

Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av behandling med biologiska läkemedel och JAK-hämmare

Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2022.

Arbetsgrupp: Karin Bengtsson, Karin Bolin, Francesca Faustini, Meliha C.Kapetanovic, Johanna Sundbaum* *huvudansvarig för denna rekommendation

Synpunkter har inhämtats från TB-experterna Judith Bruchfeld (Karolinska sjukhuset/institutet) och Jerker Jonsson (Folkhälsomyndigheten).

I uppdateringen för 2022 har inga förändringar gjorts i själva rekommendationen jämfört med 2021. SRFs dokument är samstämmigt med Folkhälsomyndighetens

”Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos” (Undersökning vid immunsuppression sid 36-37).

Rekommendation

A. Inför start av första biologiska läkemedel/JAK-hämmare

1. Riktad anamnes för att identifiera patienter med misstanke om aktiv eller latent TB (frågor sid 3 och 12)
2. Status för att utesluta aktiv TB
3. Lungröntgen med frågeställning: Tecken till aktiv eller latent tbc?
Cirka 10-20% av patienter med latent TB har fynd på lungröntgen.
4. Test för immunreaktivitet: tuberkulin skin test (TST) och/eller interferon gamma release assay (IGRA) test. En kombination av TST och IGRA ger ökad känslighet.
Enligt konsensusbeslut inom SRF kan man avstå från immunreaktiva tester i utvalda fall där noggrann anamnestisk och radiologisk värdering inte ingett några misstankar om tidigare TB-exposition.
5. Diagnosen latent TB ställs efter en sammanvägd bedömning av anamnes, status, lungröntgen och immunreaktiva tester.

B. Remiss till TB-specialist rekommenderas vid

Misstanke om aktiv TB
Genomgången aktiv TB eller tidigare känd latent TB
Svårbedömd epidemiologi
Svårbedömda testresultat för immunreaktivitet
Initierande av lämplig behandling för latent TB

C. Behandling med biologiska läkemedel/JAK-hämmare kan påbörjas en månad efter start av förebyggande TB-terapi (i angelägna fall tidigare)

Dokumentet innehåller följande avsnitt:

Förekomst/epidemiologi, sid 2

Smittöverföring, sid 2

Vaccination mot tuberkulos, sid 2

Latent tuberkulos (riskfaktorer, utredning), sid 3

Tuberkulos vid reumatisk sjukdom, sid 5

Olika biologiska preparat och tuberkulosrisk, sid 5

Behandling av latent tuberkulos, sid 6

Fortsatt uppföljning av epidemiologin och ny utredning vid behov, sid 7

Tuberkulos trots screening, sid 8

Referenser, sid 8

Förslag på frågeformulär om tuberkulosexposition till patienter, sid 11

Bakgrundsinformation om tuberkulos**Förekomst**

Under 2020 var TB incidensen i Sverige 3,2 fall per 100 000 invånare (2019: 4,8) och totalantalet fall 335 (2019: n=491). Den kraftiga minskningen (32 %), berodde på avstannad migration pga pandemin och hittills under 2021 har antalet fall ökat något igen.

Av de rapporterade fallen är ca 85 % födda utomlands och de flesta diagnostiseras inom de 5 första åren efter ankomsten hit. Under 2020 rapporterades 58 fall (17 %) som smittade i Sverige (lägre antal men högre andel jämfört med föregående år). TB hos födda i Sverige över 60 år kunde ofta relateras till trolig smitta i barndomen. I början på 1900-talet tillhörde Sverige (liksom övriga nordiska länder) ett av de mest drabbade länderna i världen men är nu ett av de med lägst förekomst av TB. Så sent som i början av 1960-talet registrerades ca 50 nya fall per 100 000 invånare och år i Sverige.

Geografiska skillnader av incidensen i Sverige speglar var man tagit emot många nyanlända flyktingar från högincidensländer och var många invandrare väljer att bosätta sig. I Sverige ses flest fall bland personer med ursprung från länderna på Afrikas horn. Antalet smittade med *Mycobacterium (M.) tuberculosis* (latent TB) är mycket högre.

De områden i världen där högst risk för TB föreligger för närvarande (≥ 100 fall per 100 000 invånare och år) är enligt WHO Afrika söder om Sahara, södra och sydöstra Asien utom Kina, och i Sydamerika Bolivia och Peru. På FoHMs webbplats finns en lista över riskländer för tuberkulos som uppdateras årligen med data från WHO

(<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/hepatit-b/risklander-tuberkulos-och-hepatit-b/>)

Smittöverföring

Tuberkulos orsakas av bakterier inom *M. tuberculosis* komplexet, inklusive *M. bovis*. TB är en luftburen smitta som sprids genom upphostningarna från en patient med TB i luftvägarna. Inkubationstiden från smitta till sjukdom varierar från några månader till flera decennier. Hos personer med normalt immunförsvar utvecklar mindre än 10% aktiv sjukdom under livstiden. De fall där man i mikroskop kan se bakterierna direkt i upphostningarna är de mest smittsamma. Många smittas i barn- och ungdomsåren och

smittrisen är störst vid nära och upprepade kontakt inomhus. Barn (före puberteten) är i regel inte smittsamma. Latent TB är inte smittsam.

Vaccination

Bacillus Calmette Guérin (BCG)-vaccinationen mot TB introducerades i Sverige 1928 och på 1940-talet infördes allmänna vaccinationsprogram. Rekommendationen om vaccination av alla nyfödda upphörde år 1975. För närvarande rekommenderas BCG-vaccination endast till barn som löper ökad risk för att utsättas för TB-smitta t.ex barn i invandrarfamiljer från länder med hög TB-förekomst samt barn med planerad längre vistelse i sådant land. Skyddseffekten av BCG är begränsad (från 0 till 80%) och avtar med åren, men med stor variation. De som sjuknar trots vaccinering förefaller ha skydd mot de svåraste TB-formerna (meningit och miliar TB). Vaccinet innehåller en levande, försvagad stam av *M. bovis* och personer med medicinering eller sjukdom som nedsätter immunförsvaret ska inte vaccineras (se SRFs Vaccinationsrekommendationer).

Latent tuberkulos

Riskfaktorer

Latent TB definieras som en immunreaktion mot tuberkulos-antigen utan kliniska eller radiologiska tecken på aktiv sjukdom, där immunförsvaret kontrollerar eventuellt levande men inte odlingsbara tuberkulosbakterier. Dessa inkapslade bakterier kan under vissa betingelser överleva under en persons hela kvarstående livstid. Hos smittade personer med normalt immunförsvaret utvecklar 5-10% aktiv sjukdom. Man har identifierat ett flertal faktorer som ökar risken för progress till aktiv TB, där flera faktorer kan förekomma samtidigt t.ex hos patienter med reumatisk sjukdom. Sådana faktorer är t. ex TNF-hämmande behandling, prednisolonbehandling motsvarande >15 mg/ dag i > 4 veckor, kronisk njursvikt, diabetes mellitus, rökning, alkoholmissbruk, undervikt och kvarstående fibronodulära förändringar i lungorna efter tidigare TB. Risken att insjukna anses vara högst de första 1-2 åren efter smitta.

Utredning och diagnos av latent tuberkulos

Någon referensmetod för att påvisa latent TB finns inte, och diagnosen ställs för närvarande på basen av en sammanvägd bedömning av epidemiologi (anamnes), kliniskt status, lungröntgen och immunreaktiva tester.

Anamnes

Via anamnesen identifieras patienter med misstanke om TB-exponering.

Här följer en lista på information att inhämta i samband med TB-screening (modifierad efter Erkens m.fl. 2010) (se också förslag på frågeformulär sist i dokumentet):

1. TB-misstänkta symtom (exempelvis hosta mer än tre veckor, viktnerdgång, nattsvettningar, feber eller svullnader på halsen som tecken på aktiv TB)
2. TB-anamnes (tidigare genomgången aktiv TB eller latent TB, genomgången fullständig eller ofullständig behandling för aktiv eller latent TB)

3. Tidigare känd TB-exposition och grad av kontakt (till exempel varaktighet, närhet eller lokala förhållanden vid exposition)
4. Uppväxt i TB-endemiskt område alternativt längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning. Födda i Norden före 1950 ingår här.
5. Vistelse eller arbete i riskmiljö (exempelvis lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands)
6. BCG-vaccinationsstatus, förekomst av ärr
7. Resultat av tidigare tuberkulin skin test (TST) eller interferon gamma release assay (IGRA)-test
8. Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet till förebyggande behandling (exempelvis missbruk eller psykisk sjukdom)
9. Annan sjukdom (exempelvis kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, annan hepatotoxisk medicinering eller intravenöst missbruk)

Immunreaktiva tester

Immunreaktiva tester är indirekta metoder som kan påvisa ett immunsvaret mot tuberkulosantigen. Dit räknas tuberkulintest/tuberkulin skin test (TST) och interferon gamma release assay (IGRA) tester. Testerna kan inte skilja mellan aktiv och latent TB eller säkert utesluta eller påvisa kvarstående viabla *M. tuberculosis*. Negativa immunreaktiva tester utesluter inte latent TB. Hos patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas en kombination av TST och IGRA för ökad känslighet. Provtagning för IGRA rekommenderas senast vid avläsningen av TST för att undvika boostning av IGRA, med risk för ett falskt positivt test. TST och IGRA kan utföras samtidigt om det bedöms som mer praktiskt.

Tuberkulin skin test (TST)

PPD (purified protein derivative of tuberculin) var tidigare den vanligaste varianten av TST i Sverige. På grund av brist på PPD används numera flera varianter av TST och tillverkarens instruktioner måste följas eftersom tillvägagångssätt och gränser vid avläsning varierar mellan testen.

Vid TST sker också en immunstimulering vilket innebär att en förnyad testning kan ge en positiv reaktion, till exempel hos en BCG-vaccinerad person, utan att denne är TB-smittad. Behandling med immunsupprimerande läkemedel inkluderande kortikosteroider kan leda till bristande TST-reaktivitet (anergi), vilket i sin tur kan ge ett falskt negativt resultat. Det finns också uppgifter om att metotrexatbehandling av reumatisk sjukdom kan leda till falskt positiva TST resultat (Arias-Guillén, 2018).

Interferon gamma release assay (IGRA)

För närvarande (november 2020) finns två kommersiella tester tillgängliga:

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) och T-SPOT.TB

En fördel med IGRA är att man mäter svar mot antigen som är mer specifika för *M. tuberculosis*-komplexet än de som ingår i TST. IGRA reagerar inte på tidigare vaccination med BCG och endast i undantagsfall efter infektion med miljömykobakterier. I IGRA ingår också en negativ kontroll för bedömning av bakgrundsreaktivitet och en positiv kontroll av det cellmedierade immunsvaret, dvs. förmågan att svara på s.k. mitogenstimulering. Vid bristande reaktivitet i den positiva kontrollen, ett så kallat indeterminant resultat, kan IGRA till skillnad från TST ge information om att testningen inte är möjlig att bedöma, istället för att ge ett falskt negativt resultat, vilket är särskilt viktigt vid immunosuppression.

När det gäller QFT förekommer positiva och negativa resultat nära gränsen för positivt test (0,35 IU/mL) vilket betecknas som en gråzon. Resultat i denna gråzon (vanligen 0,20–0,99 IU/mL) bör kontrolleras med ett nytt test enligt respektive laboratoriums anvisningar.

Risken att TST booster ett falskt positivt IGRA resultat (som då oftast ligger i gråzonen) är sannolikt störst 2–4 veckor efter TST. Om prov för IGRA tas minst 2 månader efter TST är sannolikt effekten av TST väsentligen borta. Som regel kan såväl QFT som T-SPOT.TB användas, men T-SPOT.TB anses ge lägre frekvens av ej bedömbara resultat vid testning av immunosupprimerade personer.

I vissa fall kan avvikande resultat med ett IGRA-test kompletteras med det andra testet för en säkrare bedömning, t.ex. vid misstanke om ospecifik reaktivitet.

Tuberkulos vid reumatisk sjukdom

Från vårt svenska kvalitetsregister för reumatisk sjukdom (SRQ) finns publicerade data om tuberkulosförekomst i Sverige vid RA (Askling et al., 2005 och Arkema et al., 2015) och spondartriter (de Vries et al., 2018).

TB-risken för RA patienter behandlade med biologiskt (b)DMARD sjönk från en 8-faldig ökning under perioden 2002-2006 till en 2,4-faldig ökning 2007-2011 i jämförelse med icke-bDMARD-behandlade. De flesta RA-patienter som behandlats med bDMARDs och utvecklat TB hade vid retrospektiv journalgenomgång riskfaktorer för TB och var ofta ofullständigt screenade för TB med immunreaktiva tester och lungröntgen. Två av fallen var orsakade av ny smitta under pågående bDMARD behandling, övriga bedömdes som reaktivering av latent TB. Jämfört med normalbefolkningen var TB-risken oförändrat 4 gånger högre hos icke-bDMARD-behandlade RA patienter under hela perioden 2002-2011. Hos spondartritpatienter utan bDMARD-behandling sågs däremot ingen riskökning för TB jämfört med normalbefolkningen vid uppföljning till och med 2012. TNF-hämmande behandling ökade TB-risken 7 gånger jämfört med icke-bDMARD-behandling, men antalet fall var litet (4 fall).

Den minskade riskökningen av TB bedöms bero på ökande insatser med screening och behandling av latent TB inför start av bDMARD terapi. Studier från populationer av TNF-hämmande behandlade RA patienter från länder med högre prevalens av latent TB visar också att införandet av screeningregimer inför start av biologiska läkemedel har minskat antalet TB-fall (Gomez-Reino et al, 2007).

En ökad TB-förekomst har rapporterats också vid en rad andra inflammatoriska sjukdomar, t.ex systemisk lupus erytematosus, Sjögrens syndrom och psoriasis.

Olika biologiska preparat/JAK-hämmare och tuberkulosrisk

Ett fungerande cellmedierat immunsvar är avgörande för kontroll av latent TB. Vid behandling med biologiska läkemedel rubbas balansen mellan immunförsvar och patogen, vilket innebär en ökad risk för reaktivering av en latent TB. Risken för TB-insjuknande kan variera för de olika biologiska preparaten, men tolkningen av studieresultat för att bedöma TB-risk försvåras av att TB-screening ofta har utförts innan första behandlingsstart med bDMARD (oftast TNF-hämmare) och att riskpatienter behandlats för latent TB innan start av biologisk terapi eller selekterats till annan terapi.

En ökad risk för TB är säkrast dokumenterad för TNF-hämmare. Risken har i flera studier visat sig vara högre vid behandling med monoklonala TNF-antikroppar (undersökt för infliximab och adalimumab) än löslig receptor (etanercept), men även för etanercept förefaller TB-risken vara ökad. Detta är också förenligt med bakomliggande biologi där TNF har en viktig roll för upprätthållandet av de tuberkelinhållande granulom som finns hos patienter med latent TB.

För övriga bDMARDs finns inte säkerställt att de ökar risken för reaktivering av latent TB, men fall av TB finns rapporterat i anslutning till behandling med samtliga bDMARDs samt för JAK-hämmare (undantag IL-17-hämmaren ixekizumab).

Screening för latent TB rekommenderas i produktresuméerna i FASS för följande bDMARDs och targeted syntetiska DMARDs (i alfabetisk ordning) samt deras eventuella biosimilärer:

Abatacept (Orencia®), Adalimumab (Humira®), Anakinra (Kineret®), Baracitinib (Olumiant®), Certolizumabpegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Filgotinib (Jyseleca®), Golimumab (Simponi®), Guselkumab (Tremfya®), Infliximab (Remicade®), Sarilumab (Kevzara®), Risankizumab (Skyrizi®), Tofacitinib (Xeljanz®), Tocilizumab (Roactemra®), Ustekinumab (Stelara®), Upadacitinib (Rinvoq®)

För Cosentyx® (sekukinumab) och Taltz® (ixekizumab) anges att behandling mot TB ska övervägas innan preparatet ges till patienter med latent TB.

För följande preparat omnämns inte screening för latent TB i produktresumén i FASS: Belimumab (Benlysta®), Rituximab (Mabthera®)

Det framgår däremot att rituximab inte ska ges till patienter med en aktiv svår infektion t.ex TB och att risken med användning av belimumab till patienter med aktiv eller latent TB inte är känd. Behovet av screening för latent TB innan behandling med de två sistnämnda läkemedlen får avgöras från fall till fall baserat på riskfaktorer och sannolikhet för tidigare TB-exposition. Rituximab är för närvarande inte rekommenderat som förstahandspreparat bland biologiska läkemedel vid behandling av RA, ankyloserande spondylit eller psoriasisartrit.

Eftersom det finns visst stöd för att immunsuppressiv behandling inkluderande bDMARDs kan påverka resultat och tolkning av PPD och IGRA (Keystone 2011, Ramos 2013, Sester 2014) stödjer det att screeningen för latent TB bör göras inför start av första bDMARD oavsett preparat.

Icke-biologiska läkemedel och tuberkulosrisk

Ribban för rekommendation om en mer generell screening för tuberkulos är satt vid insättandet av bDMARD/tsDMARD terapi.

Som framgår ovan finns en ökad TB-risk rapporterad vid ett flertal olika reumatiska sjukdomar. Visst stöd finns även för att annan immunmodulerande terapi än bDMARDs kan öka den risken, t.ex leflunomid och högdossteroider, liksom andra riskfaktorer och komorbiditeter. Anamnes angående tidigare tuberkulos och möjlig tidigare exposition för tuberkulos liksom behov av vidare utredning för latent tuberkulos behöver därför i klinisk praxis övervägas individuellt även i andra situationer än inför insättande av bDMARD/tsDMARD terapi.

Behandling av latent tuberkulos

Av största vikt vid konstaterad latent TB är att ge information om risken att insjukna i aktiv TB, vilka symtom som kan tala för aktiv TB och att man då ska söka vård, särskilt vid långdragen hosta (mer än tre veckor).

Beslut om preventiv behandling av latent TB bygger på en sammanvägning av riskfaktorer för insjuknande, risk för svår sjukdom, risk för biverkningar av behandlingen, risk för re-exponering för smittsam TB och sannolikheten för att behandlingen kommer att genomföras enligt ordination.

Rekommenderad behandling är i första hand isoniazid (Tibinide®) 300 mg x1 med pyridoxin (Pyridoxin) 40 mg x1 under 9 månader hos patienter som ska behandlas med TNF-hämmare/bDMARD. Vid hepatotoxicitet kan rifampicin (Rimactan®) 600 mg x1 i 4 månader vara ett alternativ. Andra kortare regimer kan också övervägas (Chen 2018, Fröberg 2018, Nije 2018).

Vid latent TB förhindrar isoniazid i 9 månader ca 90% av insjuknanden i aktiv TB.

Den vanligaste biverkningen av isoniazid är levertoxicitet som i en översikt rapporteras förekomma hos 0-2.9% av patienterna i olika studier (Loubé, 2010). I en metaanalys var leverbiverkning vanligare hos patienter över 35 år (1.7%, 95% CI 1.4-2.2) än hos yngre än 35 år (0.2%, 95% CI 0.1-0.3) (Kunst, 2010). Regelbunden monitorering av leverprover rekommenderas. Perifer neuropati finns beskrivet hos < 0.2% av behandlade, men i högre omfattning hos gravida, alkoholberoende och undernärda och kan till stor del förebyggas med tillägg av pyridoxin 40 mg/dag (Lobue, 2010). Det finns också rapporterat att isoniazid kan ge en ökad nivå av ANA-titer.

Inga oväntade säkerhetsproblem har rapporterats hos reumatiska patienter som behandlas med isoniazid (rapporterat vid samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazin, TNF-hämmare eller tofacitinib). Risken för leverbiverkningar kan vara ökad, men med regelbunden uppföljning och utsättning vid behov har rapporterad leverpåverkan varit reversibel. I en svensk studie från Karolinska sjukhuset avseende följsamhet vid behandling av latent TB fullföljde 48 av 49 (98%) patienter som planerats för TNF-hämmarbehandling den insatta behandlingen för latent TB (Kan 2013).

Biologisk behandling kan startas efter ca 1 månads förebyggande behandling mot TB, men kan i speciella fall om det av medicinska skäl brådskar med biologisk behandling ges parallellt så snart man ser att patienten tolererar tubekulostatikaterapi (Vaidya 2019)

samt personlig kommunikation Judith Bruchfeld). Exempelvis tillämpas det vid behov av akut cancerbehandling.

Behandlingen av latent TB initieras och följs lämpligen av infektions- eller lungläkare. Riskerna med behandling för latent TB följd av biologiskt läkemedel och patienters möjligheter att genomföra sådan behandling på ett säkert och följsamt sätt måste bedömas i varje enskilt fall.

Återinsättning av biologiska läkemedel hos RA patienter som utvecklat aktiv TB under TNF-hämmande behandling har rapporterats i en studie från Korea. Av 81 patienter med TB återinsattes TNF-hämmare hos 30 patienter efter TB-behandling. Två patienter återinsjuknade i aktiv TB. Det ter sig rimligt att i första hand använda konventionella DMARDs eller icke-anti-TNF i denna situation med noggrann monitorering av tecken på återinsjuknande i TB (Cho 2017).

Fortsatt uppföljning av epidemiologin och ny utredning vid behov

Det finns för närvarande inget stöd för fortsatt regelbunden, rutinmässig screening med immunreaktiva tester och lungröntgen för latent TB hos patienter som behandlas med biologiska läkemedel eller för förnyad sådan screening vid byte mellan olika biologiska preparat i ett lågendemiskt land som Sverige. Däremot vill vi starkt poängtera och påminna om att fortlöpande gå igenom epidemiologin och förstås göra ny utredning om misstanke finns att patienten utsatts för ny TB-smitta. Detta kan vara lätt att glömma bort vid långa behandlingstider och gles kontakt med patienten.

Tuberkulos trots screening

Det finns rapporterat att patienter utan riskfaktorer, patienter med normalfynd vid screening och patienter som behandlats med isoniazid mot latent TB har utvecklat TB under behandling med TNF-hämmare. Information till patienterna om symtom på TB och ständig uppmärksamhet på den ökade TB-risken vid uppföljning av alla patienter med biologisk terapi är av stor vikt för att tidigt identifiera patienter med reaktivering eller nyinsjuknande i TB.

Urval referenser

Viktiga websidor:

www.socialstyrelsen.se

www.folkhalsomyndigheten.se

www.who.int/tb

Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 9;17:200. Review.

Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. J Rheumatol. 2015;42:2229-37. Review.

- Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
- Arias-Guillén M, Sánchez Menéndez MM, Alperi M, et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results? *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Mar 29. [Epub ahead of print]
- Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatment? *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1212-7.
- Chen YM, Liao TL, Chen HH, Chen DY. Three months of once-weekly isoniazid plus rifapentine (3HP) in treating latent tuberculosis infection is feasible in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1688-1689.
- Cho H, Kim YW, Suh CH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. 2016; 25:1341-8.
- Cho SK, Kim D, Won S, et al. Safety of resuming biologic DMARDs in patients who develop tuberculosis after anti-TNF treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47:102-107.
- de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, Bruchfeld J, Jacobsson LTH, Askling J; ARTIS Study Group. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct;70(10):1563-1567.
- Edwards A, Gao Y, Allan RN, et al. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax*. 2017;72:946-949.
- Elewski BE, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*. 2020 Sep 30:e203257.
- Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 ;36:925-49.
- Escalante P, Kooda KJ, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection with T-SPOT(®).TB in a predominantly immigrant population with rheumatologic disorders. *Lung*. 2015;193:3-11.
- Fröberg G, Jansson L, Bruchfeld J. Treatment of latent tuberculosis with 12-weeks isoniazid/rifapentine in clinical practice. *European Respiratory Journal* 2018; DOI: 10.1183/13993003.01128-2018
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biodaser group. Risk of tuberculosis in patients with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.
- Haroon M, Martin U, Devlin J. High incidence of intolerance to tuberculosis chemoprophylaxis. *Rheumatol Int*. 2012;32:33-7.
- Jonsson J, Westman A, Bruchfeld J, Sturegård E, Gaines H, Schön T. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187313. eCollection 2017.
- Jung YJ, Woo HI, Jeon K, et al. The Significance of Sensitive Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Therapy. *PLoS One*. 2015;10:e0141033.

Kan B, Kalin M, Bruchfeld J. Completing treatment for latent tuberculosis: patient background matters. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:597-602.

Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2011;38:1234-43.

Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:1374-81.

Liao TL, Lin CH, Chen YM, et al. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One.* 2016;11:e0153217.

Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open.* 2015 ;1:e000044.

Marin J, Walsh C, Gibbs A, et al. Comparison of interferon-gamma-release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor-alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:181-5.

Mor A, Bingham CO 3rd, Kishimoto M, et al. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:462-5.

Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018 Aug;55(2):244-252.

Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 ;76:1101-1136.

Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON Gold In-Tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med.* 2013;13:177-86.

Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ;190:1168-76.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26.

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to TNF therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 ;36:1185-206.

Sung YK, Cho SK, Kim D, et al. Isoniazid treatment for latent tuberculosis infection is tolerable for rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar 13.

Tiberi S., et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jul;18(7):e183-e198..

Vaidya B, Nakarmi S. Simultaneous Adalimumab and Antitubercular Treatment for Latent Tubercular Infection: An Experience from Nepal. *Int J Rheumatol*. 2019 Apr 1;2019:2034950.

Walzl G., et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jul;18(7):e199-e210.

Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1241-2.

Winthrop KL. The risk and prevention of tuberculosis: Screening strategies to detect latent tuberculosis among rheumatoid arthritis patients who use biologic therapy. *Int J Adv Rheumatol* 2010;8:43-52.

Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 75:1133-8. Review.

Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:64-72. Review.

Yamamoto S, Nagatani K, Sato T, et al. Unaffected reaction level in tuberculin skin test by long-term therapy with tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:584-588.

Frågeformulär rörande möjlig tidigare tuberkulos-exponering inför behandling med biologiskt läkemedel.

Om man tidigare i livet blivit smittad av tuberkulos kan tuberkulos-bakterierna ligga vilande livslångt. Vid behandling med immunhämmande biologiska läkemedel är risken för aktivering av vilande tuberkulos stor vilket kan ge livshotande infektionstillstånd. Därför skall alla som planeras få behandling med biologiskt läkemedel undersökas för möjlig vilande tuberkulosinfektion. Om infektion påträffas skall förebyggande tuberkulosbehandling ges.

Namn: _____

Personnummer: _____

Dagens datum: _____

1. Har du någon gång i livet haft tuberkulos? (ringa in)

Ja Nej Vet inte

Om ja:

När?

Var behandlades du?

Vilken behandling fick du?

2. Har någon anhörig eller annan nära kontakt till dig haft tuberkulos eller kontrollerats på grund av misstänkt tuberkulos någon gång under ditt liv?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Vem?

När och var?

3. Har du i övrigt någon gång i livet delat bostad med eller arbetat med någon person som haft lungtuberkulos eller misstänkt tuberkulos?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Vem?

När och var?

4. I vilket land är du född? I vilket land är du uppvuxen?

5. Är du vaccinerad mot tuberkulos (BCG-vaccination)?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Var utfördes vaccinationen?

När?

6. I vilka länder har du bott eller vistats mer än 3 månader under ditt liv?

Hur länge i respektive land?

7. Har du arbetat eller vistats i flyktingläger, fängelse, inom sjukvård/ sjukhus eller andra miljöer där risken för tuberkulos kan vara ökad?

Ja Nej Vet inte

Var?

När?

Hur länge?

8. Har du tidigare undersökts för tuberkulos? Sådan utredning kan vara lungröntgen med tuberkulosmisstanke, tuberkulin-hudtest (PPD) (injektion på underarmen som ger en bula under huden) eller blodprov (Quantiferon eller TB-spot)?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

När?

Vad var resultat av undersökningarna?

9. Finns det andra sammanhang under hela ditt liv då du tror att du kan ha varit utsatt för tuberkulos-smitta? (Skriv fritt)

Kompletterande uppgifter: