræft, kræft i vagina og vulvakræft. Der er meget der tyder på, at HPV-infektion udgør en primær risikofaktor for visse typer kræft i hoved-hals-regionen.

Kvinder i alderen 23-65 år anbefales screening for cervixcancer hvert 3. år eller 5. år, afhængig af alder og seneste prøvesvar.

Et større dansk registerstudie har påvist en 33% øget risiko for kondylomer hos patienter med IBD sammenlignet med raske, men fandt samtidig at der ikke var nogen sammenhæng med den immunsupprimerende behandling med TNF-alfa hæmmere eller thioprin.¹¹ I tråd med disse data fandt et studie en øget forekomst af onkogene HPV-vira i smear-tests hos kvinder med IBD.¹² Det er dog vigtigt at pointere, at der i store populationsstudier ikke er påvist signifikant øget forekomst af cervical cancer hos IBD-patienter uafhængig af den immundæmpende behandling.¹³

HPV-vaccination mindsker risikoen for at få livmoderhalskræft, analkræft og kønsvorter, og yder beskyttelse mod 9 ud af 10 af disse kræfttilfælde. HPV-vaccinerne har størst effekt, hvis den gives inden den seksuelle debut, men kan i princippet gives til alle yngre voksne.

Immunresponsen på HPV-vaccination er nedsat hos HIV-positive og rygere¹⁴, men det vides ikke specifikt om patienter i behandling med biologiske lægemidler har et ændret respons på HPV-vaccination.

Effekten af behandling med biologiske lægemidler på allerede eksisterende HPV associerede sygdomme er ikke fuldstændig afklaret. Der er enkelte rapporter om forværring af eksisterende anogenitale kondylomer efter behandling med infliximab og etanercept¹⁵, men disse fund står i kontrast til store randomiserede kliniske studier med biologiske lægemidler og patientregistre, der ikke har rapporteret om øget forekomst eller forværring af kutane HPV-infektioner eller HPV associerede cancerformer^{13, 16-18}

Det anbefales at børnevaccinationsprogrammet for HPV følges og at kvinder i øvrigt følger de rutinemæssige smear kontroller.

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 vist, at prævalensen af HBV-infektion hos IBD-patienter svarer til baggrundsbefolkningen.¹⁹

Data fra HBsAg positive patienter indikerer at reaktivering af HBV-replikationen sker hos en betydelig del af patienter som får immunsuppressiv behandling eller cancer kemoterapi.²⁰ Traditionelt har man opdelt risikoen for reaktivering efter immunsuppressiv behandling i høj (>10%), mellem (1-10%) og lav (<1%)²¹

Der er enighed om at HBsAg positive patienter, der får TNF-alfa hæmmere, anden anti-cytokin eller lavmolekylær behandling placeres i gruppen med moderat risiko og skal have *forebyggende behandling*. HbsAg positive patienter skal henvises til specialafdeling og behandles profylaktisk med antiviral terapi ved start af BMSL.

Den profylaktiske behandling forhindrer reaktivering. Behandling bør konfereres med specialafdeling.

Hos patienter, der er HBsAg negative, men HBcAb positive (og HBV-DNA negative) er risikoen for reaktivering lav og de fleste guidelines anbefaler en *overvågning* med HBsAg og HBV DNA hver 2. mdr. Undtaget er patienter i behandling med anti-CD20, som også ved negativ HBs-antigen, skal have forebyggende behandling.

Ved stigning til >1000 IU/ml i HBV-DNA eller HBsAg tilbagekonvertering under overvågning indledes behandling med det samme uden at afvente ALAT stigning. Se nedenstående tabel. Behandling konfereres med specialafdeling.

Behandlingen eller overvågningen skal fortsætte ½ år efter ophør, ved anti-CD20 dog 1½ år. Det er i tiden efter ophør, der er størst risiko for alvorlig leverpåvirkning, da immunsystemet er effektoren og kan blive trigget af en øget antigenmængde.

Tabel vedr. HBV-profylakse og overvågning

Behandling	HBsAg	HBcAb	Handling
Anti CD20	+/-	+	profylakse
Anden BMSL	+	+	profylakse
Anden BMSL	-	+	overvågning

Hepatitis C.

Hepatitis C infektion synes ikke at forekomme hyppigere hos patienter med autoimmune sygdomme, og immunsuppression udgør ikke en speciel risiko. HCV kan og skal behandles, og det vil være hensigtsmæssigt, at den er eradikeret før den immunsuppressive behandling påbegyndes, da det kan være svært at afgøre om evt. symptomer under behandlingen er relateret til denne eller sygdommen. Behandling med BMSL kan påbegyndes uafhængigt af HCV status.

Varicella Zoster Virus (VZV)

Varicella zoster virus (VZV) er årsag til to forskellige sygdomsforløb: den primære infektion (skoldkopper/varicella) og reaktivering af latent VZV (helvedesild/herpes zoster). Sygdomsforløbene er forskellige, og der eksisterer særskilte vacciner mod hver af disse sygdomspræsentationer.

Den aktuelt tilgængelige vaccine (Varivax) mod den primære infektion er en levende vaccine og gives 2 gange med 4-8 ugers mellemrum. Der anbefales ikke screening for tidligere infektion eller rutinemæssig vaccination mod primær varicella infektion.

Af infektionssygdomme, som kan forebygges med vaccine, er VZV en af de hyppigste sygdomme hos patienter med autoimmune sygdomme. Immundæmpende behandling øger risikoen for VZV op til 3,5 gange, særligt JAK-inhibitoren tofacitinib har vist sig at være associeret med en øget risiko, sjældnere ved anvendelsen af de mere JAK-1-specifikke lægemidler filgotinib og upadacitinib²². S1P-receptor modulatoren ozanimod medfører en let øget hyppighed af VZV²³.

Patienter med autoimmune sygdomme, der skal starte behandling med BMSL anbefales vaccineret mod VZV med rekombinant vaccine.

Vaccination mod VZV med (Shingrix) kan gives under immundæmpende behandling og sammen med anden vaccine, f.eks. 23-valent pneumokok-vaccine. Vaccinen kan også gives til patienter, der tidligere er vaccineret mod VZV med den levende vaccine Zostavax. Der er på nuværende tidspunkt ikke nogen anbefaling om, hvornår en booster-dosis skal gives.²⁴

Herpes Simplex Virus (HSV)

Primær infektion med Herpes Simplex Virus (HSV) i immunkompetente individer er oftest 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-encefalitis og svær udbredt kutan HSV-infektion under behandling med TNF-alfa hæmmere. Der foreligger ikke vaccine overfor HSV-infektion. Antiviral profylakse kan overvejes hos patienter med hyppige HSV-recidiver.²³

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 patienterne er ofte asymptomatiske.²⁴ Der foreligger adskillige rapporter om CMV-infektion som komplikation til TNF-alfa hæmmere, 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 CMV er ikke nødvendig.

forud for start af BMSL, men kan overvejes ved steroid refraktær opblussen og behandlingen med BMSL bør pauseres ved systemisk, dissemineret CMV-infektion.²³

Epstein-Barr Virus (EBV)

Epstein-Barr Virus (EBV) er en meget hyppig viral infektion og op til 100 % (amerikanske data) vil i 25-årsalderen have haft infektionen²⁵. Efter primærinfektion med EBV persisterer virus i cirkulerende B-lymfocytter. Udover mononukleose er EBV associeret til Burkitt's lymfom og naso-pharyngealt karcinom. Der er case-reports, hvor behandling med BMSL ses associeret med reaktivering af EBV-infektion. Der eksisterer ingen vaccine mod EBV. På baggrund af den fremtrædende immunogenicitet i befolkningen er screening ikke nødvendig forud for start af BMSL.

Human Immunodefekt Virus (HIV)

Tumor nekrose faktor er involveret i patogenesen af HIV-infektionen, idet cytokinet øger den cellulære spredning af virus og stimulerer virusreplikationen. Sikkerheden ved behandling af HIV-patienter med TNF-alfa hæmmer og immunsuppressive lægemidler stammer overvejende fra case-reports, og generelt blev der ikke fundet øget forekomst af opportunistiske infektioner eller en øget virus replikation²⁶. Screening for HIV forud for opstart med BMSL anbefales for at udelukke erhvervet immundefekt.²⁷

Influenza Virus

Forekomsten af influenza virus er øget blandt IBD-patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen, men næppe øget blandt patienter, der får immunsuppressiv behandling fraset kortikosteroider²⁸. Oftest er infektionen ikke alvorlig. Årlig vaccination mod sæsoninfluenza mindsker risikoen for infektion og vaccination anbefales til alle. Der er ikke påvist nedsat respons på vaccinen under behandling med immunsupprimerende lægemidler.²⁹ Sundhedsstyrelsens generelle vejledning kan følges.

SARS-CoV-2 Virus (COVID-19)

Der er ikke med sikkerhed påvist øget risiko for alvorlig COVID-19 infektion hos patienter i BMSL behandling³⁰. Særlig opmærksomhed skal der dog være på patienter i behandling med CD20 antistoffer. Der anbefales vaccination mod COVID-19 jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.

JC Virus

Den uselektive α_4 -integrin inhibitor natalizumab har vist at kunne medføre progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og svære neurologiske skader pga. af reaktivering af en cerebral viral infektion (JC-virus). Den mere tarmselektive anti-integrin $\alpha_4\beta_7$, vedolizumab, har ikke vist sig at medføre denne bivirkning, så der er ikke behov for screening for JC-virus.

Andre bakterielle og parasitære infektioner samt svampeinfektioner – i forhold til behandlingstype

TNF-alfa hæmmer

Bakteriel pneumoni er en af de hyppigste opportunistiske infektioner hos patienter i behandling med TNF-alfa hæmmer. Patienter i behandling med TNF-alfa hæmmer vurderes at være i høj risiko for infektioner med pneumokokker generelt^{31, 32} og invasive pneumokokinfektioner er set under behandlingen.^{33, 34}

LINK: [SSI - pneumokoksygdom](#).

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^{35, 36}

IBD-patienter, der behandles med TNF-alfa hæmmer har risiko for sværere infektioner med *Salmonella enteritidis* og *Salmonella typhimurium*. Bakteriel gastroenteritis kan simulere aktivitet i tarmsygdommen og

fæces bør undersøges for patogene tarmbakterier ved sygdomsaktivitet og før eventuel opstart af TNF-alfa hæmmer hos patienter med IBD.

Hyppigheden af *Clostridium difficile* infektion (CDI) er signifikant stigende hos patienter med IBD og involvering af colon^{37, 38}. 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 kortikosteroider eller thiopuriner, men der er ikke fundet nogen ekstra øget risiko for at udvikle CDI, når der tillægges infliximab til anden immunsupprimerende behandling³⁹. Det anbefales at undersøge fæces for *C. difficile* hos alle IBD-patienter ved mistanke om aktivitet i sygdommen.

Patienter, der behandles med TNF-alfa hæmmer, 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 TNF-alfa hæmmer. 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 TNF-alfa hæmmer²⁴. 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 TNF-alfa hæmmer. Patienter med ophold i endemiske områder eller med tidligere infektion med svampe eller parasitter må vurderes i hvert enkelt tilfælde og eventuelt drøftes med infektionsmedicinere.

Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$, anti-IL-12/23, JAK-hæmmer og S1P-receptor modulator

Behandling med anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ vedolizumab, anti-IL12/23 ustekinumab og anti-IL-23 risankizumab, har ikke vist sig at være associeret med uventede infektiøse komplikationer^{40 41} og har derfor ikke afstedkommet behov for at udvide screening før start.

Vaccinationer til patienter, der skal begynde BMSL

Generelt anbefales, at vaccinationer - inklusiv eventuelle rejsevaccinationer og opdatering af børnevaccinationsprogrammet med difteri og tetanus - gennemføres forud for påbegyndelse af immunmodulerende behandling og BMSL for at opnå det bedste respons og den mindste risiko. Hos patienter, der allerede er startet behandling med TNF-alfa hæmmer, 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.^{44, 45}

Ikke alle vacciner kan gives samtidigt; f.eks. skal der gå min. 8 uger mellem vacciner der indeholder levende svækkede mikroorganismer og mindst 3 uger før start på BMSL, samt skal der gå mindst 3-4 måneder efter ophørt behandling med BMSL, før levende svækkede vacciner må anvendes grundet risikoen for vaccine-associeret sygdom.

Se bilag 1: Vaccinationsoversigt

Cancer

Ved screening forud for behandling med lægemidler, der påvirker immunsystemet, skal det afklares, om patienten har/har haft cancersygdom eller en præmalign tilstand, der kan påvirke valget af behandlingen. Nogle behandlinger ved IBD nedsætter immunrespons og kan teoretisk medføre progression af en præmalign tilstand eller øge risikoen for recidiv af tidligere cancersygdom ved reaktivering af "hvilende" mikrometastaser.⁴⁶

Prævalensen af IBD, herunder prævalensen af IBD hos ældre, er stigende. Samtidig diagnosticeres ca. halvdelen af alle cancertilfælde hos patienter ældre end 65 år. Man må derfor forudse et øget behov i fremtiden for at skulle behandle IBD-patienter med en tidligere cancersygdom.⁴⁷

Valget af behandling ved tidligere cancersygdom afhænger af cancertype, recidivrisiko og sværhedsgrad af IBD.⁴⁷

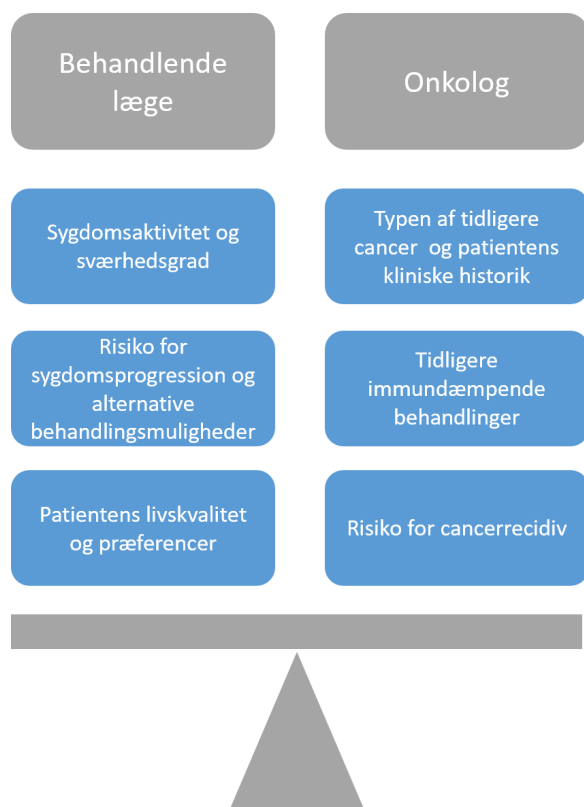
Tidligere anbefalede man, om muligt, generelt at udskyde immunsupprimerende behandling i 2 år ved lav risiko for cancerrecidiv og 5 år ved høj risiko for cancerrecidiv, men beslutningen afhang samtidig af sværhedsgraden af IBD og behandlingsbehovet.⁴⁹ Til grund for disse anbefalinger lå data, der ofte stammede fra retrospektive opgørelse på reumatologiske eller transplanterede patienter, idet patienter med tidligere cancersygdom er ekskluderet fra prospektive kliniske studier med nye lægemidler. Nyere opgørelser viser imidlertid, at risikoen for cancerrecidiv under behandling specifikt hos IBD-patienter er væsentlig lavere end tidligere antaget og er i mange tilfælde på niveau med patienter uden behandling for deres IBD.^{46, 48}

Nyeste ECCO-guideline anbefaler, at man kan anvende TNF-alfa hæmmere ved tidligere cancer, men data vedrørende bestemte cancertyper og timing mangler, så beslutningen om behandling skal tages case-by-case og i samråd med onkolog.⁴⁸

Behandling med vedolizumab og ustekinumab ser ikke ud til at øge risiko for recidiv, hvorfor behandlingerne kan anvendes ved tidligere cancer. Der er fortsat utilstrækkelig evidens til at komme med anbefalinger vedrørende behandling med tofacitinib.^{47, 49}

Når der overvejes opstart af behandling med BMSL, skal der altid udspørges til tidligere cancersygdom, og hvis dette er tilfældet, må patienten drøftes med onkolog/hæmatolog, hvor fordele og risici afklares jf. nedenstående figur.

Generelt er de absolutte hyppigheder af malignitet som komplikation til behandling med TNF-alfa hæmmere alene eller i kombination med immunsuppression særdeles lav.^{58, 59}



Tilpasset efter Ferretti, 2023 ⁴⁹

Lymfom

Det er usikkert om TNF-alfa hæmmere 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, 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 standardiserede incidensrate ratio (SIR) var 3,2 (CI: 1,5 – 6,9). Opdelt på køn og alder var det kun hos mænd mellem 20 til 54 år at SIR var statistisk signifikant forhøjet (SIR: 5,9 (CI: 1,3 – 18.1)).⁵⁰

Nyere registerstudier viser ingen sikker øget forekomst af lymfom blandt patienter behandlet med TNF-alfa hæmmer, endvidere har Cochrane metaanalyse ikke fundet nogen overbevisende statistisk forskel på lymfom-incidens imellem patienter enten behandlet med TNF-alfa hæmmer eller anden behandling.⁴⁸

Thiopurin behandling alene blandt patienter med IBD medfører en øget risiko for lymfom med en relativ risiko øgning på 4 – 5.^{51, 52}

Behandling med TNF-alfa hæmmer i kombination med en immunmodulator i form af thiopurin har indebåret en øget lymfomrisiko, hvilket skal være med i overvejelser ved behandlingsvalg ved ældre patienter samt patienter med øget lymfomrisiko. Der er ikke sufficente data omkring lymfomudvikling hos IBD-patienter i TNF-alfa hæmmer behandling i kombination med methotrexat.⁴⁸

Blandt yngre mænd i kombinationsbehandling med TNF-alfa hæmmer og thiopurin er der samlet set en øget forekomst af en meget sjælden lymfom type med meget høj mortalitet (hepatosplenisk T-celle lymfom - HSTCL), i forhold til TNF-alfa hæmmer alene.⁵³⁻⁵⁷

Der er ingen data der indikerer øget risiko for lymfom ved behandling med JAK-hæmmere, anti-integriner eller anti-interleukiner (IL-12/23).

Graviditet og amning

Behandles særskilt i selvstændig DGSH-guideline.

LINK: [IBD ved graviditet og amning](#)

Hjerteinsufficiens

TNF-alfa hæmmeren infliximab har været vurderet som behandling overfor placebo i en klinisk kontrolleret undersøgelse af stabilt 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 infliximab infusioner (10 mg/kg legemsvægt) en øget dødelighed⁶⁰. Der er ikke påvist nogen øget risiko for udvikling af hjertesvigt ved TNF-alfa hæmmer (infliximab, adalimumab) blandt patienter med rheumatoid arthritis og Crohns sygdom⁶¹.

Ved moderat til svær hjerteinsufficiens (EF $\leq$ 0.35) bør TNF-alfa hæmmer undlades.

Referenceliste

- 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.* Infliximab 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, For  d 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, infliximab, 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, G  mez-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 Elmahdi R, Thomsen L, Jess T. Increased risk of genital warts in inflammatory bowel disease: A Danish registry-based cohort study (1996-2018). *UEGJ* 2022. DOI: 10.1002/ueg2.12217
- 12 Brunner A, Kruis W, Forner D. prevalence og abnormal Pap smear results in inflammatory bowel disease: a prospective study. *J cancer res clin oncol.* 2022. doi: [10.1007/s00432-021-03909-8](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03909-8)
- 13 Hazenberg H, de Boer N, Tack G. Neoplasia and precursur lesions of the female genical tract in IBD: Epidemiology, role of immunosuppressants, and clinical implecations. *Inf bow dis.* 2018._doi: 10.1093/ibd/izx062

- 14 Giorgi C, Bonito P, Psyrjänen K. 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. *Inf agents and cancer*. 2008. doi:10.1186/1750-9378-3-9
- 15 Muñoz N, Bosch F, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003. doi:10.1056/NEJMoa021641
- 16 Enbrel® summary of product characteristics. 2010.
- 17 Humira® summary of product characteristics. 2010.
- 18 Remicade® summary of product characteristics. 2010.
- 19 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
- 20 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;**45**:507–39. doi:10.1002/hep.21513
- 21 Papatheodoridis G *et al*. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes and immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis and expert opinion. *J of hepatology*. 2022.
- 22 Clarke B, Yates M, Ada's M. The safety of JAK-inhibitors. *Rheumatology*. 2021
- 23 Rieder F, Wolf DC, Charles L. Incidence of infections in patients with moderate to severely active ulcerative colitis treated with ozanimod and relationship to significant lymphopenia: results from a pooled safety analysis. *Gastroenterology*. 2021
- 24 Guillo L, Rabaud C, Choy EH *et al*. Herpes Zoster and Vaccination Strategies in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;**20**(3):481-490
- 25 ECCO Guideline/Consensus Paper ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease T. Kucharzik. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 879–913 doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052
- 26 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
- 27 The Usefulness of Serologic Testing for Epstein–Barr Virus Before Initiation of Therapy for Inflammatory Bowel Disease Edward L. Barnes *Gastroenterology*, 2017-10-01, Volume 153, Issue 4, Pages 1167-1167 Cepeda EJ *et al*.
- 28 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
- 29 Cureus. 2021 Jun 26;**13**(6):e15941. doi: 10.7759/cureus.15941. eCollection 2021 Jun. Biologic Therapy in HIV: To Screen or Not to Screen. William Davis

- 30 Increased Risk of Influenza and Influenza-Related Complications Among 140,480 Patients With Inflammatory Bowel Disease. A Tinsley et al. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 25, Issue 10, October 2019, Page e135, <https://doi-org.ez-sus.statsbiblioteket.dk/10.1093/ibd/izy310>
- 31 Influenza Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ulcerative Colitis, or Psoriatic Arthritis in the Tofacitinib Clinical Development Programs. Winthrop KL, et al. *Rheumatol Ther*. 2023 Apr;10(2):357-373. doi: 10.1007/s40744-022-00507-z. Epub 2022 Dec 17. PMID: 3652679
- 32 COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in inflammatory bowel disease: An updated systematic review and meta-analysis. Lee MH et al. *Rev Med Virol*. 2023 Mar;33(2):e2414. doi: 10.1002/rmv.2414. Epub 2022 Dec 11
- 33 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).
- 34 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
- 35 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).
- 36 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>
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R. Longterm safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. AT & T. 20202
- 43 Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatology*. 2022

- 44 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
- 45 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
- 46 Poullenot F., Laharie D. Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Current or Past Malignancy. *Cancers (Basel)* 2023;**15**(4):1083. Doi: 10.3390/cancers1504108
- 47 Lin SC., Goldowsky A., Papamichael K., Cheifetz AS. The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients With a History of Malignancy. *Inflamm Bowel Dis* 2019;**25**(6):998–1005. Doi: 10.1093/ibd/izy37
- 48 Gordon H., Biancone L., Fiorino G., Katsanos KH., Kopylov U., Sulais E Al., *et al.* ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2022. Doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJAC18
- 49 Ferretti F., Cannatelli R., Maconi G., Ardizzone S. Therapeutic Management of Adults with Inflammatory Bowel Disease and Malignancies: A Clinical Challenge. *Cancers (Basel)* 2023;**15**(2). Doi: 10.3390/cancers1502054
- 50 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
- 51 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
- 52 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
- 53 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
- 54 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
- 55 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
- 56 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
- 57 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
- 58 Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2013;**19**:1306–21. doi:10.1097/MIB.0b013e3182807618

- 59 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
- 60 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- α , 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
- 61 Listing J, Strangfeld A, Kekow J, *et al.* Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;**58**:667–77. doi:10.1002/art.23281

[illegible]

			JAK-hæmmer	Thiopuriner		TNF-alfa-hæmmer				Interleukin-hæmmer	Intergrin-hæmmer
	Prednisolon	MTX	Tofacitinib	Azathioprin	6-MP	IFX	ADA	GOL	CEZ	Ustekinumab	Vedolizumab
Halveringstid	3-4 timer	3-17 timer	3 timer	1-5 timer		7-15 dage	10-20 dage	11-12 dage	14 dage	15-30 dage	19-25 dage
3 x halveringstid + 1 måned						10 uger	12 uger	10 uger	10 uger	10-16 uger	14 uger
5 x halveringstid						10 uger	12,5 uger	10 uger	10 uger	10-20 uger	15-17 uger
ECCO's anbefalinger	1 måned			3 måneder							3-4 måneder

Bilag 2: Lande med estimeret TB incidens ≥ 100 per 100.000

(N/100.000)

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

WHO TB Global Report 2022

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

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

Bilag 3: Immunsupprimerende lægemidler og anbefaling for TB-infektions screening

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

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

Screening for TB-infektion overvejes forud for behandling med:

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

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

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

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

Screening før behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL)

Navn: _____
CPR: _____

Lægemiddel navn: _____

Ordineret af læge: _____

Indikation:

- ☐ Crohns sygdom
☐ Colitis ulcerosa
☐ Andet

Screenet af: _____

Pt. er mundtligt informeret om rationale for behandling

samt mulige risici forbundet hermed

ja ☐

nej ☐

Skriftlig patientinformation udleveret

ja ☐

nej ☐

Har patienten tegn på infektion?

ja ☐

nej ☐

Tuberkulose

Risiko for aktiv TB eller tuberkuloseinfektion

ja ☐

nej ☐

Quantiferon-test (evt. Mantoux test) foretaget

ja ☐

nej ☐

Røntgen af thorax taget

ja ☐

nej ☐

Humant Papillom Virus (HPV)

Smear-kontrol anbefalet

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

HPV-vaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

Viral hepatitis

HBsAg, anti-HBc, anti-HBs og anti-HCV er målt

ja ☐

nej ☐

HBV-vaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

Varicella Zoster Virus (VZV)

Tidligere variceller / herpes zoster

ja ☐

nej ☐

VZV-vaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

Herpes zoster-vaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

Humant Immundefekt Virus (HIV)

HIV-risikoadfærd

ja ☐

nej ☐

HIV-test foretaget

ja ☐

nej ☐

ej relevant ☐

Fæcesundersøgelse

Undersøgelse for patogene tarmbakterier

ja ☐

nej ☐

Undersøgelse for *Clostridium difficile* toxin A + B

ja ☐

nej ☐

Vaccination i øvrigt

Pneumokokvaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

Re-vaccination hvert 5 år anbefalet

ja ☐

nej ☐

Årlig influenza og COVID-19 vaccination anbefalet

ja ☐

nej ☐

Modtaget levende vaccine indenfor 3 måneder

ja ☐

nej ☐

Hvis ja, hvilken og hvornår _____

Malign sygdom indenfor 2-5 år

ja ☐

nej ☐

Har patienten tegn på hjerteinsufficiens

ja ☐

nej ☐

Tidligere udviklet allergisk reaktion
overfor BMSL

ja ☐

nej ☐

Hvis ja, hvilket og hvornår _____