

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

## Forfattere og korrespondance

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

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

## Status

Første udkast:	20.06.2010
Diskuteret på Hindsgavl:	04.09.2010
Korrigeret udkast:	27.10.2010
Endelig guideline:	xx.xx xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

## Afgrænsning af emnet:

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

For en lang række andre immunmodulatorer, inkl. azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat gør lignende overvejelser sig gældende, og principperne kan med fordel anvendes også ved behandling med disse lægemidler. Evidens herfor ligger dog uden for denne guidelines kommissorium. Specielle forholdsregler for det enkelte lægemiddel skal i hvert enkelt tilfælde vurderes før behandlingsstart.

## Quick-guide

### Screening

#### **Tuberkulose**

- Mistanke om aktiv tuberkulose (TB)?  
Fokus på almene og fokale symptomer (f.eks. langvarig feber, vægttab, hoste, hævede lymfeknuder eller uforklaret sygdom)
- Mistanke om latent TB infektion(LTBI)?
  - Eksposition fra mulige smitekilder
  - Tidligere kontakt med smittet patient. Indvandrer fra højendemisk område.
  - Længerevarende ophold i og rejse til endemiske tuberkulose områder. Tidligere TB eller forebyggende behandling mod TB

### ***Anden sygdom***

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

### ***Objektiv undersøgelse***

- Lungestetoskopi, hjertestetoskopi, undersøgelse for lymfeknudesvulst samt vurdere almentilstand

### ***Røntgen af thorax*** mhp. aktiv eller tidligere TB

### ***Laboratorieundersøgelser***

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

### **Profylakse**

#### ***Vaccinationer***

- HPV vaccination anbefales til kvinder i henhold til Sundhedsstyrelsens generelle retningslinjer.
- VZV vaccination kan overvejes, hvis patienten ikke tidligere har haft variceller eller herpes zoster, er VZV antistof negativ og immunkompetent.
- Vaccination med 23-valent pneumokokvaccine anbefales forud for behandling og efterfølgende hvert 3.-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 jf. Sundhedsstyrelsens vejledning.

#### ***Anden profylakse***

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

### **Information til patienten**

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

## Indledning:

### Baggrund:

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

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

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

Guideline er udarbejdet af repræsentanter for:

Dansk Gastroenterologisk Selskab  
Dansk Reumatologisk Selskab  
Dansk Dermatologisk Selskab og  
Dansk Selskab for Infektionsmedicin

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

Der foreligger guidelines for screening og forebyggelse af TB før start på anti-TNF-alfa behandling med meget mere baggrundsinformation på specialeselskabernes hjemmesider

<http://www.dsinfm.dk/file.php?name=/files/pdf/tb-tnf-alfa-final.pdf> og rekommandationer afviger ikke væsentligt herfra.

### Definitioner:

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

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

På grund af den kliniske betydning omfatter guideline også graviditet og amning, tidligere cancer sygdom og hjerteinsufficiens.

### Forkortelser

IBD  
RA  
IGRA  
LTBI  
TST  
TB:  
IFN- $\gamma$   
MTB

Inflammatory Bowel Disease  
Reumatoid artrit  
Interferon Gamma Release Assay  
Latent TB infektion  
Tuberkulin Skin Test (hudtest)  
Tuberkulose  
Interferon Gamma  
*Mycobacterium tuberculosis*

**Evidensniveau for kliniske rekommandationer**

<b>Tuberkulose</b>	<b>Evidensniveau</b>	<b>Anbefaling</b>
Der er markant øget risiko for reaktivering af TB infektion under anti-TNF-alfa behandling og patienter med LTBI skal gives forebyggende behandling før start på behandling med anti-TNF-alfa.	<b>II-III</b>	<b>B</b>
IGRA-test er mere sensitiv og anbefales frem for Mantoux hudtest.	<b>II-III</b>	<b>C</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.	<b>II-III</b>	<b>C</b>
Patienter anbefales IGRA-test (Mantoux test) før de starter behandling med immunsupprimerende midler.	<b>IV</b>	<b>C</b>

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

<b>Hepatitis B + C</b>	<b>Evidensniveau</b>	<b>Anbefaling</b>
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.	<b>IV</b>	<b>C</b>
HBV vaccination kan overvejes hos seronegative patienter og anbefales hos patienter i risikogrupper.	<b>IIIb</b>	<b>C</b>

HbsAg positive patienter anbefales profylaktisk antiviral behandling med nukleosid(tid) analoger ved start af anti-TNF-alfa behandling.	<b>IV</b>	<b>C</b>
Hos HBsAg negative, anti-HBc positive patienter kan HBV reaktivering ske, men rutineprofylakse anbefales ikke; derimod kontrol af HBV-DNA hver ½ år samt opmærksomhed på leverenzymforhøjelse.	<b>IV</b>	<b>C</b>
Patienter skal ikke testes for hepatitis C.	<b>IV</b>	<b>C</b>

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

<b>Øvrige infektioner</b>	<b>Evidensniveau</b>	<b>Anbefaling</b>
Vaccination med 23-valent pneumokokvaccine før behandling med anti-TNF-alfa og efterfølgende hvert 3-5 år anbefales.	<b>IV</b>	<b>C</b>

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

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

### Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet 1.2.2010

Søgning i PubMed og The Cochrane Library

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

## Emneopdelt gennemgang:

### ***Mycobacterium tuberculosis***

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

Tuberkulose forårsages af bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Smitteoverførsel sker ved, at en person med lunge-TB hoster eller nyser og producerer infektiøse aerosoler. Af de smittede vil 10 % udvikle aktiv TB. De resterende 90 % vil udvikle latent TB, som under normale forhold holdes i ave. Personer med en latent TB-infektion kan progredierte til aktiv TB (1), når der kommer ubalance i den immunologiske kontrol, som det ses ved underernæring, alderdom, HIV infektion og nu også under behandling med immunsupprimerende stoffer som anti-TNF-alfa (2-4).

#### *Tuberkulose og anti-TNF-alfa i Danmark*

Behandling med anti-TNF-alfa øger risiko for reaktivering af latent TB og i Danmark er der til bivirkningsnævnet i perioden 2002-2009 indrapporteret 15 tilfælde af TB opstået efter anti-TNF-alfa behandling (12 tilfælde af MTB, et tilfælde af *M. bovis*, et af *M. avium* og et af *M. Marinum*). To tilfælde opstod hos patienter med Mb. Crohn, fire Mb Bechterew, otte artrit heraf en med psoriasisartrit og en uoplyst. Ni fik infliximab, fire adalimumab, en eternacept og en havde fået alle tre stoffer. (*Rapport udarbejdet af Pernille Canci Pedersen, Specialkonsulent, lægemiddelstyrelsen 19 februar 2010*).

Der er ca. 6.000 patienter, som har modtaget anti-TNF-alfa behandling i Danmark over de sidste 10 år. Med 15 anmeldte tilfælde svarer det til (15/6000/10år) en incidens på 25/100.000/år. Sammenlignes dette tal med de 6,7/100.000 tilfælde vi ser i Danmark om året (<http://www.ssi.dk/sw71597.asp>), så svarer det til en næsten 4 x øget risiko. I et studie fra Sverige rapporteres i 2008 om en 4 x øget risiko med 13 tilfælde af TB hos patienter behandlet med anti-TNF-alfa (5). Da ikke alle tilfælde anmeldes må man formode at incidensen reelt er højere. Tre af de 15 tilfælde blev anmeldt i 2009, og trods det lille materiale ser det ikke ud til, at der sker et fald i TB incidensen blandt anti-TNF-alfa behandlede i Danmark på trods af, at der foreligger danske guidelines for screening og forebyggelse.

Profylaktisk behandling til udvalgte grupper, nedsætter risikoen for senere udvikling af TB (6). Man har set en markant reduktion i antallet af nye TB tilfælde efter man har indført screening og forebyggende behandling før anti-TNF-alfa behandling (7). Der ligger derimod ingen randomiserede studier blandt patienter før start på anti-TNF-alfa behandling, men det er nærliggende, at ekstrapolere data fra ovennævnte studier til patienter, som skal have anti-TNF-alfa behandling.

Vi anbefaler at alle patienter screenes for LTBI inden behandling med anti-TNF-alfa og at der startes forebyggende behandling til alle, hvor der er mistanke om latent TB infektion. Man kan påbegynde anti-TNF-alfa behandling efter 1 måneds forebyggende behandling.

#### Screening for latent TB.

Der findes ingen 100 % specifikke og/eller sensitive metoder til at diagnosticere latent TB infektion, og man kan ikke med nuværende metoder med sikkerhed forudsige, hvilke patienter, der vil udvikle aktiv TB under anti-TNF-alfa behandling.

#### Risikofaktorer for LTBI:

Personer med længerevarende ophold i et TB-højincidensområde i >3 mdr., tæt kontakt med patient med smitsom TB, radiologisk tegn på tidligere TB infektion, tidligere behandling for aktiv TB eller LTBI.

#### Diagnostik af LTBI:

Mantoux testen, der nu er afløst af de nye Interferon Gamma Release Assay (IGRA) i form af Quantiferon TB-Gold In-Tube (QFT-GIT) og T.SPOT-TB anvendes til at identificere personer som kan være smittede med MTB.

IGRA-testen er meget specifik for MTB og i praksis er der ingen "falsk positive" resultater som tilfældet er med Mantoux testen.

IGRA-testen er mere sensitiv end Mantoux især blandt immunsupprimerede (færre falsk negative resultater) (8).

I modsætning til Mantoux testen er der en indbygget positiv kontrol, hvilket giver mulighed for at skelne de sandt negative resultater fra de falsk negative resultater, som her vil være inkonklusive.

Hverken IGRA-test eller Mantoux kan skelne mellem aktiv TB og LTBI.

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

På baggrund af et nyligt studie i Danmark (Belard et al., submitted) antages, at ca. 5-7 % af patienter med reumatologiske lidelser i Danmark skal tilbydes forebyggende behandling på baggrund af en positiv IGRA-test. Dertil kommer andre, som skal tilbydes behandling på baggrund af andre risikofaktorer. Færre IBD patienter, vil skulle i forebyggende behandling, da denne patient gruppe er yngre og færre kommer fra et TB højendemisk område

På baggrund af indirekte beviser og ekstrapolation fra Mantoux test studier skal patienter screenes for LTBI med vurdering af risikofaktorer og røntgen af thorax. IGRA-test anbefales som den bedste indirekte test for LTBI. Mantoux testen anbefales kun i tilfælde hvor IGRA-test ikke kan laves.

#### *Behandling med prednisolon og andre immunsupprimerende lægemidler kan påvirke udfaldet af IGR- testen*

Der er en øget forekomst af inkonklusive IGRA-test resultater hos personer i immunsuppressiv behandling med prednisolon (2,9,10) og Belard et al., submitted) samt flere inkonklusive resultater hos patienter med anden samtidig medicinering (9,10). Det kan ikke udelukkes at IGRA-test har en lavere sensitivitet, hvis den laves mens patienten får immunsupprimerende medicin som prednisolon, azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat eller anti-TNF-alfa.

Det anbefales, at man IGRA tester sine patienter **før** start på behandling med immunsuppressiv medicin for at undgå inkonklusive og muligt falsk negative test. Hvis en patient, der er i prednisolon eller anden immunsupprimerende behandling, har en negativ eller inkonklusiv IGRA-test, skal andre risikofaktorer undersøges grundigt.

#### *Akut behandlingsbehov*

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

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

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

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

*Henvielse til/konference med infektionsmedicinsk eller lungemedicinsk afdeling med henblik på profylaktisk behandling:*

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

*Henvis endvidere i tilfælde af:*

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

### **Humant Papillom Virus (HPV)**

HPV, især typerne 16 og 18, er en forudsætning for udvikling af cervixcancer og forstadier hertil (11,12). Kvinder i alderen 23-65 år anbefales screening for cervixcancer hvert 3. år eller 5. år. Andre anogenitale cancere har en svagere association til HPV infektion. HPV typerne 6 og 11 resulterer i kondylomer, mens almindelige vorter er knyttet til andre HPV typer. Endelig skyldes larynxpapillomer hyppigst infektion med HPV 6 og 11. Ved immunsuppression i forbindelse med organtransplantation og HIV infektion ses en øget forekomst af HPV associerede cancere (13). Hos de samme patienter er der en øget risiko for vanskeligt behandlelige vorter. Til trods herfor påvises HPV virus ikke hyppigere i huden eller på cervix hos immunsupprimerede kvinder efter nyretransplantation (14).

Effekten af anti-TNF-alfa behandling på HPV associerede sygdomme er uafklaret. Der er enkelte rapporter om forværring af eksisterende anogenitale kondylomer efter behandling med infliximab og etanercept (15), men i randomiserede kliniske studier og patientregistre er der ikke rapporteret om øget forekomst af kutane HPV infektioner eller HPV associerede cancerformer (16-18).

Bivalent HPV vaccine beskytter mod højrisikotyperne 16 og 18, mens kvadrivalent HPV vaccine tillige er rettet mod typerne 6 og 11 og dermed beskytter mod kondylomer. HPV vaccine yder høj beskyttelse hos immunkompetente personer (19,20). HPV vaccinerne er godkendt til kvinder i alderen 9-26 år og anbefales i Danmark til 12-16-årige. I USA, hvor HPV vaccination anbefales op til 26 års alderen, gælder samme anbefalinger for immunsupprimerede (21). Immunresponsen på HPV vaccination er nedsat hos HIV-positive og rygere (22). Det vides ikke om patienter i anti-TNF-alfa behandling har et ændret respons på HPV vaccination.

### **Hepatitis B og C**

#### Hepatitis B.

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

Et spansk multicenter studie har nyligt vist, at prævalensen af HBV infektion hos IBD patienter svarer til baggrundsbefolkningens (23).

Data fra HBsAg positive cancerpatienter indikerer at reaktivering af HBV replikationen sker hos 20-50 % af patienter som får immunsuppressiv behandling eller cancer kemoterapi (24).

Betydningen af behandling med anti-TNF-alfa på HBV infektion hos patienter med IBD er ikke undersøgt, men der er nu et stigende antal case-rapporter omhandlende patienter med HBV infektion, som reaktiveres under behandling med anti-TNF-alfa, med et meget varierende klinisk forløb, eventuelt medførende akut fulminant leversvigt. De fleste tilfælde er set hos HBsAg positive patienter, men der er også set tilfælde hos patienter, som er HBsAg negative og kun anti-HBc positive(25-27).

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

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

### Hepatitis C.

I Nordeuropa og USA estimeres at 0,2- 2 % af befolkningen er inficeret med HCV, hvorimod det i Sydeuropa er noget højere (3-5 %). TNF-alfa's betydning for regulering og replikation af HCV infektionen er uklar, men anti-TNF-alfa kan muligvis have en positiv indflydelse på HCV infektionen, dog kunne man ikke se nogen bedring under anti-TNF-alfa behandling hos rheumatoid artrit patienter med HCV (28).

IBD patienter med HCV kan således behandles med anti-TNF-alfa.

IBD patienter skal ikke screenes for HCV før behandling.

### **Varicella Zoster virus (VZV)**

Varicella zoster virus (VZV) er årsag til to forskellige sygdomsforløb: den primære infektion, skoldkopper/varicella, og helvedesild/herpes zoster (HZ), der optræder som en reaktivering af latent VZV. Skoldkopper er en børnesygdom, hvor 90-95 % får sygdommen inden 12 års alderen. I Sverige har man dokumenteret, at 98 % af 20-30-årige har antistoffer mod VZV. Tidligere infektion kan afgøres ved måling af VZV IgG antistoffer. Reaktivering af VZV forekommer i alle aldre, men hovedsageligt hos ældre og immunsupprimerede. Sværhedsgraden af symptomerne øges med alderen, forekomst af anden sygdom og samtidig immunsuppressiv behandling herunder glukokortikoider, der også øger risikoen for disseminering og komplikationer til reaktivering.

Herpes zoster er en af de mest almindelige rapporterede bivirkninger i kliniske studier med anti-TNF-alfa behandling. Alvorlige og fatalt forløbende infektioner er beskrevet.

Vaccination mod primær variceller og reaktivering (i form af HZ) er muligt med vaccination, der indeholder en levende, svækket VZV(29). Vaccinationen reducerer i aldersgruppen over 60 år incidensen af herpes zoster med 50 % og risikoen for postherpetisk neuralgi med 66 % (29). Vaccinen, der er en levende svækket vaccine og ikke identiske med den markedsførte vaccine til primærimmunisering, er kontraindiceret hos patienter med nedsat cellulært immunforsvar og frarådes derfor hos patienter i immunsuppressiv behandling eller patienter, som er startet behandling med anti-TNF-alfa. Vaccinen forventes markedsført i Danmark i 2011, men vil altså indtil flere undersøgelser evt. viser noget andet, være kontraindiceret hos mange kandidater til anti-TNF-alfa behandling.

I ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) guidelines anbefales vaccination til ikke-immuniserede immunkompetente patienter før behandling med immunsupprimerende lægemidler(30). American College of Rheumatology anbefaler, at man overvejer at vaccinere alle RA patienter på  $\geq 60$  år, også selv om de modtager MTX eller lavdosis steroid.

### **Herpes Simplex virus (HSV)**

Primær infektion med *Herpes Simplex virus* (HSV) i immunkompetente individer resulterer oftest i en asymptomatisk til mildt forløbende og selv-limiterende oro-labial (HSV type 1) eller genital (HSV type 2) HSV infektion. Immunkompromitterede patienter har større risiko for en dissemineret infektion. Der foreligger tre case-reports med udvikling af HSV-encephalitis (én patient behandlet med infliximab og to patienter behandlet med adalimumab). Svær udbredt kutan HSV infektion er også beskrevet hos en patient i behandling med infliximab. Der foreligger ikke vaccine overfor HSV-infektion.

### **Cytomegalovirus (CMV)**

De fleste infektioner med *Cytomegalovirus* (CMV) er asymptomatiske, men kan give anledning til et mononukleose-lignende sygdomsbillede. Reaktivering af CMV kan optræde under immunsupprimerende behandling, men er ofte asymptomatiske (30). I en undersøgelse af 15 RA patienter, der startede behandling med infliximab, og som blev fulgt frem til uge 6, fandt man ikke tegn på reaktivering af CMV infektion (31). Der foreligger adskillige rapporter om CMV infektion som komplikation til infliximab-behandling, hvor CMV

infektionen først optræder efter flere måneders behandling. Der er ikke markedsført vaccination mod CMV i Danmark.

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

### **Epstein-Barr virus (EBV)**

Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus-4, er en meget hyppig viral infektion og op til 90-95 % vil have haft infektionen i 35-40 års alderen. Efter primærinfektion med EBV persisterer virus i cirkulerende B-lymfocytter. Udover mononukleose er EBV associeret til Burkitts lymfom og naso-pharyngealt carcinom. Hos 15 infliximab behandlede RA patienter fandt man ikke tegn på reaktivering af EBV, men follow-up var kun 6 uger (31). Der er beskrevet case-reports, hvor man har associeret behandling med biologiske lægemidler med debut af EBV-infektion. Der eksisterer ingen vaccine mod EBV.

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

### **Human Immundefekt virus (HIV)**

Tumor nekrosis faktor er involveret i patogenesen af HIV-infektionen, idet den øger den cellulære spredning af virus og stimulerer virusreplikationen. Blokade af cirkulerende TNF kunne derfor være en terapeutisk mulighed, hvilket har været forsøgt uden effekt på HIV replikationen. Sikkerheden ved behandling af HIV-patienter med anti-TNF-alfa stammer overvejende fra case-reports (32), der er gennemgået i en nylig oversigtsartikel. I et nyligt studie blev otte HIV patienter med samtidig forekomst af forskellige reumatologiske sygdomme behandlet med etanercept og fulgt i 28 mdr. Alle patienter havde CD4 celletal > 200 mio/l, ingen co-infektion samt HIV virus load på < 60.000 kopier/ mm<sup>3</sup> (32). Fem af patienterne modtog samtidig behandling med HAART (høj aktiv antiretroviral terapi), og der blev ikke observeret opportunistiske infektioner eller en øget virus replikation under behandlingen. God effekt af behandlingen blev registreret hos syv patienter, men grundet senere suboptimal effekt blev fire patienter skiftet til henholdsvis infliximab og adalimumab.

### **Influenza virus**

Der er ingen data omkring incidensen af influenzainfektion hos IBD patienter, men brugen af immunsupprimerende lægemidler øger risikoen for infektionen. 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 (30). Sundhedsstyrelsens generelle vejledning kan følges.

### **Andre bakterielle og parasitære infektioner samt svampeinfektioner**

De øvrige bakterielle infektioner afgrænses til *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, og *Nocardia* spp.

Bakteriel pneumoni er en af de hyppigste opportunistiske infektioner hos patienter i behandling med anti-TNF-alfa. Patienter i behandling med anti-TNF-alfa vurderes at være i høj risiko for infektioner med pneumokokker generelt (33,34) og invasive pneumokokinfektioner er set under behandlingen. I en opgørelse af 500 konsekutive patienter fra Mayo Clinic behandlet med infliximab observeredes bakteriel pneumoni hos otte patienter, hvoraf to var letalt forløbende. *Streptococcus pneumoniae* blev isoleret hos en patient (35). Der anbefales 23-valent pneumokokvaccine til alle patienter før opstart af behandling med anti-TNF-alfa, da behandlingen kan nedsætte antistofdannelsen og immuniteten (30). Det anbefales at gentage vaccinen hvert 3-5 år. (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4608.pdf> )

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

undersøges for patogene tarmbakterier, herunder *Salmonella* spp. ved mistanke herom og før eventuel opstart af behandling med anti-TNF-alfa hos patienter med IBD.

Hyppigheden af infektion med *Clostridium difficile* (CDAD – *C. difficile* associated disease) er signifikant stigende i USA hos patienter med IBD og involvering af colon (36). Stigningen ses også i flere europæiske lande. Samtidig IBD og CDAD medfører stigende indlæggelsesbehov, forlænget indlæggelsestid og firedobling af mortalitet. Data omkring IBD-patienter, CDAD og behandling med anti-TNF-alfa er sparsomme. Et enkelt arbejde har vist signifikant øget risiko for CDAD hos IBD-patienter behandlet med andre immunsupprimerende lægemidler end anti-TNF-alfa (36). Det anbefales at undersøge fæces for *C. difficile* hos alle IBD-patienter ved mistanke om aktivitet i sygdommen. Der bør undersøges for både cytotoxin A og B.

Er anbefales generelt at alle IBD patienter undersøges for tarmpatogene bakterier af differentialdiagnostiske grunde.

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

Infektioner med svampe og parasitter afgrænses til henholdsvis *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* og *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) samt *Toxoplasma gondii* og *Strongyloides stercoralis*.

De fleste data om disse opportunistiske infektioner stammer fra kasuistiske meddelelser. Derfor er det aktuelt ikke muligt at angive en sikker risiko for disse infektioner under behandling med anti-TNF-alfa (30). Af disse opportunistiske infektioner ser lokale infektioner med *Candida* spp. ud til at være langt de hyppigste.

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

### **JC virus**

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

### **Cancer**

#### Cancer generelt

Generelt synes der ikke at være en øget malignitetsrisiko ved anti-TNF-alfa behandling (infliximab) *per se* da en metaanalyse af 21 placebo kontrollerede randomiserede undersøgelser (5356 patienter) ved Crohn's sygdom samt kohorter med langtidsopfølgning (3,37,38) ikke har vist øget antal patienter med cancersygdom. Adalimumab behandling af 19.041 patienter ved en række autoimmune sygdomme (inklusiv Crohns sygdom) har ligeledes ikke vist øget malignitetshyppighed i en meta-analyse af 36 klinisk kontrollerede undersøgelser (2).

#### Lymfom

Det er usikkert om anti-TNF-alfa behandling alene giver anledning til øget lymfom-hyppighed. I en meta-analyse af 26 undersøgelser (8905 patienter med Crohn's sygdom: 9 klinisk kontrollerede undersøgelser, 3 kohorte undersøgelser og 14 konsekutive case undersøgelser) med infliximab, adalimumab samt certolizumab forekom i alt 13 tilfælde af non-Hodgkin lymfom (39), men 11 af disse patienter var eller havde været i behandling med anden immunsupprimerende behandling (thiopuriner/methotrexat). Samlet var lymfom risikoen 6.1 per 10.000 patientår versus en forventet lymfom-risiko på 1.9 per 10.000 patientår (data fra the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registret). Den standardiseret incidensrate ratio (SIR) var 3,2 (95 % konfidensgrænser (CI): 1,5 – 6,9). Opdelt på køn og alder var det kun for mænd mellem 20 til 54 år at SIR var statistisk signifikant forhøjet (SIR: 5,9 (CI: 1,3 – 18.1)).

Thiopurin behandling alene blandt patienter med IBD giver øget risiko for lymfom med en relativ risiko øgning på 4 – 5 hos patienter i thiopurinbehandling versus dem som aldrig havde fået thiopuriner (40,41).

Der er rapporteret en øget forekomst af en sjælden lymfom type med meget høj mortalitet (hepatosplenisk T-celle lymfom) blandt især yngre mænd i anti-TNF-alfa behandling - oftest kombineret med anden immunosuppression – især thiopuriner (42-45), men hepatosplenisk T-celle lymfom er også fundet blandt anti-TNF-alfa naive patienter i thiopurin behandling (45).

Incidensen af **lymfom** er øget ved RA og er associeret til høj sygdoms aktivitet (46,47). Risikoen hos RA patienter sammenholdt med baggrundsbefolkningen er øget 2-5 fold (48-50) og samme risiko ses hos RA patienter, der har modtaget anti-TNF-alfa (46,49, 51,52)

I en metaanalyse fra 2006 blev der rapporteret en højere forekomst af malignitet hos patienter behandlet med infliximab og adalimumab (53). Patienter i behandling med etanercept indgik ikke I et studie af patienter med Wegener's granulomatose, der blev behandlet med etanercept og cyclophosfamid eller cyclophosfamid og placebo, blev der fundet øget forekomst af solide tumorer sammenholdt med cyklophosfamid/placebo gruppen. (54)

#### Cervix cancer/dysplasi

Der er ikke påvist en generel øget risiko for abnorm cervikalt skrab (smear) eller cervixcancer blandt kvinder med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (55-57). Der var en lidt øget risiko (56) for cervixcancer blandt kvinder, som havde fået kombineret glukokortikoider og thiopurin behandling (odds ratio: 1,4; CI: 1,2 – 1.8). Se endvidere under HPV.

#### **Graviditet og amning**

Infliximab og adalimumab er med henblik på graviditet klassificeret af Food and Drug Administration (FDA) som klasse B stoffer (dyrestudier har ikke vist nogen føtal risiko, men der eksisterer ikke nogen humane kontrollerede undersøgelser) – anvendelse af anti-TNF-alfa under graviditet og amning vil blive behandlet i en kommende guideline.

#### **Hjerteinsufficiens**

Anti-TNF-alfa (infliximab) har været vurderet som behandling overfor placebo i en klinisk kontrolleret undersøgelse af stabil kronisk hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse III og IV) med venstre ventrikel ejection fraction (EF)  $\leq$  0.35). Der var i gruppen med infliximab infusioner (10 mg/kg legemsvægt) en øget dødelighed (58). Der er ikke påvist nogen øget risiko for udvikling af hjertesvigt ved anti-TNF-alfa behandling (infliximab, adalimumab) blandt patienter med reumatoid arthritis og Crohns sygdom (59).

#### Litteratursøgning og referencer:

1. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep. 2000;49:1-51.
2. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2009;68:1863-69.
3. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T 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;6:1212-17.

4. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade 157. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:403-9.
5. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster 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.
6. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD000171.
7. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
8. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis -- a meta-analysis. *Chest.* 2009.
9. Kleinert S, Kurzai O, Elias J, Marten K, Engelke C, Feuchtenberger M et al. Comparison of two interferon{gamma} release assays and tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases 156. *Ann Rheum Dis.* 2010.
10. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol.* 2009;36:1876-84.
11. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
13. Human papillomavirus infection. *Am J Transplantation* 2004; 4 (Suppl 10): 95-100
14. Nordin P, Hansson BG, Hansson C, Blohmé I, Larkö O, Andersson K. Human papilloma virus in skin, mouth and uterine cervix in female renal transplant recipients with or without a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87:219-222.
15. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD (2008) Genital HPV lesions and molluscum contagiosum occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology* 216:364-365.
16. Enbrel<sup>®</sup> summary of product characteristics. Wyeth Europe, 2010
17. Humira<sup>®</sup> summary of product characteristics. Abbott Europe, 2010
18. Remicade<sup>®</sup> summary of product characteristics. Schering-Plough Europe, 2010
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
20. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
21. Advisory committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization Schedule: United States, 2009. *Ann Intern Med* 2009;150:40-44.
22. Giorgi C, Di Bonito P, Grasso F, Mochi F, Accardi L, Donà MG et al. Clinical and epidemiological correlates of antibody response to human papillomaviruses (HPVs) as measured by a novel ELISA based on denatured recombinant HPV16 late (L) and early (E) antigens. *Infectious Agents and Cancer* 2008;3:9.
23. Loras C, Saro C, Gonzales-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, Barrio J, Bernal A, Gutierrez A, Piqueras M, Calvet X, Andreu M, Abad A, Ginard D, Bujanda L, Panes J, Torres M, Fernandez-Banares F, Viver JM, Esteve M. 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.
24. Lok A, McMahon BJ. Chronic hepatitis. *Hepatology* 2007;45:507-539.
25. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cotone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:508-509.
26. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohns disease: need for HPB-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-976.
27. Shale MJ. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull.*2009;1-17.

28. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:1078-1082
29. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271-2284.
30. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009; 3:47-91.
31. Torre-Cisneros J, Del CM, Caston JJ, Castro MC, Perez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(9):1132-1135.
32. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(5):710-712.
33. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2004;10:677-92.
34. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
35. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126(1):19-31
36. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 345-51.
37. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Pallone F. Treatment with biologic therapies and the the risk of cancer in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 78-91.
38. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-center cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-8.
39. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
40. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
41. Baugerie 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.
42. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale. *Inflamm Bowel Disease* 2007; 13: 1024-30.
43. Shale M, Kanfer E, Panaccione R, Ghosh S. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57; 1639-41.
44. Sokol H, Baugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009; 58: 1427-36.
45. Moran G, Dillon J, Green J. Crohn's disease, hepatosplenic T-cell lymphoma and no biological therapy: are we barking up the wrong three. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 1281-2.
46. Baecklund et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180-1,
47. Geborek et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas., *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703)
48. Herrinton et al. Risk of lymphoproliferative cancer among patients with severe rheumatoid arthritis, 1996-2002, *Ann Rheum Dis* 2008;67:574-5
49. Prior et al. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 1984;43:128-31,
50. Askling et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register., *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53)
51. Khanna et al. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists, *Drug Saf* 2004;27(5):307-24,
52. Gottlieb et al., *Ann Rheum Dis* 2008;67(suppl 2).

53. Bongartz et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials, *JAMA* 2006; 295:2275-85)
54. Stone et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial, *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18)
55. Hutfless S, Fireman B, Kane S, Herrinton LJ. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 598-605.
56. Singh H, Demers AA, Nugent Z et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009; 136: 136: 451-8.
57. Mahadevan U. Cervical neoplasia risk in IBD: truth or hysteria. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15; 1619-20.
58. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart Failure .Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure(ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
59. Listing J, Strangfeld A, Kekow J et al. Does tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2008; 58: 667-77.