



SGF Nationella Riktlinjer

2011

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Nationella riktlinjer för handläggning av infektionsproblem vid immunmodulerande behandling av IBD

2011-03-06

Kontaktperson:

Erik Hertervig, VO Gastroenterologi och Nutrition, Skånes
universitetssjukhus, 221 85 Lund

046-172675, erik.hertervig@skane.se

Medlemmar i expertgruppen

Johan Bohr, medicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro
johan.bohr@orebroll.se,

Britt-Marie Eriksson, VO Infektionssjukdomar, Akademiska Sjukhuset, Uppsala,
britt-marie.eriksson@akademiska.se

Erik Hertervig, VO gastroenterologi och nutrition, Skånes Universitetssjukhus,
Lund erik.hertervig@skane.se, Sammankallande

Annika Brinkberg Lapidus, Södertälje sjukhus AB, Södertälje,
annika@lapidus.nu

Per Sangfelt, sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Akademiska
Sjukhuset, Uppsala, per.sangfelt@medsci.uu.se mailto:a.a@xx.se

Johan Svahn, Barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes
Universitetssjukhus, Lund, johan.E.svahn@skane.se

NATIONELLA RIKTLINJER FÖR HANTERING AV INFEKTIONSPROBLEM VID IMMUNMODULERANDE BEHANDLING AV IBD

Användning av immunmodulerande terapi vid IBD har ökat kraftigt det senaste decenniet. Dels beror det på en ökad användning av thiopuriner, dels på en allt större användning av anti-TNF α -hämmare (anti-TNF) sedan introduktionen (1999). Immunmodulerande terapi används numera också tidigare i sjukdomsförloppet. Med immunmodulerande (IM) menas i det följande dokumentet alla preparat som visat sig öka risken för infektioner. Dessa inkluderar kortikosteroider (prednisolon ≥ 20 mg/dag > 2 veckor), thiopuriner, methotrexat, kalcineurinhämmare, anti-TNF och andra biologiska preparat. I synnerhet är kombinationer av dessa preparat behäftade med opportunistiska infektioner. Behandling med ett IM preparat har visat sig öka risken med ca 3 ggr, medan risken vid kombination av två eller flera IM ökar risken med drygt 15 ggr. Ålder (> 65 år) är ytterligare en riskfaktor. IBD patienter utan IM behandling anses inte vara immunsupprimerade även om faktorer som aktiv inflammation med såriga slemhinnor, stigande ålder, exposition för patogener, komorbida tillstånd och malnutrition spelar roll.

1. Virus

1.1 Hepatit B virus (HBV) infektion

Sverige är ett lågendemiskt land och ett av få länder i Europa som inte vaccinerar befolkningen generellt. Eftersom mer än 50% av akuta HBV infektioner hos vuxna är sexuellt överförda, resor till områden med hög incidens blir allt vanligare (ex. invandrare som reser till forna hemländer) och reaktivering av HBV-infektion är en realitet vid IM terapi rekommenderas följande för att minimera HBV relaterade risker:

- **Analysera HBsAg/anti-HBc före start av IM behandling** (om positivt karaktärisera vidare med HBeAg/anti-HBe, anti-HBs och HBV DNA) (EL5, RGD).
- **HBsAg positiv individ**, ge antiviral profylax oavsett virusnivåer (EL4, RGD).
- Hos anti-HBc positiv individ som är HBsAg/HBV DNA negativ rekommenderas inte profylax men regelbunden monitorering (var tredje månad) av HBV DNA/HBsAg för att tidigt upptäcka reaktivering. Om HBV DNA positivt i denna grupp överväg profylaktisk antiviral behandling.
- **Profylax bör startas före IM behandling** och pågå 6-12 månader efter avslutad IM behandling.
- **Seronegativ individ** - överväg vaccination före start av IM behandling (EL3, RGB). Starkare rekommendation till sexuellt aktiv person.

1.2 Hepatit C virus (HCV) infektion

Det saknas evidens för att HCV-screening bör ske före start av IM behandling. Mindre fallserier på patienter med reumatoid artrit talar för att IM terapi inte har negativ inverkan på HCV infektionen. Interferonterapi för HCV infektionen kan aggravera Mb Crohn.

1.3 Humant immunbristvirus (HIV) infektion

IM behandling finns inte utvärderat hos IBD patienter med HIV infektion.

- IM behandling av IBD är inte kontraindicerat vid samtidigt välbehandlad HIV infektion (EL4, RGD).
- HIV screening före IM behandling kan övervägas (EL4, RGD).

1.4 Cytomegalvirus (CMV)

Primärinfektionen som oftast sker i barndomen är vanligen lindrig eller asymptomatisk. Efter primärinfektionen kvarstår virus i kroppen och kan reaktiveras vid nedsatt immunförsvar. Cirka 70 % av vuxna har IgG-antikroppar som tecken på genomgången infektion. Reaktivering sker oftast subkliniskt och tillståndet är självläkande. Vid symptom som feber och benmärgspåverkan i kombination med höga eller stigande CMV-DNA nivåer i blod kan det bli aktuellt med antiviral behandling. Svår CMV-sjukdom med organengagement (enterit, hepatit, pneumonit, meningo-encefalit eller retinit) är ovanlig men kan förekomma vid tung immunsuppression. Möjligheten av CMV-infektion bör beaktas vid terapiresistent colit. Diagnosen ställs med påvisning av CMV i tarmbiopsi (immunhistokemi).

- Screening av tidigare CMV-infektion eller regelmässig profylaktisk behandling är inte nödvändig (EL2, RGB).
- Vid reaktivering av tidigare CMV-infektion utan symptom eller enbart lätta symptom kan IM terapi fortsätta (EL2, RGB).
- Vid svår CMV-sjukdom utsätts IM terapi temporärt och antiviral terapi påbörjas snarast (EL2, RGB).

1.5 Epstein Barr (EB) infektion

Primär infektion med Epstein-Barr virus (EBV) är ofta asymptomatisk eller förorsakar mononukleos. Efter infektion kvarliggervirus i cirkulerande B-lymfocyter och 95% av den vuxna befolkningen har antikroppar mot EBV.

- Screening för latent EBV-infektion är inte nödvändig (EL2, RGB).
- Vid svår klinisk EBV infektion under pågående IM terapi utsätts denna och antiviral behandling kan övervägas (EL4, RGD).

1.6 Varicella-Zoster (VZV) infektion

Primär infektion med varicellavirus (VZV) drabbar mer än 90% av alla barn och ungdomar. Efter primärinfektionen kvarliggervirus i nervganglier. Reaktivering av latent virus och uppkomst av herpes zoster sker oftast hos äldre och/eller immunsupprimerande patienter. IM terapi ökar risken för disseminerad sjukdom och komplikationer som pneumoni, hepatit, encefalopati, trombocytopeni och DIC.

- Anamnes bör tas beträffande tidigare varicellainfektion och om detta är oklart kontrolleras serologi. Om denna är negativ bör patienten genomgå vaccination (EL5, RGD).
- Vaccination med levande vaccin ska ske minst 3 veckor innan IM behandling påbörjas. Ifall patienten står på IM terapi ska denna vara utsatt minst 3 månader innan vaccination kan ske (EL5, RGD).
- Om seronegativ patient med immunsuppression exponeras för VZV ges postexpositionsprofylax, VZV- immunoglobulin inom 96 timmar och/eller valaciclovir dag 7-15 efter exposition.
- Vid VZV-infektion under pågående IM behandling påbörjas antiviral behandling (EL1, RGB).
- Vid svår eller generaliserad VZV-infektion bör IM behandling utsättas temporärt (EL5, RGD).
- Frekvent recidiverande och svår herpes zoster utgör relativ kontraindikation för IM behandling.

1.7 Herpes (HSV) infektion

Primär infektion med såväl Herpes simplex virus typ 1 (HSV1, labial herpes) som Herpes simplex virus typ 2 (HSV2, genital herpes) är oftast självläkande, men kan ge svårare symptom hos immunsupprimerade patienter. Antikroppar mot HSV1 föreligger hos 50-90 % av den vuxna befolkningen och antikroppar mot HSV2 har uppmätts hos 15-30 % bland förstagångsföderskor. Efter primärinfektionen kvarliggjer virus i nervganglier och kan reaktiveras och ge förnyade symptom.

- Screening av tidigare HSV-infektion eller profylaktisk behandling är ej nödvändig (EL2, RGB).
- Tidigare HSV infektion utgör ingen kontraindikation för IM behandling (EL2, RGB).
- Vid reaktivering med enbart lätta symtom kan IM behandling fortsätta men antiviral terapi övervägas (EL2, RGC).
- Vid recidiverande HSV bör profylaktisk antiviral medicinering övervägas (EL4, RGC).
- Vid svår HSV-sjukdom utsätts IM behandling och antiviral terapi påbörjas snarast (EL4, RGC).

1.8 Humant Papilloma Virus (HPV) infektion

Humant papilloma virus (HPV) består av många olika typer. Vissa sexuellt överförda HPV är associerade med cervixcancer och analcancer. Efter 1 1/2 år har virus försvunnit hos 80 % av de HPV infekterade. Hos majoriteten av de kvinnor där infektionen inte läker, utvecklas dysplasi. Studier har visat att kvinnor med IBD och särskilt patienter med IM behandling har en ökad risk för cellförändringar i cervix. HPV vaccination ingår nu i det allmänna vaccinationsprogrammet.

- Kvinnor rekommenderas starkt att regelbundet undersökas gynekologiskt med "cervical smear" provtagning (EL2, RGB)
- HPV vaccination bör ske enligt de för den övriga befolkningen nationella riktlinjerna (EL2, RGB).

1.9 Influensa virus infektion

Influensa typ A och B orsakar årliga epidemier av influensainfektion. IM terapi ökar risken för allvarligare sjukdomsbild.

- Alla patienter med IM behandling bör genomgå årlig rutinvaccination mot influensa. Vaccinet ska vara avdödat (EL2, RGB).
- Antiviral medicinering kan övervägas vid tidiga eller svåra influensasymptom.

2. Bakterier

2.1 Pneumokocker

IBD patienter med IM terapi har en ökad risk för svåra **pneumokockinfektioner** (pneumoni, sepsis, meningit). Vid svår infektion bör IM avbrytas till infektionen är hävd. Pneumokockvaccination till barn infördes 2009 i Sverige.

- Patienter med IM terapi bör vaccineras med revaccination efter 3-5 år om patienten fortfarande är immunkomprometterad (EL5, RG D). Serokonversion försämras av MTX (EL2a, RG B) men ej av AZA (EL2a, RG C) eller anti-TNF (EL2a, RG B).

2.2 Legionella

Kliniskt och radiologiskt går pneumonier orsakade av Legionella eller andra agens inte att skilja åt varför Legionella alltid bör övervägas hos patienter med IM terapi. Om infektion bör IM terapin avbrytas till infektionen är hävd (EL5, RG D).

2,3 Clostridium difficile

Clostridieorsakad diarré blir allt vanligare hos IBD patienter och även mortaliteten har ökat. Den endoskopiska bilden visar nästan aldrig pseudomembraner och är inte diagnostisk. Behandling med IM är en oberoende riskfaktor.

- Diagnostik för C Difficile med bestämning av cytotoxin A och B rekommenderas vid svårare skov av kolit (EL3, RGD).

2.4 Salmonella

IBD patienter med IM terapi löper risk för svårare salmonellainfektion (EL4, RGC). Vid infektion bör IM avbrytas till infektionen är hävd och riktad behandling ges. Parenteralt tyfoidvaccin skall användas till patienter med IM och till colectomerade patienter (EL5, RGD).

2.5 Listeria

Patienter på IM terapi löper ökad risk för Listeriaorsakad sepsis/meningoencefalit. IM terapin bör utsättas vid konstaterad infektion. Mortaliteten är 30% även vid antibiotikaterapi. Meningitbehandling skall innefatta täckning för Listeria vid IM terapi.

2,6 Nocardia

Bakterien ger lokala hudinfektioner eller nekrotiserande pulmonella infektioner och hematogen spridning till hjärnan kan förekomma. Anti-TNF terapi, speciellt vid samtidiga steroider ger ökad risk för Nocardiainfektion och ska avbrytas för gott vid påvisad infektion. Nocardia är en långsamt växande bakterie och frågeställningen bör framgå på remissen.

3. Svampar/parasiter

IM behandling hos IBD patienter utgör en risk för infektion med svampar och parasiter. Incidensen kan inte anges med säkerhet eftersom det bara finns fallrapporter och osystematisk rapportering. Infektioner med dessa agens kan leda till allvarliga och fatala infektioner. Man bör vara uppmärksam på infektionssymtom och ha låg tröskel för vidare mikrobiologisk diagnostik. Vid infektion med svamp/parasit bör IM terapi avbrytas bortsett från vid kutan/oral/vaginal candidiasis. Reintroduktion av IM bör ske i samråd med infektionsspecialist. Till svamp räknas bl a Candida spp, Aspergillus spp, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum och Pneumocystis jiroveci. Bland parasiterna kan Entamoeba histolytica, Giardia Lamblia, Toxoplasma Gondii, Strongyloides stercoralis, och Cryptosporidium nämnas.

3.1 Profylax

Det finns inga vacciner mot dessa mikroorganismer. Primär eller sekundär profylax anses inte nödvändigt undantaget Pneumocystis jiroveci.

3.2 Pneumocystis jiroveci (tidigare P carinii)

Till patient på IM trippelterapi, där ett av preparaten är anti-TNF eller calcineurinhämmare bör profylax övervägas (EL4, RG D).

3.3 Candida spp

Positiv odling från sterila områden (blod, spinal eller ledvätska) är att beteckna som patologiskt. Odlingar från andra lokaler där Candida normalt kan förekomma måste bedömas utifrån den kliniska situationen.

3.4 Aspergillus spp

Aspergillus fumigatus finns i miljön, t.ex. i husdamm och trädgårdar, och frisätts vid rivningsarbete, kompostspridning osv. Smitta sker genom inhalation av sporererna men ingen person till person-smitta förekommer. Diagnosen ställs genom påvisande av antigen i BAL/blod eller genom odling.

4. Tuberkulos (TB)

Vid diagnosen av IBD krävs en utförlig anamnes innefattande frågor om patienten är född i eller har vistats i TB-endemiska områden (månader-år i länder utanför Västeuropa och Nordamerika), om patienten har utretts eller behandlats för TB och/eller haft personer med TB i sin nära omgivning. Om svaret på någon av dessa frågor blir ja bör tuberkulos betraktas som en differentialdiagnos (tarm-TB) och man inkluderar i utredningen IGRA- (interferon- γ release assay) test och lungröntgen. IGRA-test ger mer specifik information än PPD och fångar inte upp patienter som är positiva p.g.a vaccination. IGRA är troligen också mer sensitiv än PPD men även detta test kan bli falskt negativt, särskilt om patienten redan står på immun-suppression. Om ej IGRA-test ej finns tillgängligt används PPD (>5 mm positivt).

- IGRA-test positiv och / eller lungröntgenförändringar förenliga med TB - bedöm i samråd med lung- eller infektionsspecialist om aktiv TB
- Aktiv TB - full behandling ges innan start av anti-TNF (EL4, RGD)
- IGRA-test positiv och / eller lungröntgenförändringar förenliga med TB men patienten bedöms ej ha aktiv TB – ge TB-profylax inför anti-TNF (EL1, RGA). Kan övervägas även inför annan IM.
- Profylax sätts in minst tre veckor före start av anti-TNF (EL5, RGD). Vanligtvis ges INH (Tibinid[®]) i kombination med vitamin B6 (Pyridoxin[®]) under 6-9 månader med regelbunden kontroll av leverprover.

5. RESA

Patienter med IBD bör före utlandsresa få särskilda reseråd, ges möjlighet till egenbehandling vid gastroenterit samt få en översyn av vaccinationsstatus. Resenären med IBD utsätter sig för i huvudsak två risker; Ett recidiv av grundsjukdomen sekundärt till gastrointestinal infektion, ändrad diet eller dålig compliance. Den andra risken är att den IM behandlade patienten kan riskera att få en svårare infektion beroende på sitt immunsupprimerade tillstånd. Vaccinationsrekommendationer för IBD-patienter utan IM läkemedel skiljer sig inte från friska (undantag se 2.4).

- Patient under IM behandling avråds från resa till länder med endemisk förekomst av Gula febern.
- Patient med IBD som insjuknar i gastroenterit under utlandsresa ska ha låg tröskel för start av egenbehandling med i första hand fluorokinolon. Azithromycin rekommenderas om
 - fluorokinolon ingår i IBD-behandlingen,
 - vid resa till områden där kinolonresistensen är hög (Thailand, Indien)
 - om uteblivet behandlingssvar inom 36-48 tim eller till barn < 16 år.
- Tuberkulos-screening kan övervägas för patienter med IM behandling efter resa till högendemiska områden (se punkt 4).

6. VACCINATIONER OCH UTREDNING FÖRE START AV IMMUNMODULERANDE TERAPI

Före start av IM tas en infektions- och vaccinationsanamnes. Serologi tas för hepatit B och varicellaserologi om tveksamhet råder kring genomgången infektion. Om vaccination mot mässling, påssjuka och röda hund inte genomförts enligt BVC-basprogrammet bör serologier kontrolleras. Ett vaccinationsprogram för patienten initieras med fördel redan vid diagnos eftersom ca 50 % kommer att behandlas med tiopuriner/anti-TNF.

Alla IBD-patienter rekommenderas följande vacciner:

- Varicella-zoster (om negativ serologi)
- MPR (om negativ serologi)

Dessutom till IM patienter

- Influensa årligen
- Pneumokock

Överväg

- Hepatit B (se punkt 1.1)

Avdödade vacciner anses generellt säkert att ges till IBD-patienter oavsett samtidig IM behandling men kan då vara mindre effektiva. **Levande vacciner** är kontraindicerade till patienter med IBD som behandlas med IM läkemedel. Dessa inkluderar: vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund, varicellae, gula febern samt oralt poliovaccin och oralt tyfoïdvaccin. Generellt rekommenderas att levande vacciner undviks i minst 3 månader efter att IM behandling avslutats. Möjligen kan tiden minskas till 1 månad om enbart steroidbehandling givits. IM läkemedel ska inte påbörjas förrän tidigast 3 veckor efter vaccination med levande vaccin.

Källa

Rahier, J. Ben-Horin, S. Chowers, Y. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease JCC 2009(3)2:47-91.

Frågeformulär till patient

Vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom används läkemedel som kan dämpa infektionsförsvaret vilket i sin tur kan leda till en ökad infektionsrisk. Vissa infektioner kan man undvika genom vaccination. Vi ber dig därför svara på följande frågor.

Frågeformulär

Ringa in ditt svar

Vad har du för yrke? (För smittoexponering)

I vilket land är du född?

Vilka länder utanför Europa har du besökt det senaste året?

Har du haft vattenkoppor?

Ja Nej Vet ej

Är du vaccinerad mot mässling, påssjuka och röda hund?

Ja Nej Vet ej

Bär du, eller har du någonsin varit i nära kontakt med person som har/haft tuberkulos

Ja Nej Vet ej

Är du vaccinerad mot tuberkulos?

Ja Nej Vet ej

Är du vaccinerad mot hepatit B?

Ja Nej Vet ej

Är du vaccinerad mot pneumokocker?

Ja Nej Vet ej

Är du vaccinerad mot livmoderhalsvirus?

Ja Nej Vet ej

Har du för avsikt i framtiden att åka till områden där Gula febern finns (Centralafrika, Syd, mellan-Amerika)

Ja Nej Vet ej

Checklista för läkaren att tänka på inför start av immunnmodulerande terapi

Kontrollera

- **Hepatit B status**, HbsAg/anti-HBc
- Att pat haft **varicellainfektion**, om oklart - serologi och om negativ - vaccination
- Att pat genomgått **MPR** vaccination, om oklart - serologier och om negativa - vaccination

Dessutom inför Anti-TNF terapi

- IGRA-test
- Lungröntgen

Rekommendera

- Pneumockockvaccination
- Årlig influensavaccination
- Regelbunden cervixcreening (kvinnor)

Värdera riskfaktorer för infektion

- Ålder, comorbiditet, malnutrition
- Allmän infektionsbenägenhet
- Resor till tropiker eller områden med endemiska infektioner
- Specifik risk för TB
 - BCG vaccinerad?
 - Exposition för TB
 - Ursprungsland