

# Zweiter österreichischer Konsensus zur sicheren Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

## Second Austrian consensus on the safe use of anti-TNF $\alpha$ -antibodies in patients with inflammatory bowel diseases

### Autoren

Wolfgang Miehsler<sup>1</sup>, Clemens Dejaco<sup>2</sup>, Hans-Peter Gröchenig<sup>3</sup>, Harry Fuchssteiner<sup>4</sup>, Christoph Högenauer<sup>5</sup>, Lili Kazemi-Shirazi<sup>2</sup>, Harald Maier<sup>6</sup>, Andreas Mayer<sup>7</sup>, Alexander Moschen<sup>8</sup>, Walter Reinisch<sup>2</sup>, Wolfgang Petritsch<sup>5</sup>, Reingard Platzer<sup>9</sup>, Pius Steiner<sup>10</sup>, Herbert Tilg<sup>8</sup>, Harald Vogelsang<sup>2</sup>, Heimo Wenzl<sup>5</sup>, Gottfried Novacek<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Salzburg
- 2 Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, Wien
- 3 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St.Veit, St.Veit a. d. Glan
- 4 Abteilung für Innere Medizin 4, Ordensklinikum Linz, Linz a. d. Donau
- 5 Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz, Graz
- 6 Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien
- 7 Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Universitätsklinikum St. Pölten, St. Pölten
- 8 Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck
- 9 Abteilung für Innere Medizin 1, Landesklinikum Wiener Neustadt, Wiener Neustadt
- 10 Abteilung für Innere Medizin 1, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

### Schlüsselwörter

chronisch entzündliche Darmerkrankung, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, anti-TNF $\alpha$ , Infektion, Sicherheit, Malignom, Impfung, Schwangerschaft, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn

### Key words

inflammatory bowel disease, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, anti-TNF $\alpha$ , infection, safety, malignancy, vaccine, pregnancy, ulcerative colitis, Crohn's disease

eingereicht 22.07.2017

akzeptiert 21.12.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-100044>

Z Gastroenterol 2018; 56: 275–302

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

### Korrespondenzadresse

Dr. Wolfgang Miehsler

Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Kajetanerplatz 1, 5010 Salzburg, Österreich

Tel.: ++ 43/6 62/80 88-84 42

[miehsler@me.com](mailto:miehsler@me.com)

### ZUSAMMENFASSUNG

Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper haben die Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und anderer immunmediierter inflammatorischer Erkrankungen revolutioniert. Der zunehmende Einsatz dieser Substanzen war Anlass, den Konsensusbericht zur sicheren Anwendung von Infliximab der Arbeitsgruppe für Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie aus dem Jahr 2010 zu aktualisieren und auf alle anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper zu erweitern. Der vorliegende Konsensusbericht fasst die aktuelle Datenlage zur sicheren Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern zusammen und berücksichtigt folgende Themen: allgemeines Infektionsrisiko, bakterielle Infekte (inkl. Clostridium difficile, Tuberkulose, Nahrungsmittelhygiene), Pneumozystis jiroveci, virale Infektionen (inkl. Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, CMV, VZV), Impfungen und Impfpfehlungen, gastrointestinale Aspekte (perianale Fistel, abdominale Fistel, Stenose), dermatologische Aspekte (Haut-Malignome, Ekzem-ähnliche anti-TNF- $\alpha$ -assoziierte Hautläsionen), Infusionsreaktionen und Immunogenität, demyelinisierende Erkrankungen, Hepatotoxizität, Hämatotoxizität, Herzinsuffizienz, Malignomrisiko und Einsatz nach Malignomen, sowie Schwangerschaft und Stillen. Da der Konsensusbericht als praktischer Leitfaden für die sichere Anwendung dieser Substanzen dienen soll, wurden die relevanten Aspekte in einer Checkliste zusammengefasst, die sich in zwei Teile „vor Therapie“ und „während Therapie“ gliedert.

## ABSTRACT

Anti-TNF $\alpha$ -antibodies have revolutionized the therapy of inflammatory bowel diseases and other immune-mediated inflammatory diseases. Due to the increasing application of these substances, the Working Group of Inflammatory Bowel Diseases of the Austrian Association of Gastroenterology and Hepatology intended to update their consensus report on the safe use of Infliximab (published in 2010) and to enlarge its scope to cover all anti-TNF $\alpha$ -antibodies. The present consensus report summarizes the current evidence on the safe use of anti-TNF $\alpha$ -antibodies and covers the following topics: general risk of infection, bacterial infections (i. e., Clostridium difficile, Tuberculosis, food hygiene), Pneumocystis jiroveci, viral

infections (i. e., Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, CMV, VZV), vaccination in general and recommendation for vaccines, gastrointestinal aspects (i. e., perianal fistula, abdominal fistula, intestinal strictures, stenosis and bowel obstruction), dermatologic aspects (skin malignancies, eczema-like drug-related skin eruption), infusion reactions and immunogenicity, demyelinating diseases, hepatotoxicity, haematotoxicity, congestive heart failure, risk and history of malignancies, and pregnancy and breast feeding. For practical reasons, the relevant aspects are summarized in a checklist which is divided into two parts: issues to be addressed before therapy and issues to be addressed during therapy.

## 1. Einleitung

Im Jahr 2010 wurde von der Arbeitsgruppe für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) ein evidenzbasierter Konsensusbericht zur sicheren Anwendung von Infliximab (IFX) publiziert [1]. Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper haben die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) revolutioniert, gleichwohl bereits früh klar wurde, dass auch relevante Sicherheitsaspekte zu berücksichtigen sind. In der Zwischenzeit ist die Datenlage weiter angewachsen, Daten zu Adalimumab (ADA) sind hinzugekommen, mit Golimumab (GLM) ist ein weiterer anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper mit Zulassung für die Colitis ulcerosa verfügbar und die ersten Biosimilars von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern sind auf dem Markt. Zudem wurde der ECCO-Konsens zu opportunistischen Infekten einem Update unterzogen [2]. Diese Entwicklungen und der zunehmend breite Einsatz dieser Substanzen bei Patienten mit CED waren Anlass für die Arbeitsgruppe für CED der ÖGGH, ihren Konsensusbericht aus dem Jahr 2010 auf seine Aktualität zu überprüfen und gegebenenfalls zu überarbeiten, beziehungsweise diesen auf alle in Österreich zugelassenen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper auszudehnen. Zur besseren Praktikabilität im täglichen klinischen Einsatz wurden die wesentlichen Aspekte, wie in der ersten Version, in einer nun überarbeiteten Checkliste zusammengeführt, die weiterhin in einen Teil „vor Therapie“ und einen Teil „während Therapie“ gegliedert ist (siehe Appendix).

### 1.2 Methodik

Zur Erstellung des Konsensus wurde primär die Version aus 2010 herangezogen und anhand dieser die Kapitel, die im Update vorzukommen hatten, von WM und GN definiert. Im Rahmen des Frühjahrstreffens 2016 der Arbeitsgruppe für CED der ÖGGH wurden das Konzept vorgelegt und die Kapitel an die einzelnen Autoren vergeben, die alle mindestens zehn Jahre spezifische klinische Erfahrung in der Behandlung von CED haben. Die Autoren führten eine systematische Literatursuche (Medline/Pubmed und Cochrane Database) durch, wobei hierzu die Suchbegriffe „TNF- $\alpha$ / TNF- $\alpha$ -blocker / TNF- $\alpha$ -inhibitor / anti-TNF- $\alpha$ / Infliximab / Adalimumab / Golimumab / Etanercept / Certolizumab“ mit den jeweiligen Termini der einzelnen Unterkapitel gekreuzt wurden

und weiterhin die für das jeweilige Kapitel relevanten Artikel selektiert wurden. Im Anschluss wurden die bisherigen Statements und Kommentare auf dieser Basis auf ihre Aktualität und Richtigkeit überprüft, modifiziert oder im Bedarfsfall ersetzt. Anschließend wurden die aktualisierten Statements formuliert und mit Graduierung des Evidenzlevels und des Empfehlungsgrads entsprechend dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine versehen. Die einzelnen Kapitel wurden von WM und GN redigiert, ergänzt und in einheitlicher Form editiert. Diese Version wurde an alle Konsensusteilnehmer zur Begutachtung und Akzeptabilität ausgesendet. Nach Rücklauf aller Kommentare wurden diese eingearbeitet und diese Version an alle Konsensusteilnehmer versendet (modifizierter Delphi-Prozess). Mit einem Abstimmungsbogen musste jeder Delegierte zu jedem Statement seine Zustimmung oder Ablehnung äußern (verdeckte Abstimmung). Finale Details wurden im Rahmen des Frühjahrstreffens 2017 geklärt. Ein Statement galt als angenommen, wenn mindestens 80 % der Delegierten zustimmten. Das endgültige Manuskript wurde von WM und GN finalisiert und von allen Koautoren akzeptiert.

## 2. Bakterielle Infektionen

### 2.1 Allgemeines Infektionsrisiko und konkomitante Therapie

**Statement:** Das Risiko für Infektionen ist unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erhöht (EL 1, RG A).

Patienten sollen vor einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie über das erhöhte Infektionsrisiko aufgeklärt werden und angewiesen werden, bei Zeichen einer Infektion (u. a. Fieber, Atemnot, neurologische Symptome) einen Arzt zu kontaktieren und ggf. die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu pausieren (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Die Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern geht bei Patienten mit CED mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schweren Infektionen einher. Dies konnte beispielweise im TREAT-Register (5-Jahres-Follow-up von 3420 Patienten mit Morbus Crohn unter Infliximab-Therapie) mit einer Hazard Ratio

von 1,43 (95%CI 1,11 – 1,84) gezeigt werden [3]. Weitere Risikofaktoren für schwerwiegende Infektionen waren in dieser Registerauswertung die Ko-Medikation von Kortison, ein höheres Patientenalter und eine höhere Krankheitsaktivität. Unter Adalimumab konnte bei 3606 Pat. mit Morbus Crohn eine Inzidenzrate von 6,7 (entspricht 6,7 Erkrankungen/100 Patientenjahren) für schwerwiegende Infektionen und eine Inzidenzrate von <0,1 für opportunistische Infektionen nachgewiesen werden [4]. In einem systematischen Review mit einer Network-Metaanalyse zum Infektionsrisiko von CED-Patienten unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie war bei insgesamt 14 590 Patienten ebenfalls das allgemeine Infektionsrisiko erhöht, wobei das Risiko für opportunistische Infekte unter einer Biologika-Therapie beinahe verdoppelt war [5]. Zwar fand sich in randomisierten kontrollierten Studien (SONIC, COMMIT, UC-SUCCESS) als auch in einzelnen Observationsstudien sowohl für Patienten mit Morbus Crohn als auch Colitis ulcerosa bei einer Kombinationstherapie eines anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpers mit einem Purinanalogen bzw. Methotrexat kein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zur anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie, es muss aber festgehalten werden, dass die Studien zur Beantwortung dieser Frage nicht die statistische Power hatten, die Expositionszeit ein Jahr oder weniger betrug und die Patienten unter spezialisierter Obhut standen [6 – 12]. Demgegenüber zeigen andere Studien bei einer Kombinationstherapie eines anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpers mit einem weiteren Immunsuppressivum und insbesondere mit einem Steroid sowohl ein höheres Risiko für Infekte allgemein, wie auch für opportunistische Infekte [13, 14]. Bezüglich einer immunsuppressiven Therapie ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass insbesondere ältere Patienten ein relevantes Risiko für opportunistische Infektionen tragen [15]. Vonseiten der ECCO wird daher auf die Erhöhung des Risikos für opportunistische Infekte unter Kombinationstherapie ebenfalls klar hingewiesen [2].

## 2.2 Pneumonie

**Statement:** Die Pneumonie stellt die häufigste bakterielle Infektion unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie dar (EL 2 RG).

Eine empirische Therapie sollte Streptokokkus pneumoniae und Legionella pneumophila einschließen (EL 2 RG B).

Eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie sollte solange postponiert werden, bis die Pneumonie abgeklungen ist (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Im oben zitierten TREAT-Register war die Pneumonie die häufigste Infektion, darunter 5 Fälle mit fatalem Ausgang [3]. In einer post-hoc-Analyse aus 71 kontrollierten Studien, in denen Adalimumab bei 23 458 Patienten in verschiedenen Indikationen zur Anwendung kam, hatte die Pneumonie eine Inzidenz von 0,4/100 Patientenjahre, gleichwohl unter Bedingungen randomisierter kontrollierter Studien mit entsprechend engmaschigem Follow-up und hoher Expertise [4]. In einer Kohorte von Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren war die Pneumonie mit 37 % die häufigste Infektion [16]. Da Streptokokkus pneumoniae der häufigste Erreger der Pneumonie ist, sollte dieser in einer empirischen Therapie eingeschlossen werden. Weiter fand sich im prospektiven französischen anti-TNF- $\alpha$ -Register (RATIO-Register) auch eine deutlich erhöhte Inzidenz für Legionella pneumophila mit einer standardisierten Inzidenzrate von 13,1 (95%CI 9,0 – 19,9) für anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper

per. Dies war für Infliximab und Adalimumab gegenüber Etanercept ca. 8-fach erhöht [17]. Daher sollte auch Legionella pneumophila sowohl in der Diagnostik (Bestimmung des Legionellen-Antigens im Harn) als auch in der antibiotischen Therapie berücksichtigt werden [18]. Eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie sollte solange postponiert werden, bis die Pneumonie abgeklungen ist.

## 2.3 Tuberkulose

**Statements:** Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper erhöhen das Risiko der Reaktivierung einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI). Vor Einleiten einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie muss eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen und ein LTBI-Screening durchgeführt werden. Idealerweise sollte ein LTBI-Screening bereits vor Einsatz einer immunsuppressiven Therapie erfolgen (EL 1, RG A).

Zur Diagnose einer LTBI sollten eine spezifische Anamnese, ein aktuelles Thoraxröntgen und ein Interferon Gamma Release Assay (IGRA) kombiniert eingesetzt werden. In Ausnahmefällen kann zusätzlich ein Tuberkulose-Hauttest sinnvoll sein (EL 3, RG C).

Patienten mit LTBI sollen eine Chemoprophylaxe, bevorzugt mit Isoniazid für 9 Monate, erhalten (EL 4, RG D). Bei aktiver CED sollte die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie frühestens 4 Wochen nach Beginn der Chemoprophylaxe eingeleitet werden. Bei aktiver Tuberkulose ist die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie abzusetzen und eine antituberkulöse Therapie einzuleiten. Die Behandlung mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern sollte frühestens zwei Monate nach Beginn der antituberkulösen Therapie wiederaufgenommen werden (EL 4, RG D).

**Kommentar:** Durch den Einsatz von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern wird das Tuberkulose (TB) -Risiko bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen erhöht [19, 20] und scheint bei zusätzlicher Gabe von Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat weiter anzusteigen [21]. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um die Reaktivierung einer bereits latent bestehenden tuberkulösen Infektion (LTBI). Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise binnen 12 Wochen nach Beginn der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, wobei die Diagnose aufgrund der oft extrapulmonalen Lokalisation schwierig sein kann [19]. Durch routinemäßiges LTBI-Screening und antituberkulöse Chemoprophylaxe vor Einleiten einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie konnte das TB-Risiko deutlich gesenkt werden [22, 23]. Es ist daher bei allen Patienten vor Therapiebeginn mit einem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper ein Screening auf das Vorliegen einer aktiven, oder latenten tuberkulösen Infektion durchzuführen [2, 24, 25]. Die Diagnose einer LTBI wird am besten durch die Kombination von sorgfältiger Anamnese, aktuellem Thoraxröntgen und einem Interferon Gamma Release Assay (IGRA) gestellt [24, 25]. Beide kommerziell erhältlichen IGRA-Tests (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube [QFT-GIT] der Firma Cellectis [Carnegie, Australien, nun QIAGEN, Niederlande]; T-SPOT.®TB der Firma Oxford Immunotec [Oxford, Großbritannien]) besitzen eine hohe Spezifität [26] und beruhen auf dem Nachweis von Interferon-Gamma, welches von sensibilisierten Lymphozyten des Untersuchten nach Stimulierung durch spezifische M. tuberculosis-Peptide freigesetzt wurde. Da mit dem traditionell verwendeten Tuberkulose-Hauttest (THT) nach Mendel Manteux bei diesen Patientengruppen häufig mit falsch positiven wie auch falsch negativen Resultaten zu rechnen ist, sollte nun primär ein IGRA zum Einsatz kommen [24, 25]. Die ergänzende Durchfüh-

zung eines THT kann in Ausnahmefällen, wie z. B. bei wiederholt nicht interpretierbarem IGRA, sinnvoll sein. Wegen der erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch negativer IGRA-Testergebnisse bei Patienten unter medikamentöser Immunsuppression sollte ein LTBI-Screening bereits vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie angestrebt werden [27–29]. Zur Behandlung einer LTBI wird meist eine Monotherapie mit Isoniazid (INH; 1-mal tgl. 300 mg über 9 Monate) eingesetzt [24, 25]. Es existieren keine prospektiven Daten, zu welchem Zeitpunkt nach Einleitung einer antituberkulösen Therapie der Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie sicher erfolgen kann. Vonseiten der ECCO wird empfohlen, diese bei LTBI mindestens 3 Wochen zu postponieren, wobei in Einzelfällen nach sogfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung ein früherer Therapiebeginn möglich ist [1, 2, 30–32]. Bei aktiver TB soll die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zumindest 2 Monate postponiert werden. Da kein Goldstandard für die LTBI-Diagnostik existiert, ist auch bei negativem Screening die Entwicklung einer aktiven TB möglich und während der gesamten Dauer der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich tuberkuloseverdächtiger Symptome geboten [33]. Weiter ist darauf hinzuweisen, dass trotz einer Chemoprophylaxe eine aktive TB auftreten kann [34].

## 2.4 Clostridium difficile

**Statement:** Bei jedem Schub einer CED sollte der Stuhl auf Clostridium difficile untersucht werden. Weiter soll vor jeder Therapie-Eskalation einschließlich anti-TNF- $\alpha$ -Therapie eine Infektion mit Clostridium difficile berücksichtigt bzw. therapiert sein (EL 3, RG C).

Über Beginn oder Fortsetzung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei bestehendem Clostridium difficile-Nachweis muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung individuell entschieden werden (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Bezüglich Clostridium difficile bei CED existiert extensive Literatur [reviewed in [35]]. CED speziell mit kolonischer Beteiligung gelten als Risikofaktor für eine Clostridium difficile-Infektion (CDI) [36]. Betreffend den Einfluss auf den Krankheitsverlauf bestehen widersprüchliche Daten, was zumindest teilweise auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückzuführen ist. In Summe legen Studien, die multizentrisch durchgeführt wurden oder große nationale Datenbanken heranzogen, nahe, dass Hospitalisierungsdauer, Kolektomie, Morbidität und Mortalität bei CED und Clostridium difficile-Nachweis schlechter sind. Allerdings kann anhand der verfügbaren Literatur nicht zwischen Assoziation, Kausalität oder reverser Kausalität unterschieden werden. Es ist daher möglich, dass das Auftreten eines Clostridium difficile bei CED Ausdruck eines schwereren Verlaufes ist, der per se für ein schlechteres Outcome verantwortlich ist. Dies gilt insbesondere für die Assoziation zwischen Immunsuppression und CDI bzw. rezidiver CDI, da Patienten mit einem schwereren Verlauf der CED eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, unter einer immunmodulierenden Therapie zu stehen [37].

Bezüglich anti-TNF- $\alpha$ -Therapie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine CDI nicht signifikant erhöht ist, wohl aber unter systemischen Steroiden, wobei auch hier darauf hinzuweisen ist, dass dies lediglich Ausdruck eines schwereren Verlaufes sein kann [11]. Bezüglich des Therapieregimes einer CDI bei CED gibt es Hinweise aus retrospektiven Daten, die zeigen, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit einer CDI unter einer Therapie mit Vancomycin

niedriger ist als unter einer primär empfohlenen Metronidazol-Therapie [38]. Der Stellenwert der Überprüfung des Therapieerfolges ist unklar. Bei fehlender klinischer Besserung oder neuerlicher Verschlechterung wird dies aber in der klinischen Praxis durchgeführt, insbesondere bei aktiver CED und dadurch schlechter Interpretierbarkeit der Klinik [39]. Ob bei CDI eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie hintanzuhalten ist, muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung von Fall zu Fall individuell entschieden werden [2].

## 2.5 Nahrungsmittelhygiene, Listerien, Salmonellen

**Statement:** Eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, insbesondere in Kombination mit anderen Immunsuppressiva ist mit einem erhöhten relativen Risiko für eine Infektion mit Listeria monozytogenes verbunden (EL 4, RG C).

Wenngleich das absolute Risiko sehr niedrig ist, sollten Patienten vor einer Therapieeinleitung über das Risiko potenzieller Infektionsquellen aus Nahrungsmitteln und mögliche Symptome einer Infektion aufgeklärt werden (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Seit 2010 wurden weitere Berichte zu Infektionen mit Listeria monozytogenes bei Patienten unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie veröffentlicht [40–45]. Bis jetzt liegt die Gesamtzahl publizierter Fälle bei ca. 50–60 Patienten, in den meisten Fällen mit unterschiedlichen rheumatologischen Erkrankungen. Obwohl die Inzidenz für einer Listerien-Infektion unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie statistisch signifikant erhöht ist, ist die absolute Zahl sehr niedrig (Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahre 0,256 vs. 0,0034;  $p < 0,001$ ) [46]. Nachdem im britischen Biologika-Register (BSRBR) eine Häufung von Infektionen mit Listerien und Salmonellen aufgetreten ist, wurden die Patienten instruiert, auf Nahrungsmittel mit erhöhtem Risiko (rohe Eier, Geflügel) zu verzichten [47]. In weiterer Folge fand sich ein Rückgang der Inzidenz pro 10 000 Patientenjahre-follow-up von initial 5,1 auf 1,4. Die absolute Anzahl an Infektionen sank von 9 Fällen auf 6 Fälle nach 2006. Die Adhärenz zu dieser Empfehlung wird nicht berichtet. Es muss erwähnt werden, dass auch vonseiten der ECCO der Verzicht auf unpasteurisierte Milch, Käse, rohes Fleisch, rohes Gemüse und geräucherten Fisch empfohlen wird [2]. Andere Guidelines zur Sicherheit einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie enthalten sich hier einer Empfehlung [48, 49].

Im Zuge der allgemeinen Empfehlung an Patienten, sich bei Zeichen einer Infektion in medizinische Obsorge zu begeben, soll zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass ein marginales Risiko besteht, über potenziell infizierte Lebensmittel, wie unpasteurisierte Milchprodukte und unvollständig gegartes Fleisch eine Infektion zu akquirieren. Dies gilt insbesondere bei einem Aufenthalt in Ländern mit niedrigem Hygienestatus. Bezüglich der Empfehlung des generellen Verzichtes auf o. g. Nahrungsmittel existieren bei einigen Konsensusmitgliedern Zweifel an der breiten Adhärenz im Alltag.

## 3. Pilzinfektionen, granulomatöse Infektionen

### 3.1 Pneumocystis jiroveci

**Statement:** Unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kann sich eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie entwickeln. Das höchste Risiko



scheint unter einer dreifachen Immunsuppression mit zusätzlichem Antimetaboliten und Steroid zu bestehen (EL 3, RG C).

In dieser Situation sollte eine Chemoprophylaxe mit Trimethoprim/Sulfomethoxazol durchgeführt werden, sofern verträglich (EL 2; RG B).

Dies gilt insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, wie höheres Alter, Diabetes mellitus und eine präexistente Lungenerkrankung (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Infektionen mit Pneumocystis jiroveci, einem atypischen Pilz, wurden in zeitlichem Zusammenhang zur Therapie mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern beschrieben [23, 50–53]. In einer Studie an Patienten, die wegen rheumatoider Arthritis eine Infliximab-Therapie erhielten, standen die Patienten, bei denen eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie auftrat, unter einer dreifachen immunsuppressiven Therapie mit zusätzlichem Methotrexat und Prednisolon [54]. Die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie entwickelte sich im Median innerhalb von 9 Wochen nach Therapiebeginn. Eine weitere Studie, die auch Patienten unter Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab einschloss, kam zu ähnlichen Ergebnissen [55]. Auch hier standen die Patienten unter einer dreifachen immunsuppressiven Therapie.

Zur Chemo-Prophylaxe existiert mittlerweile ein systematischer Review, der 13 Studien mit 1412 Patienten einschloss, davon 10 kontrollierte Studien mit 1000 Patienten, die eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfomethoxazol (TMP/SMZ) in unterschiedlichen Dosierungen erhielten [56]. Die Patienten setzten sich aus Erwachsenen und Kindern zusammen, die wegen Therapien gegen akute lymphatische Leukämie, autologe Knochenmarkstransplantationen oder wegen Chemotherapien solider Tumore immunsupprimiert waren. Die relative Risikoreduktion durch TMP/SMZ betrug 85% bei einer NNT von 19 und ohne signifikante Zunahme schwerer Nebenwirkungen. Spezifische kontrollierte Studien zur Chemo-Prophylaxe unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie existieren nicht [57]. Insgesamt ist das Auftreten einer Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapien selten (0,4%), steigt aber mit der Anzahl an Risikofaktoren, wobei als solche ein höheres Alter, eine präexistente Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und eine konkomitante Immunsuppression mit einem Steroid identifiziert wurden [58]. Im Einklang damit wird vonseiten der ECCO im Konsens zu opportunistischen Infekten eine Chemoprophylaxe mit TMP/SMZ (80/400 mg tgl. oder 160/800 mg 3-mal/Woche) unter einer dreifachen immunsuppressiven Therapie empfohlen, wenn ein anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper Teil der Therapie ist; beim Einsatz eines Calcineurininhibitors bereits bei dualer Immunsuppression [2].

### 3.2 Andere Pilzinfektionen, seltene granulomatöse Infektionen

**Statement:** Unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kann es in sehr seltenen Fällen zum Auftreten bzw. zu einer Reaktivierung granulomatöser fungaler oder bakterieller Infektionen kommen (EL 4, RG C).

**Kommentar:** Anekdotische Fälle fungaler u/o granulomatöser Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit unterschiedlichen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern auftraten, wurden berichtet und schlossen Fälle von Aspergillus spp., Cryptococcus spp., Sporothrix schenckii, Coccidioidomycosis, Nocardia spp., Histoplasma

und Candida spp. ein [59–67]. Bezüglich einer Histoplasmose existiert mittlerweile eine multizentrische, retrospektive Analyse von 98 Fällen aus Endemiegebieten, die unter Infliximab, Adalimumab oder Etanercept in verschiedenen Indikationen eine Histoplasmose entwickelten, überwiegend als disseminierte u/o pulmonale Erkrankung [68]. Als Risikofaktor fand sich multivariat eine konkomitante Steroidtherapie. Die Histoplasmose wurde im Median 2 Wochen mit Amphotericin B und im Anschluss im Median 12 Monate mit einem Azol-Antimykotikum behandelt. In einem Drittel der Fälle wurde nach 12 Monaten die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie wieder eingeleitet, wobei ein Rezidiv mit Todesfolge auftrat. Eine Nocardiose (gram-positives Stäbchen-Bakterium) stellt eine Rarität dar, ist aber in einzelnen Fällen auch unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie beschrieben und kann (bevorzugt) Lunge und Haut betreffen, aber auch in Leber, ZNS oder disseminiert auftreten [69]. Die meisten Spezies sind auf TMP/SMZ empfindlich. Die genannten Infektionen sind äußerst selten. Eine rationale Empfehlung zu Screening oder prophylaktischer Therapie ist daher aus der gegebenen Evidenz nicht abzuleiten. Das Bewusstsein um die Möglichkeit dieser Infektionen, insbesondere bei Risiko-Patienten (mehrfache Immunsuppression), die aus Endemiegebieten kommen und an einer unklaren Infektion leiden, ist aber wichtig.

## 4. Virale Infektionen

### 4.1 Hepatitis C Virus (HCV)

**Statement:** Eine bestehende HCV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie dar. Da ein Transaminasenanstieg unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie grundsätzlich auftreten kann, wird ein Screening auf Hep C vor Therapie empfohlen, um einen Transaminasenanstieg bewerten zu können. Bei Positivität der HCV-Antikörper soll eine Bestätigung einer aktiven Infektion mittels HCV-RNA vor Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erfolgen (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion bei Patienten mit CED in Europa ist mit 0,8–3,6% ähnlich der allgemeinen Bevölkerung [70–73]. Immunmodulatoren bei CED könnten eine HCV-Infektion und die Leberfunktion beeinflussen, weshalb HCV-Screening mittels HCV-Antikörper und bei Positivität Ausschluss einer aktiven Infektion mittels Nachweis der Serum HCV-RNA empfohlen wird [2]. Eine systematische Analyse von 37 Studien mit 153 HCV-infizierten Patienten (6 mit M. Crohn, 91 mit rheumatoider Arthritis), die mit verschiedenen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (Etanercept: n = 110, Infliximab: n = 34, Adalimumab: n = 9) im Mittel 11,9 Monate behandelt wurden, zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil dieser Biologika, wobei 1 gesicherter (Etanercept) und 1 möglicher Fall (Infliximab) von Verschlechterung der HCV-assoziierten Lebererkrankung auftrat [74–80]. In einer retrospektiven Einzelzentrums-Studie mit 5 HCV-infizierten CED-Patienten (4 Colitis ulcerosa, 1 M. Crohn), die mit Infliximab (n = 4) oder Adalimumab (n = 1) über im Mittel 27 Monate behandelt wurden, erreichte die Mehrzahl eine klinische Remission ohne signifikante Veränderung der Leberbiochemie oder Viruslast vor und nach anti-TNF- $\alpha$ -Therapie [81]. In einer prospektiven Studie wurde die

Sicherheit von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei 5 HCV-positiven Patienten (1 HCV-RNA positiv, 2 auch anti-HBc positiv) bestätigt [82]. Etanercept als Adjuvans zu Interferon-Ribavirin bei Therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C verbesserte das virologische Ansprechen [83]. Insgesamt scheint eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei chronisch HCV-infizierten CED-Patienten sicher zu sein. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in der oben erwähnten Literatur sollte vor einer Biologika-Therapie die Schwere der CED, das Stadium der Lebererkrankung, Ko-Infektionen (HIV, HBV), Alkoholkonsum und das hepatotoxische Potenzial der Medikamente individuell berücksichtigt werden. Obwohl zukünftig vermutlich nicht relevant, sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass eine Interferon-basierte HCV-Therapie bei CED effektiv, aber eine Remission vor Beginn der antiviralen Therapie erstrebenswert ist, da CED-Exazerbationen auftreten können [71, 75, 84, 85]. Daten zum Einsatz der neuen direct-acting antivirals (DAA) bei CED-Patienten, die eine sehr effektive, Interferon- und teils auch Ribavirin-freie, nebenwirkungsarme Therapie der chronischen HCV-Infektion ermöglichen, fehlen. Lediglich ein Fall eines Patienten mit rheumatoider Arthritis und HCV ist beschrieben, der bei virologischem Ansprechen unter einer Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir ab Woche 12 zusätzlich Adalimumab erhielt und zu Woche 42 weiterhin HCV-RNA-negativ blieb [86].

## 4.2 Hepatitis-B-Virus (HBV)

**Statements:** Eine HBV-Reaktivierung unter anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern ist sowohl bei HBsAg-positiven als auch bei anti-HBc-positiven, aber HBsAg-negativen Patienten („okkulte HBV“) mit CED möglich (EL 2, RG B) und kann zu fatalem akutem Leberversagen führen (EL4, RG D).

Die Bestimmung des HBV-Status (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) sowie HBV-Impfung bei seronegativen Patienten sollte daher bei allen CED-Patienten am besten bei Diagnosestellung der CED, spätestens vor Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erfolgen (EL 2, RG B).

Die Aufrechterhaltung des Impfschutzes sollte unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie monitorisiert werden (EL5, RG D).

Alle HBsAg-positiven CED-Patienten sollten mindestens 2 Wochen vor, unter und bis mindestens 12 Monate nach Beendigung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie eine prophylaktische Therapie mit Tenofovir oder Entecavir als Mittel der ersten Wahl erhalten (EL 2 RG B).

Bei anti-HBc positiven Patienten ohne HBsAg mit oder ohne anti-HBs ist eine prophylaktische antivirale Therapie nur bei positiver HBV-DNA erforderlich. Die Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern scheint bei HBV-infizierten CED-Patienten sicher zu sein, wenn eine adäquate Überwachung für HBV-Reaktivierung und eine prophylaktische antivirale Therapie bei gegebener Indikation angewendet werden (EL 4, RG D).

**Kommentar:** Die Prävalenz der HBV-Infektion bei CED in Europa ist ähnlich der Hintergrundbevölkerung und mit ca. 2 % in neueren Studien offenbar durch public-health-Maßnahmen abnehmend [70 – 73]. Analog zu Patienten unter onkologischer Therapie oder Immunsuppressiva nach Organtransplantation kann eine HBV-Reaktivierung auch bei CED-Patienten unter Biologika-Therapie teils mit fatalen Folgen auftreten [87 – 91]. Bei allen CED-Patienten sollte daher am besten bereits bei Diagnosestel-

lung der CED der HBV Status (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) erhoben werden. Bei Patienten mit positivem HBsAg und/oder positivem anti-HBc sollten auch HBeAg und anti-HBe bestimmt sowie die HBV-DNA quantifiziert werden [2]. Eine HBV-Impfung sollte bei allen seronegativen CED-Patienten idealerweise bei Diagnosestellung der CED durchgeführt werden [2]. Die Wirksamkeit der Hepatitis-B-Impfung ist bei CED-Patienten möglicherweise durch die Erkrankung selbst, aber auch durch die Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern herabgesetzt [92]. Patienten, die zu Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie geimpft werden, haben eine 5-fach bessere Impfantwort als jene, die unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Erhaltungstherapie geimpft werden. Das Impfansprechen ist bei jungen Menschen und unter anti-TNF- $\alpha$ -Mono- versus Kombinationstherapie besser [82, 93]. Höhere Impfdosen und schnellere Impfschemata können erforderlich sein, um einen adäquaten Impfschutz zu erreichen [82, 93]. Der anti-HBs-Antikörper Titer 1 – 2 Monate nach der letzten Impfdosis sollte bestimmt werden [2]. Ein anti-HBs > 100 IU/l sollte (statt der Standarddefinition für Serokonversion nach Impfung von anti-HBs > 10 IU/l) angestrebt werden, insbesondere, wenn eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie geplant ist [93, 94]. Die Aufrechterhaltung eines adäquaten Titers bei Risikopatienten sollte alle 1 – 2 Jahre überprüft werden [2].

Alle HBsAg-positiven CED-Patienten sollten mindestens 2 Wochen vor, unter und bis mindestens 12 Monate nach Beendigung einer Biologika-Therapie eine prophylaktische anti-virale Therapie gegen HBV erhalten [2]. Aufgrund des schnellen Wirkungseintritts, niedriger Resistenzraten und hoher antiviraler Effektivität gelten Tenofovir und Entecavir als Mittel der ersten Wahl auch bei CED [2, 71, 95]. Bei anti-HBc-positiven Patienten ohne HBsAg mit oder ohne anti-HBs ist eine prophylaktische antivirale Therapie gegen HBV nicht erforderlich, jedoch sollten Leberwerte und HBV-DNA bei diesen Patienten periodisch (alle 2 – 4 Monate) bestimmt werden, da eine okkulte HBV-Infektion vorliegen und unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie reaktiviert werden kann, wenngleich dies auch bei CED-Patienten sehr selten auftritt. Bei positiver HBV-DNA soll eine antivirale Therapie mit Tenofovir oder Entecavir initiiert werden [2, 95]. Die Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern scheint bei HBV-infizierten CED-Patienten sicher zu sein, wenn eine adäquate Überwachung für HBV-Reaktivierung und eine prophylaktische antivirale Therapie bei gegebener Indikation angewendet werden [82].

Im Falle einer akuten HBV-Infektion sollte die Gabe von anti-TNF- $\alpha$  Antikörpern pausiert werden, bis die HBV-DNA < 2000 IU/ml liegt. Die Therapie erfolgt analog zur HBV-Reaktivierung mit Tenofovir oder Entecavir [2].

## 4.3 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

**Statement:** Eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ist bei HIV-positiven CED-Patienten prinzipiell möglich, sollte aber in Zentren mit Expertise sowohl für CED als auch für HIV erfolgen. Aufgrund erhöhten Risikos und Schwere von HIV-assoziierten Infektionen sollte eine Untersuchung auf HIV stets vor Beginn einer Biologika-Therapie bei CED-Patienten erfolgen (EL 4, RG D).

**Kommentar:** Die 2014 veröffentlichten Guidelines der ECCO empfehlen eine Untersuchung auf HIV (HIV p24 Antigen und Antikörpertest; PCR bei suspizierter akuter Infektion) vor immun-

modulatorischer Therapie bei CED-Patienten [2]. Die Befürchtung ist, dass die Blockade einer weiteren Komponente des Immunsystems den immunkompromittierten Status bei gleichzeitiger HIV-Infektion potenzieren und das Risiko für opportunistische Infektionen erhöhen könnte [96]. TNF- $\alpha$ -könnte aber gleichzeitig ein potentielles therapeutisches Ziel bei HIV darstellen: TNF- $\alpha$ -scheint die HIV-Replikation durch Aktivierung von NF- $\kappa$ B zu fördern und zur Akzeleration der HIV-Erkrankung beizutragen [97, 98]. Weiter kann der klinische Verlauf der CED durch eine HIV-Infektion bis hin zur Remission abgemildert werden [99]. In Fallbeispielen und Fallserien bei CED-Patienten und Patienten mit rheumatischen Erkrankungen haben weder Infliximab noch Etanercept zur Verschlechterung einer HIV-Infektion mit oder ohne HAART-Therapie geführt [100 – 105]. HIV-infizierte CED-Patienten können daher prinzipiell, wenn erforderlich, mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern behandelt werden. Allerdings ist die Zahl der publizierten mit HIV infizierten Patienten, die mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern behandelt wurden, klein. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit HIV-Experten, periodische Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast vor, unter und nach Therapie sowie Kontrolle der HIV-Infektion mit HAART vor Beginn der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, Berücksichtigung potenzieller Medikamenteninteraktionen zwischen HAART und anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper und das Anstreben von CD4 Zahlen > 200, um das Risiko von Infektionen zu reduzieren, erscheinen aber ratsam. Besondere Vorsicht ist bei jenen Patienten geboten, die zusätzlich zu ihrer HIV-Infektion eine latente Tuberkulose haben, hierzu gibt es lediglich Daten einer Kurzzeit-anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (4 Wochen Etanercept) bei HIV-assoziiierter TBc ohne CED [106].

#### 4.4 Cytomegalie-Virus (CMV)

**Statement:** Bei hoch aktiver CED des Kolons trotz immunsuppressiver Therapie inkl. anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper soll vor einer Therapie-Eskalation (inkl. anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper) eine CMV-Colitis mittels Biopsie evaluiert werden (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Im Update des „ECCO-Konsens zu Opportunistischen Infekten“ wird ein serologisches Screening auf CMV vor Therapiebeginn weiterhin nicht empfohlen [2]. CMV lässt sich auf mukosaler Ebene bei Colitis nachweisen, wobei die Differenzierung zwischen irrelevanter, subklinischer Reaktivierung und schwerer, relevanter (Re-) Infektion wichtig ist [107]. Das wesentliche Problem stellt die refraktäre Colitis dar (Colitis ulcerosa und kolonischer Morbus Crohn), bei der CMV bei ca. 1/3 der Fälle in der Mukosa nachgewiesen werden kann und vor einer Eskalation der Immunsuppression evaluiert werden soll [108]. Zum Nachweis stehen bevorzugt die Immunhistochemie als auch die PCR aus dem Biopsat zu Verfügung, wobei letztere auch die Möglichkeit einer quantitativen Angabe zur Viruslast bietet [109]. Die Sensitivität des Nachweises steigt mit der Anzahl der Biopsien [110]. Im Falle einer CMV-positiven refraktären Colitis steht eine antivirale Therapie mit parenteralem Ganciclovir bzw. oralem Valganciclovir zur Verfügung, die in einer prospektiven Studie bei Patienten mit erhöhter mukosaler Viruslast (> 250 Copies/mg Gewebe) ein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie begünstigte [109]. Retrospektive Daten hierzu sind aufgrund eines heterogenen Kollektivs inkonklusiv [111]. Es ist wichtig darauf hinzuwei-

sen, dass im Hinblick auf die aktive Colitis in Zusammenhang mit CMV anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper ein geringeres Risiko zur CMV-Reaktivierung tragen als Steroide oder andere Immunmodulatoren [112, 113]. Im Fall einer systemischen CMV-Infektion ist eine immunsuppressive Therapie zu pausieren und eine antivirale Therapie einzuleiten.

#### 4.5 Herpes-simplex-Virus

**Statement:** Eine anamnestisch bestehende HSV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie dar (EL 2 RG B).

Bei florider Infektion soll die Therapie postponiert werden (EL 4, RG D).

**Kommentar:** Zu Herpes-simplex-Infektionen bzw. Reaktivierung unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie existieren anekdotische Berichte [114 – 117], wobei schwerwiegende Verläufe insbesondere unter Kombinationstherapie aufzutreten scheinen [118, 119], wohingegen bei anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapien das Risiko nicht wesentlich erhöht zu sein scheint [15, 120]. Vor Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie sollte die Anamnese eine vorbestehende Herpesinfektion einschließen, stellt aber keine Kontraindikation dar. Im Einklang mit den ECCO-Guidelines zu opportunistischen Infekten soll eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie jedoch nicht bei aktiver HSV-Infektion begonnen werden bzw. soll eine bestehende Therapie pausiert werden. Der Zeitpunkt des Wiederbeginns und der Abstand zur Abheilung herpetischer Läsionen wie auch die Indikation für eine antivirale Prophylaxe müssen auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

#### 4.6 Varicella-Zoster-Virus

**Statement:** Vor einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie soll ein Screening hinsichtlich VZV erfolgen und bei Patienten mit negativer Anamnese hinsichtlich stattgehabter Infektion bzw. suffizienter Impfung der IgG-Status erhoben werden (EL 2, RG B).

Wenn möglich, sollen IgG-negative Patienten vor Therapieeinleitung eine Impfung, entsprechend den jeweiligen lokalen Empfehlungen, erhalten (EL 5, RG D). Eine Ablehnung der Impfung stellt keine absolute Kontraindikation für eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie dar (EL 5, RG D).

Bei aktiver Infektion ist die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu pausieren (EL 4, RG D) und eine antivirale Therapie einzuleiten (EL 1, RG A). Die Therapie kann nach dem Abheilen aller Vesikel wieder begonnen werden (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapien sind primäre Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) beschrieben, die teilweise schwerwiegende und sogar fatale Verläufe entwickelt haben [121 – 125]. Ebenso wurden Exazerbationen von Zoster unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie beschrieben [126 – 128]. Die ECCO empfiehlt in ihrem zweiten Konsens zu opportunistischen Infekten Patienten mit CED bezüglich einer stattgehabten Primärinfektion zu befragen und solche ohne klare positive Anamnese für Varizellen bzw. suffiziente Impfung auf VZV IgG zu screenen [2]. Seronegative Patienten sollten, wenn möglich, vor einer immunsuppressiven Therapie inkl. anti-TNF- $\alpha$ -Therapie einer Impfung zugeführt werden (Lebendimpfstoff), wobei eine spätere Impfung nur nach 3 – 6-monatigem Pausieren der Immunsuppression

empfohlen ist [2]. Im Falle einer Exposition ist eine Post-Expositions-Prophylaxe empfohlen. Im Falle einer aktiven Erkrankung mit Varizellen oder Zoster soll eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bis zum Abheilen der Läsionen postponiert werden und eine antivirale Therapie (wenn bereits eine immunsuppressive Therapie besteht) begonnen werden. Weiter empfiehlt sich eine Zoster-Impfung bei >60-jährigen Patienten, da sie sowohl Schutz vor Zoster als auch Zoster-Neuralgie bietet.

#### 4.7 Epstein-Barr-Virus

**Statement:** Ein Screening auf EBV IgG ist vor Einleitung einer anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie nicht erforderlich, aber vor einer Kombinationstherapie mit einem Purin-Analogon sinnvoll (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Das Epstein-Barr-Virus (EBV) stellt eine der häufigsten Infektionen dar, die meist subklinisch verläuft, wobei das Virus aber in B-Lymphozyten persistiert. Das EBV ist mit dem Auftreten von Lymphomen insbesondere unter Immunsuppression assoziiert [129]. Auch bei CED wurden Lymphome in Zusammenhang mit EBV unter konventioneller Immunsuppression als auch unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie beschrieben [4, 130–133]. Bei pädiatrischen Patienten wurde ein Anstieg der EBV-Viruslast unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie gezeigt, wobei die Ergebnisse bei erwachsenen Patienten widersprüchlich sind [134–137]. In der französischen CESAME-Kohorte mit beinahe 50 000 Patientenjahren zeigte sich ein 5-fach erhöhtes relatives Risiko für Lymphome unter laufender Therapie mit Purinanaloga, wobei das absolute Risiko mit einer Inzidenzrate von 0,9 auf 1000 Patientenjahre niedrig ist [138]. Auch in einer holländischen Kohorte fanden sich unter 17 834 Patienten 44 Fälle von Lymphomen, wobei auch hier eine Assoziation zwischen Purinanaloga und EBV bestand [139]. Insgesamt ist die Durchseuchung mit EBV auch unter CED-Patienten hoch, wobei >70 % der <25-Jährigen und nahezu 100 % der >25-Jährigen Kontakt mit EBV hatten [140]. Von Patienten nach Organtransplantation weiß man, dass eine Primärinfektion unter laufender Immunsuppression mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein post-transplant Lymphom (PTLD) verbunden ist [141]. Es ist anzumerken, dass in der CESAME-Kohorte die höchste Lymphom-Inzidenz allerdings in der Altersgruppe >65 Jahre lag, in der man eine Durchseuchung von nahezu 100 % erwarten darf und in der somit eine Primärinfektion unwahrscheinlich ist. Vonseiten der ECCO wird empfohlen, Patienten vor einer Immunsuppression auf EBV IgG zu screenen und im Falle einer Negativität eine anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie zu bevorzugen [2]. Eine Kombinationstherapie ist nur nach genauer Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall zu erwägen, wobei eine zeitliche Begrenzung und eine genaue Überwachung wichtig sind. In einer rezenter Studie, in der ileokolische Biopsate nach der WHO-Empfehlung für PTLD untersucht wurden, zeigte sich, dass das Auftreten monomorpher atypischer lymphoplasmazellulärer Infiltrate mit EBV-Nachweis und -Viruslast assoziiert war, wobei durch Reduktion der Immunsuppression 7/8 Patienten mukosal EBV-negativ wurden und sich die atypischen lymphoplasmazellulären Infiltrate nach 6,5 Monaten zurückbildeten [142]. In Summe ist das Lymphomrisiko vorhanden, aber gering und ein Zusammenhang mit Immunsuppression und EBV vorrangig für Purinanaloga gegeben [143, 144].

Bezüglich der Rolle von EBV bei refraktärer Colitis (analog zu CMV) existieren erste Hinweise, dass hier ein Zusammenhang bestehen könnte [142, 145]. Ob dies lediglich ein Epiphänomen oder ein kausaler Zusammenhang ist, bleibt vorerst ebenso unklar wie die Frage, ob eine antivirale Therapie auch in dieser Hinsicht sinnvoll ist, zumal EBV häufig in entzündeter gastraler und ileokolischer Mukosa nachweisbar ist [146].

## 5. Impfungen

### 5.1 Totimpfungen

**Statement:** Totimpfungen sind unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie sicher, allerdings kann unter einer laufenden anti-TNF- $\alpha$ -Therapie das Ansprechen und damit ein sicherer Impfschutz vermindert sein (EL 1, RG A).

Notwendige Impfungen sollen daher vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie, idealerweise zum Diagnosezeitpunkt erfolgen, deren Durchführung soll aber bei dringender Therapieindikation den Therapiebeginn nicht verzögern (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Bereits in der Version von 2010 des österreichischen Konsenses zur sicheren Anwendung von Infliximab wurde darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Totimpfstoffen unter Immunsuppression einschließlich anti-TNF- $\alpha$ -Therapien zwar sicher ist, dass allerdings mit einem reduzierten Ansprechen gerechnet werden muss [147–151]. Seither hat sich die Datenlage diesbezüglich verdichtet. Bezüglich einer Pneumokokken-Impfung wurde gezeigt, dass bei Patienten mit CED das Ansprechen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie reduziert ist [152, 153]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter MTX fand sich zwar ein reduziertes Ansprechen auf eine Pneumokokken-Impfung, allerdings kein Unterschied bei einer Kombination mit anti-TNF- $\alpha$ -Therapie [154, 155]. Weiter fand sich auch auf eine Impfung gegen Influenza A/H1N1 ein reduziertes Ansprechen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie [156], wie auch bezüglich der trivalenten saisonalen Influenza-Impfung [157]. Der Zeitpunkt der Impfung innerhalb eines regelmäßigen anti-TNF- $\alpha$ -Therapiezyklus beeinflusst das Ansprechen auf eine Influenza-Impfung nicht [158]. Bezüglich einer Hepatitis B ist das Ansprechen bei Patienten mit CED insbesondere unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie reduziert, wobei das Ansprechen junger Patienten zu Beginn der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie und als Monotherapie noch am günstigsten ist [82, 159]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass trotz Ansprechens auf die Impfung nach 12 Monaten bei bis zu 21 % mit einem Verlust des Impfschutzes gerechnet werden muss, weshalb sich die Überwachung des Impftiters empfiehlt [160]. Aus den vorliegenden Informationen ist abzuleiten, dass Impfungen bevorzugt vor Einleitung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erfolgen sollten. Bei dringender Therapieindikation darf aber durch Komplettierung des Impfstatus eine notwendige anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nicht verzögert werden. Daher sollte idealerweise zum Diagnosezeitpunkt der Impfstatus überprüft und ergänzt werden (s. u.). Für die saisonale Influenza ist dies durch die jährliche Notwendigkeit der Impfung aber nicht umsetzbar.



## 5.2 Lebendimpfungen

**Statement:** Es existieren keine ausreichenden Daten zur sicheren Anwendung von Lebendimpfungen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, weshalb diese Impfungen nicht empfohlen werden können und, wenn nötig, vor Therapiebeginn durchgeführt werden sollen (EL 5, RG D).

Bei hohem Infektionsrisiko und daraus abgeleiteter Impfindikation muss die Entscheidung zur Impfung und ggf. zur vorherigen Pausierung der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auf einer individuellen Basis erfolgen (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Seit der Publikation des österreichischen Konsenses zur sicheren Anwendung von Infliximab 2010 hat sich die Datenlage bezüglich Lebendimpfungen geringfügig verändert. Bei Patienten, die aufgrund einer Organtransplantation immunsupprimiert sind, gelten einige Lebendimpfungen als kontraindiziert, wobei für die Polyomyelitis und Typhus mittlerweile Totimpfstoffe zur Verfügung stehen, die unter Immunsuppression als sicher gelten, wenngleich keine Informationen zu deren Effektivität unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie existieren [161, 162]. Es existieren kaum Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Lebendimpfungen unter einer laufenden Therapie mit Infliximab, Adalimumab oder Golimumab. Bezüglich Etanercept existiert eine sehr kleine Studie (n = 15) an Kindern und Jugendlichen mit juveniler Arthritis, die unter einer Therapie mit low-dose Methotrexat, alleine oder in Kombination mit Etanercept, eine Auffrischungsimpfung mit dem kombinierten Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff erhielten, wobei sich keine sicherheitsrelevanten Nebenwirkungen zeigten und ein Impferfolg erzielt wurde [163]. Weiter existieren zur Masernimpfung kleine Studien mit Kindern und Jugendlichen unter Immunsuppression aus anderer Indikation (vornehmlich Organtransplantation), die ebenfalls keine sicherheitsrelevanten Aspekte zeigten [164 – 167]. In einer brasilianischen Studie, die auf einer Umfrage basiert, wurden 19 Fälle berichtet, die nach einer Organtransplantation unter unterschiedlichen immunsuppressiven Regimen eine Gelbfieberimpfung erhielten, wobei keine sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet wurden [168]. Bezüglich Gelbfieber existiert eine weitere kleine Studie, in der Patienten mit rheumatoider Arthritis in einem Endemiegebiet einen Monat nach der letzten Infliximab-Gabe eine Auffrischungsimpfung erhielten und ohne Nebenwirkungen einen Impferfolg erzielten [169]. Zur Varicella-Impfung existieren keine Daten bezüglich anti-TNF- $\alpha$ -Therapien. Lediglich bei Kindern unter Immunsuppression aufgrund einer Organtransplantation konnte gezeigt werden, dass ein Impferfolg (Oka-Stamm) erzielt werden kann, wobei eine milde post-vaccinations Varicella auftreten kann [170]. Bei Kindern ist unter laufender Chemotherapie aufgrund einer malignen Erkrankung das Ansprechen auf die Varicella-Impfung vermindert [171]. Der fatale Ausgang einer Varizellen-Impfung bei einem Patienten nach Immunsuppression wurde anekdotisch berichtet [172]. In Summe hängt der Einsatz von Lebendimpfungen vom Zusammenspiel des Impfstoffes und dessen Attenuations-Grades, der Art, Intensität und des Timings der Immunsuppression, sowie dem Patientenkollektiv und dessen Dringlichkeit zur Impfung ab (Risiko der Erkrankung vs. Risiko der Impfung). Es existieren jedenfalls keine ausreichenden Daten zur

Anwendung von Lebendimpfungen unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, weshalb diese weiterhin als kontraindiziert gelten.

## 5.3 Impfeempfehlungen

**Statement:** Patienten mit CED sollen, insbesondere vor einer immunsuppressiven Therapie einschließlich anti-TNF- $\alpha$ -Therapie, Impfungen gegen Hepatitis B, Pneumokokken, Varicella-Zoster und humanes Papilloma-Virus, sowie die jährliche Impfung gegen Influenza empfohlen werden (EL 1 – 5, RG A-D).

Die Überprüfung des Impfstatus und ggf. seine Komplettierung sollen möglichst zeitnah zur Erstdiagnose erfolgen (EL 5, RG D).

Eine Ablehnung der genannten Impfungen durch den Patienten stellt keine absolute Kontraindikation für eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie dar (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Erste Grundlage der vorliegenden Impfeempfehlungen ist der zweite ECCO-Konsens „European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease“ 2014 [2]. Zweite Grundlage stellen die nationalen Impfeempfehlungen (für Österreich) dar, auf die der ECCO-Konsens in manchen Fragen ohnehin verweist [173]. Im nationalen Impfplan sind CED-Patienten als Zielpopulation häufig zweifach abgebildet: einerseits als chronisch Kranke und andererseits als Patienten unter immunsuppressiver Therapie. Impfungen sollen am besten vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie verabreicht werden. Daher soll der Impfstatus vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie im Hinblick auf notwendige Auffrischungsimpfungen anhand des Impfpasses überprüft werden und zwar sowohl für Totimpfstoffe wie Polio, Diphtherie, Tetanus oder Pertussis als auch insbesondere für Lebendimpfstoffe wie Masern, Mumps und Röteln, da diese im Gegensatz zu Totimpfstoffen unter einer immunsuppressiven Therapie als kontraindiziert gelten.

Allen CED-Patienten sollen zudem die folgenden fünf Impfungen explizit zusätzlich empfohlen werden. Die Verabreichung soll zeitnah zur Erstdiagnose erfolgen, vorzugsweise vor, im Falle der VZV-Impfung aber jedenfalls vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie [2].

**Varizella Zoster:** Bei negativer Anamnese für die Erkrankung oder Impfung soll eine VZV-Serologie veranlasst werden. Bei IgG-negativen Patienten soll die VZV-Impfung 3 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein, da es sich um einen Lebendimpfstoff handelt. Dies entspricht der Impfeempfehlung laut Impfplan für seronegative Personen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie [2, 173].

**Humanes Papilloma Virus (HPV):** Die ECCO-Empfehlung entspricht der nationalen Empfehlung. Seit 2014 ist die HPV-Impfung im Schulimpfprogramm enthalten und somit für alle Menschen ab dem 10. Lebensjahr empfohlen. Es existiert keine spezielle Empfehlung für Risikopopulationen. HPV-assoziierte Tumore zeigen eine steigende Inzidenz unter immunsuppressiver Therapie [2, 173 – 175].

**Influenza:** Die jährliche Impfung ist für alle CED-Patienten unter immunsuppressiver Therapie empfohlen. Die Influenzainzidenz dürfte unter IS-Therapie nicht erhöht sein, mit einem schwereren Verlauf ist aber zu rechnen. Die Impfeempfehlung laut Impfplan sieht diese Impfung für alle Menschen vor [2, 173, 176, 177].

**Pneumokokken:** Die Impfung soll vor einer immunsuppressiven Therapie erfolgen, optimalerweise mindestens 2 Wochen vor Beginn. Die Impfeempfehlung laut Impfplan sieht die Pneumokokken-Impfung für alle Altersgruppen bei chronischer Krankheit und vor immunsuppressiver Therapie vor. Pneumokokkeninfektionen sind häufig bei CED-Patienten unter immunsuppressiver Therapie. Anti-TNF- $\alpha$ -behandelte Patienten sind Risikopatienten für invasive Verlaufsformen. Durch die Impfung wird die Anzahl invasiver Verlaufsformen reduziert. Die Primärimpfung mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff und eine Auffrischung alle 5 Jahre wird bevorzugt empfohlen, nationale Richtlinien können herangezogen werden [2, 173, 175 – 178].

**Hepatitis B:** Die Impfung ist bei allen seronegativen Patienten empfohlen. Es besteht eine Impfeempfehlung für alle Menschen laut nationalem Impfplan und WHO-Impfplan [2, 173].

## 6. Gastrointestinale Komplikationen

### 6.1 Perianale Fisteln und Abszesse

**Statement:** Bei der Behandlung perianaler Fisteln mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern muss der Ausschluss eines Abszesses durch bildgebende Verfahren bzw. die Behandlung einer vorhandenen Abszedierung mittels Drainage oder Seton-Implantation einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie vorausgehen (EL 2, RG B).

Abszesse können während einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei perianalen Fisteln auftreten (EL 1, RG A).

**Kommentar:** Unter einer Therapie einer perianalen Fistel mit einem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper kann sich in der Induktionsphase und frühen Erhaltungsphase ein perianaler Abszess entwickeln [179 – 181]. Weiter ist aus kleinen kontrollierten Studien bekannt, dass die bildgebende (od. chirurgische) Evaluation vor Therapiebeginn mit Ausschluss eines Abszesses bzw. vorhergehender chirurgischer Behandlung eines Abszesses bzw. einer komplexen Fistel mittels Drainage oder Seton-Implantation die Ansprechrate auf einen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper steigert, das Rezidivrisiko senkt und die Zeit bis zum Rezidiv signifikant verlängert [182 – 184]. Dieses Vorgehen hat vielerorts Einzug in Behandlungsprotokolle gefunden und entspricht auch der ECCO-Empfehlung [185 – 187]. Die Erfolgsraten dieses kombinierten Vorgehens liegen höher [188, 189]. Eine rezente Metaanalyse liefert aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studie inkonklusive Ergebnisse, kommt aber ebenfalls zu dem Schluss, dass ein kombiniertes Vorgehen sinnvoll ist [190].

### 6.2 Abdominale Fisteln

**Statement:** Abdominale Fisteln stellen in erster Linie eine Operationsindikation dar.

Im Falle eines konservativen Therapieversuches muss ein Abszess ausgeschlossen bzw. vorher drainiert sein (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Abdominale Fisteln (z. B. entero-kutane Fistel, entero-enterale Fistel, entero-colonische Fistel, entero-mesenterielle Fistel etc.) gehören zu den komplexesten Herausforderungen in der Behandlung eines komplizierten Morbus Crohn. Es existieren hierzu kaum Daten zur Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern. Häufig wird diese Situation als Indikation zur Opera-

tion angesehen, die auch gegenüber konservativem Vorgehen in Zentren mit entsprechender Erfahrung als sicher und erfolgversprechend gilt [191]. In einzelnen Fällen kann sich aber die Frage nach Möglichkeiten einer konservativen Therapie ergeben, wobei zunächst festzuhalten ist, dass die Wirksamkeit von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei intra-abdominalen Fisteln signifikant geringer ist [192]. In randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie von Fisteln mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern wurden zwar auch Patienten mit abdominalen Fisteln eingeschlossen, aber primär nicht selektiv berichtet [179, 180, 193]. In einer Sekundärpublikation der ACCENT-II-Studie, in der 15 Patienten mit entero-kutaner Fistel IFX erhielten, zeigte sich, dass keine abdominalen Abszesse auftraten (lediglich bei 19 von 24 Patienten in der Placebo-Gruppe) [181]. In einer retrospektiven multizentrischen Studie an 48 Patienten mit enterokutaner Fistel, die antibiotisch abgeschirmt und bei Abszess mit perkutaner Drainage versorgt waren, konnte kurzfristig ein Therapieerfolg mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei 33% erzielt werden, wobei langfristig in der Hälfte dieser Fälle ein Fistelrezidiv und im Verlauf bei 31% ein intraabdominaler Abszess auftrat [194]. Die Hälfte dieser Patienten bedurfte einer Operation. Risikofaktoren für ein Therapieversagen waren multiple Fistel, Stenosen und der Einsatz von Steroiden. In einer weiteren retrospektiven Studie an 55 Morbus-Crohn-Patienten mit intraabdominalem Abszess zeigte sich, dass eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nach vorheriger Anlage einer Abszessdrainage erfolgreich und relativ sicher war, gleichwohl die Selektion zu dieser Therapie und gegen eine Operation im Ermessen des Behandlers lag und die Entscheidungskriterien nicht berichtet sind, darüber hinaus bedurfte ein Viertel der Patienten im Verlauf einer Operation [195].

### 6.3 Intestinale Striktur, Stenose und Obstruktion (SSO)

**Statements:** Das Risiko unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie eine Stenose, Striktur oder Obstruktion zu entwickeln ist nicht relevant erhöht (EL 2, RG B).

Bei Hinweis auf bestehende hochgradige Stenose soll vor einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie die reine fibrotische Stenose ausgeschlossen werden, bzw. eine relevante inflammatorische Komponente bestehen (EL 4, RG C).

Patienten mit einer bestehenden Stenose haben eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, auf eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie anzusprechen (EL 4, RG C).

Bei Stenosen in Kolon und Rektum muss die Möglichkeit eines kolo-rektalen Karzinoms bedacht werden und eine entsprechende Überwachung erfolgen (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, wobei die chronische Inflammation zur Progression mit Narbenbildung, Fibrosierung und konsekutiv zu Stenosierung neigt. SSO ist ein relevantes klinisches Problem bei M. Crohn, die Hauptindikation für Operation und der häufigste Grund einer Hospitalisierung [196]. Etwa 80% der Patienten mit M. Crohn benötigen im Verlauf der Erkrankung eine Operation wegen strikturierender und/oder penetrierender Komplikationen und bereits ein Drittel der Patienten zeigt solche Komplikationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [197, 198]. Bezüglich SSO und Einsatz

von anti-TNF- $\alpha$ -Therapien sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Eine Stenose kann einerseits durch floride Inflammation, andererseits durch irreversible Fibrosierung oder eine Kombination aus beidem verursacht sein. Lediglich die inflammatorische Komponente kann Ziel einer medikamentösen anti-inflammatorischen Therapie, wie z. B. mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern sein. Die Therapieoptionen für Fibrostenosen umfassen Ballondilatation, Strikturplastik und Resektion, eine medikamentöse antifibrotische Therapie-Option existiert gegenwärtig nicht. Die Differenzierung zwischen inflammatorischer und fibrotischer Stenose ist daher ein entscheidender Punkt für die Therapie-Entscheidung bei bestehender Stenosierung. Mittels moderner bildgebender Verfahren wie MRI und auch CT kann inflammatorische Aktivität innerhalb von Stenosen dargestellt werden (Wandverdickung, Ödem, mukosale Ulzeration, Kontrastmittel-Anreicherung). Auch die Darmsonografie kann in der Differenzierung hilfreich sein, gleichwohl keine Technik eine Differenzierung zwischen inflammatorischer und fibrotischer Stenose mit zweifelsfreier Verlässlichkeit erlaubt [199]. Dennoch konnte gezeigt werden, dass nach Differenzierung zwischen fibrotischer und inflammatorischer Stenose mittels MR-Enterografie eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei inflammatorischer Stenose erfolgreich eingesetzt werden kann und zu einer Regression der Stenose führt [200, 201].

Zu Beginn der anti-TNF- $\alpha$ -Ära gab es Hinweise, dass sich intestinale Obstruktionen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie entwickeln können [202 – 204]. In einer offenen Studie, die auch Patienten mit Morbus Crohn einschloss, fand sich eine Assoziation mit dem Abheilen ulzerierter Läsionen unter Infliximab mit einer Abnahme des koloskopisch beurteilten Darmlumens [205]. Andererseits lag in der ACCENT-I-Studie die Inzidenz einer neu aufgetretenen SSO unter Erhaltungstherapie mit Infliximab unter jener von Placebo [206]. Auch im TREAT-Register war der Einsatz von Infliximab nicht mit dem Auftreten von SSO assoziiert [207]. In einer weiteren prospektiven Studie entwickelten sich Symptome einer Obstruktion bei einem von zehn Patienten unter einer Therapie mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern, ohne signifikante sonografische Veränderungen bezüglich Dünndarmläsionen [208]. In einer longitudinalen Studie an 93 Patienten mit aktivem M. Crohn zeigte sich eine ähnliche Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab, wobei Prädiktoren für eine steroid-freie Remission Nichttrauchen sowie ein nicht-strikturierendes, nicht-penetrierendes Behaviour waren [209]. Dies bestätigt vorangegangene Daten, dass ein Ansprechen auf eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei strikturierendem Behaviour weniger wahrscheinlich ist [210]. Retrospektive Daten an 185 Patienten zeigten, dass eine langfristige anti-TNF- $\alpha$ -Therapie hohe Effektivität aufweist und durch die Kombination mit endoskopischer Ballondilatation bei kurzstreckigen Strikturen eine chirurgische Intervention vermieden werden konnte [211]. Analog kam es in einer weiteren retrospektiven Studie an 102 Patienten mit ano-rektaler Striktur zu einem Abheilen der Striktur bei 59% unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie [212]. Es ist darauf hinzuweisen, dass in dieser klinischen Konstellation an die Möglichkeit der Entwicklung von Fisteln/Abszessen sowie die Differenzialdiagnose eines Karzinoms gedacht werden muss. Generell besteht die Möglichkeit eines Karzinoms als Substrat einer Stenose des Kolons sowohl bei Colitis ulcerosa als auch

bei Morbus Crohn des Kolons auch nach kurzer Krankheitsdauer. Die Wahrscheinlichkeit ein Karzinom zu entwickeln beträgt 5,5% nach 5 Jahren bzw. 7,5% nach 10 Jahren [213]. Bei strikturierender Erkrankung ist eine interdisziplinäre Betreuung zwischen Gastroenterologen und kolorektalem Chirurgen empfehlenswert [214, 215].

## 7. Dermatologie

### 7.1 Dermatologie allgemein

**Statement:** Hautveränderungen treten häufig unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auf (EL 1b, RG B).

**Kommentar:** Nach weiteren fünf Jahren an Evidenzzuwachs bleibt die Aussage aufrecht, dass unerwünschte dermatologische Reaktionen die häufigste Komplikation von anti-TNF- $\alpha$ -Therapien darstellen. In einer rezenten Kohortenstudie, in der 583 Patienten mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (IFX n = 529, ADA n = 54) behandelt und 14 Jahre nachverfolgt wurden, entwickelten 176 Patienten (20,5%) dermatologische Komplikationen [216]. Diese Zahl steht in Einklang zu anderen Publikationen bezüglich der Frequenz von Haut-Affektionen unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapien [12]. Auch ca. 25% von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, die ein ähnliches Risikoprofil wie Patienten mit CED haben, entwickeln unerwünschte Haut-Reaktionen [217, 218]. In der multivariaten Analyse von Freling et al. zeigte sich, dass das Risiko für dermatologische Nebenwirkungen bei Therapiebeginn in jungem Alter sowie bei Patienten mit CED signifikant erhöht ist [216]. Welcher anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper zum Einsatz kommt oder ob eine konkomitante Immunsuppression verwendet wird, wirkt sich allerdings auf dieses Risiko nicht aus.

Ohne Zweifel ist eine Immunsuppression mit einem Anstieg sowohl der Häufigkeit als auch der Schwere von Haut- und Weichteilinfektionen verbunden. Mit einer Frequenz von 11,6% stellen Infektionen die größte Gruppe an Komplikationen dar [216]. Im klinischen Alltag beeinträchtigen häufig banale Hautinfektionen die Lebensqualität erheblich; z. B. können Anzahl und Größe HPV-assoziiertes gewöhnlicher Warzen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie deutlich zunehmen [persönliche Kommunikation]. Diese Nebenwirkung kann gelegentlich Grund einer Dosisreduktion oder eines Wechsels der Therapie-Strategie sein, obwohl die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bezüglich der Grunderkrankung erfolgreich ist. Genitale Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Subtypen sind ein relevantes Gesundheitsrisiko [219]. Ein regelmäßiges zytologisches Screening (zervikaler PAP-Abstrich) soll bei betroffenen Patienten regelmäßig stattfinden [220]. Die HPV-Impfung ist laut österreichischem Impfplan für alle Menschen ab dem 10. Lebensjahr empfohlen, wobei Impfungen bei älteren HPV-negativen Menschen bei gesteigertem Risiko zu diskutieren sind [221].

### 7.2 Haut-Malignome

**Statement:** Zur Erhöhung des Risikos für Haut-Malignome unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie existieren widersprüchliche Daten (EL 3, RG C).

Daher wird ein dermatologisches Screening vor Therapiebeginn und unter Therapie in regelmäßigen Abständen empfohlen (EL 5, RG D).

Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ (aktinische Keratose, Morbus Bowen) in der Anamnese sind keine absolute Kontraindikation für eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (EL 5, RG D).

Bei Patienten mit kurativ behandeltem invasivem Plattenepithelkarzinom sowie Melanom muss die Entscheidung individuell und interdisziplinär mit einem Dermatologen getroffen werden, der Patient ausführlich aufgeklärt und engmaschig dermatologisch kontrolliert werden (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Bezüglich der Entstehung von Haut-Tumoren dürfte das karzinogenetische Risiko von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern zu Beginn der anti-TNF- $\alpha$ -Ära überschätzt worden sein [216, 222]. Das immunsuppressive Potenzial von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern scheint in dieser Hinsicht schwächer ausgeprägt zu sein als bei anderen Immunsuppressiva wie Thiopurinen [223, 224]. In der erwähnten Kohortenstudie von Freling et al. wurden Haut-Malignome nur selten beobachtet und in einer Metaanalyse aus 22 randomisierten kontrollierten Studien (11 mit IFX, 6 mit ADA, 4 mit Certolizumab, 1 mit GLM) war das Malignom-Risiko in den Verum-Gruppen gegenüber Placebo nicht erhöht [216, 222]. Unter den in dieser systematischen Übersicht berichteten Malignomen fanden sich Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome, nicht aber Melanome. So lange die Frage unzureichend beantwortet ist, in welchem Ausmaß anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper zur Entstehung von Haut-Malignomen beitragen, empfehlen wir ein dermatologisches Screening zu Beginn einer solchen Therapie, sowie unter laufender Therapie in regelmäßigen Abständen, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko (genetische Disposition, Anamnese bezüglich Haut-Malignom, hohe Lebenszeit UV-Exposition, Anamnese mit anderen Immunsuppressiva, konkomitante Immunsuppression). Eine positive Anamnese bezüglich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ (aktinische Keratose, Morbus Bowen) sollte nicht in einer Ablehnung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie münden, wenn diese vonseiten der Grunderkrankung dringend indiziert ist [225]. Das Risiko eines weiteren bzw. rekurrenten Melanoms betrug in einer Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 5,6% nach Einleitung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie im Vergleich zu 3,4% unter konventionellen DMARDs, wobei der Zeitabstand zwischen Melanom und anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nicht berichtet wurde, zwischen Melanoma in situ und invasivem Melanom nicht differenziert wurde und die absolute Fallzahl zu niedrig für einen statistischen Vergleich war [226]. Bei Patienten nach kurativer Behandlung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms oder eines invasiven Melanoms muss die Entscheidung für oder gegen einen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper für jeden Fall individuell getroffen werden. Dies gilt auch für ein Melanoma in situ, das aber ein niedriges Rezidivrisiko aufweist.

### 7.3 Psoriasis-ähnliche und Ekzem-ähnliche anti-TNF- $\alpha$ -assoziierte Hautläsionen

**Statement:** Anti-TNF- $\alpha$ -Therapien können Psoriasis-ähnliche und Ekzem-ähnliche Hautläsionen induzieren (EL 3, RG C).

In milden und moderaten Fällen kann die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie unter topischer u./o. systemischer antipsoriatischer Therapie fort-

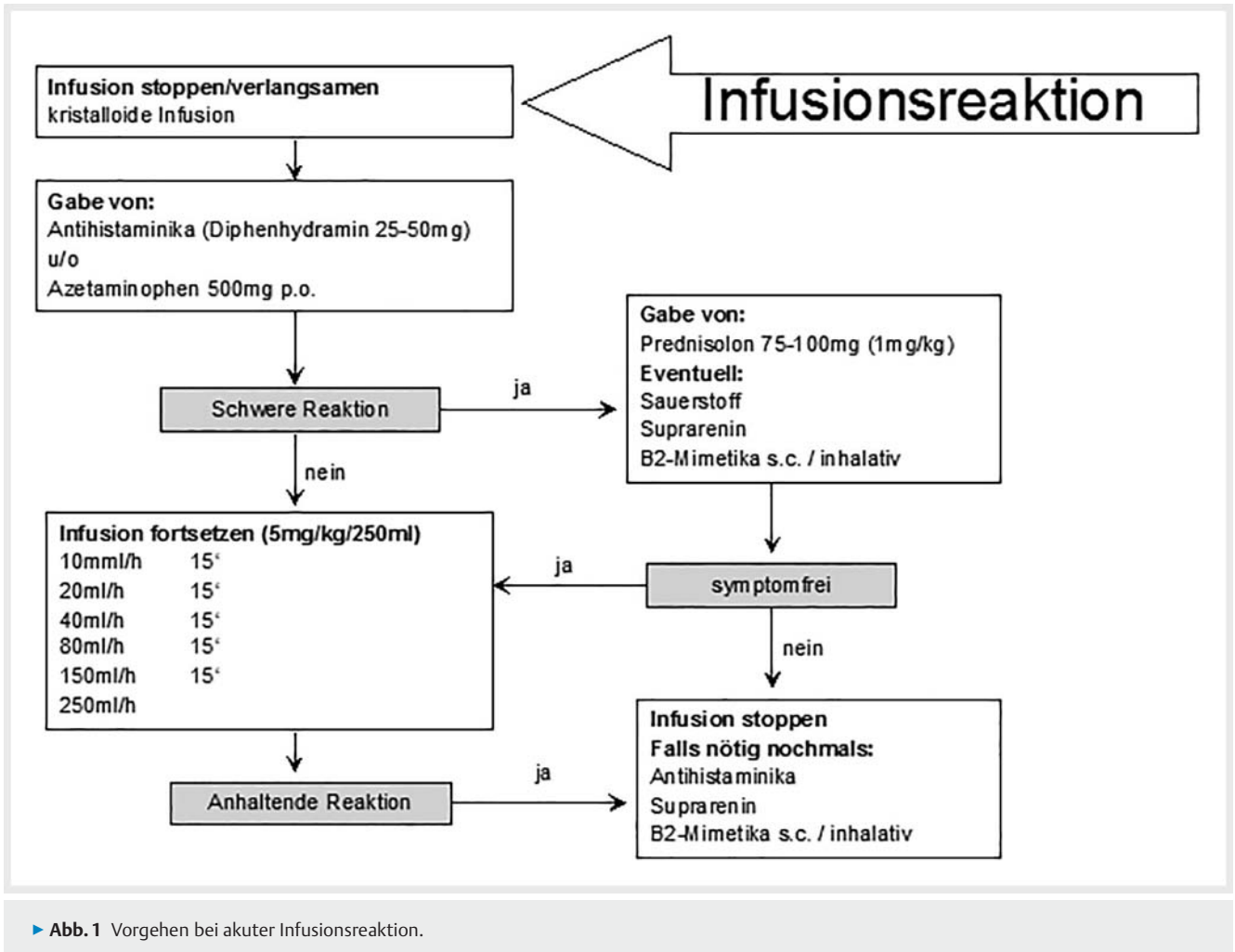
gesetzt werden. Bei fehlender Besserung bzw. bei schweren Fällen ist ein Wechsel der Therapie-Strategie notwendig und wirksam (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Auto-inflammatorische Prozesse, die durch eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie induziert werden, präsentieren sich meist als erythematös-squamöse Haut-Reaktion ähnlich einer Psoriasis bzw. Dermatitis speziell unter IFX [227]. Zuletzt wurde die Frequenz von Freling et al. mit 10,1% berichtet, in Einklang mit früheren Studien anderer Arbeitsgruppen. Die Eruptionen können in ihrer Verteilung in loco typico an den flexuralen Seiten über den Gelenken auftreten, als auch im intertriginösen Bereich, sowie palmar und plantar. Psoriasisforme Affektionen am Capillitium mit schwerer Alopezie wurden wiederholt beschrieben [228]. Der Ausdruck „anti-TNF- $\alpha$ -induzierte(s) Psoriasis/Ekzem“ wurde durch die zutreffendere Bezeichnung „psoriasis-/eczema-like drug-related skin eruption“ ersetzt. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass sich anti-TNF- $\alpha$ -induzierte Psoriasis-ähnliche Hautläsionen in wesentlichen molekularen und zellulären Charakteristika von genuiner Psoriasis sowie von Dermatitis/Ekzem unterscheiden [229]. Nachdem das klinische Bild medikamentös induzierter Psoriasis-ähnlicher Läsionen häufig unklar und schwer von einer Dermatitis bzw. einem Ekzem unterschieden werden kann, ist ein zusätzliches molekularbiologisches oder histopathologisches Unterscheidungskriterium hilfreich. Im Gegensatz zu Patienten mit psoriasisformen Hautläsionen, bei denen eine persönliche oder auch familiäre Anamnese selten ist, berichten Patienten, die unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie Psoriasis-ähnliche Läsionen entwickeln, dass sie häufig bereits vor der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie „trockene Haut“ oder „schuppige Flecken“ hatten. Wenn die Diagnose gestellt ist, hängt das weitere Vorgehen vom Schweregrad und der psychischen Belastung durch die Läsionen ab. Bei mildem oder moderatem Exanthem sollten topische und/oder systemische antipsoriatische Therapien eingesetzt werden. Wenn sich darunter keine veritable Verbesserung einstellt, ist ein Wechsel der Therapie-Strategie meist unumgänglich. Es konnte klar gezeigt werden, dass die Beendigung der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu einer kompletten Remission der Hautveränderungen führt [216]. In den meisten Fällen von Ekzem-ähnlichen Hautveränderungen sind Feuchtigkeitscremes gelegentlich kombiniert mit topischen Steroiden ausreichend.

Rezente wurden von Marzano et al. drei Patienten berichtet, die unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (zwei unter IFX) ein seltenes pustulöses Exanthem, lokalisiert in Hautfalten, Genitalregion und Capillitium, entwickelten (amicrobial pustulosis of the folds, APF) [230]. Möglicherweise entspricht diese autoinflammatorische Reaktion jener pustulösen medikamentös assoziierten Eruption, die ursprünglich von Lee et al. beschrieben wurde [231].

Zusammenfassend sollten Gastroenterologen und Rheumatologen eine enge Kooperation mit Dermatologen eingehen, da deren klinische Expertise zur Unterscheidung der verschiedenen anti-TNF- $\alpha$ -induzierten unerwünschten dermatologischen Nebenwirkungen von entscheidendem Nutzen ist. Im Falle klinischer Unsicherheit ist eine histopathologische Evaluation leicht verfügbar.





## 8. Nicht-infektiologische Komplikationen

### 8.1 Infusionsreaktionen, Injektionsreaktionen

**Statement:** Akute Infusionsreaktionen treten unter regelmäßiger Infliximab-Gabe in 3 – 12 % der Fälle auf. Injektionsreaktionen treten unter Adalimumab bei 6 – 12 % und unter Golimumab bei 2 – 7 % auf (EL 2, RG B).

**Kommentar:** Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen unter IFX (Originator und Biosimilar) wird zwischen 3 und 12 % bei regelmäßiger Verabreichung und bis 27 % bei episodischer Verabreichung angegeben [232, 233]. Aus frühen Tagen der Therapie weiß man, dass sich eine episodische Verabreichung („bei Bedarf“) als ungünstig hinsichtlich des Auftretens von Infusionsreaktionen auswirkt. Die konkomitante Gabe von Immunsuppressiva hat einen protektiven Effekt wie auch die Prämedikation mit einem Steroid [10]. Patienten, die in der Vergangenheit IFX erhielten, eine Therapiepause hatten oder zwischenzeitlich eine alternative Therapie erhielten und später wieder mit IFX behandelt werden, tragen das höchste Risiko für eine schwere Infusionsreaktion bis zur Anaphylaxie [234]. Meist sind Infusionsreaktionen auf IFX mild, leicht zu behandeln und führen nicht zwingend zu einem Therapieabbruch. Die meisten Reaktionen sind anaphylaktoid

und keine echten IgE-medierte Typ-I Hypersensitivitätsreaktion, wengleich solche prinzipiell möglich sind [235 – 237]. Infusionsreaktionen werden in der Regel mit Unterbrechung der Infusion oder einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, Gabe von Antihistaminika u/o Paracetamol und Wiederbeginn der Infusion mit niedriger Infusionsrate nach Stabilisierung der Vitalparameter behandelt (► **Abb. 1**). Bei schweren Infusionsreaktionen mit Zeichen der Anaphylaxie (Hypotension, Tachykardie, Bronchospasmus) sind Adrenalin, Steroide, Sauerstoff und inhalative Bronchodilatoren erforderlich. Die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab (ATI) ist mit dem Auftreten von Infusionsreaktionen assoziiert, als positiver Vorhersagewert allerdings nur beschränkt verwertbar und umgekehrt schließt das Fehlen von ATIs ein Auftreten von Infusionsreaktionen nicht aus [238 – 240].

Verzögerte Infusionsreaktionen sind deutlich seltener und treten üblicherweise 3 – 12 Tage nach einer Infusion auf, können aber bei wiederholt sensibilisierten Patienten bereits nach 1 – 2 Tagen auftreten [235, 241, 242]. Sie bieten Symptome der Serumkrankheit, einer Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion, die u. a. mit Fieber, Arthralgien, Exanthem, Serositis, Splenomegalie oder Nephritis einhergehen kann. Es existiert wenig Evidenz zum Management bei verzögerten Infusionsreaktionen. Antihistaminika werden gelegentlich gegen Pruritus eingesetzt, Paracetamol

kann bei Fieber und Arthralgien verwendet werden, bei schweren Symptomen kann der Einsatz von systemischen Steroiden erforderlich sein [243].

Eine der häufigsten nicht-infektiösen Komplikationen subkutan verabreichter anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper sind Reaktionen an der Injektionsstelle (englisch: injection site reactions, ISR) [244–246]. Symptome einer ISR sind Rötung, Schmerz, Jucken und Schwellung bis zu livider Verfärbung. In Studien wurden ISR bei 6–12 % der Patienten unter ADA bzw. 2–7 % der Patienten unter GLM berichtet [247]. Meist sind ISR mild und tolerierbar, treten häufig in den ersten 2 Monaten der Therapie nach 1–2 Tagen auf und bilden sich nach 2–3 Tagen zurück. In manchen Fällen kann die Zugabe von Antihistaminika hilfreich sein. Selten führt eine Aggravierung der ISRs zur Notwendigkeit, die Therapie zu beenden.

## 8.2 Autoantikörper, drug-induced Lupus

**Statement:** Eine Behandlung mit anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern kann mit auto-immunologischen Phänomenen einschließlich der Bildung antinukleärer Antikörper oder Antikörper gegen Doppelstrang DNA einhergehen (EL 3, RG C).

Fälle von Lupus-ähnlichen Symptomen sind selten und nach Beendigung der Therapie reversibel (EL 4, RG D).

Die routinemäßige Bestimmung von Autoantikörpern wird nicht empfohlen (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Prinzipiell können Therapien mit verschiedenen Biologika mit der Entstehung auto-immunologischer Phänomene assoziiert werden. Eine Serokonversion mit Entstehung antinukleärer Antikörper wurde bei über 30 % unter IFX bzw. über 15 % unter ADA beschrieben [248]. Im Gegensatz dazu ist die Entstehung einer anti-TNF- $\alpha$ -assoziierten Lupus-ähnlichen Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,5 % selten. Typische Symptome sind Arthritis, Hautmanifestationen, Serositis, hämatologische Störungen und orale Ulzerationen. Meist sind diese Patienten ANA-positiv und in über 70 % der Fälle auch positiv für Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA) [249]. In der Regel sind die Symptome nach Beendigung der Therapie selbstlimitierend. Einige Patienten können ohne ein Rezidiv der Lupus-Symptomatik mit einem alternativen Biologikum behandelt werden, auch aus derselben Substanz-Klasse [250].

## 8.3 Neurologische Nebenwirkungen

**Statement:** Eine Therapie mit einem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper ist bei vorbestehender demyelinisierender Erkrankung wie z. B. Multipler Sklerose und Opticusneuritis zu vermeiden, da es zu einer Verschlechterung dieser Erkrankung kommen kann (EL 4, RG C).

Im Falle des Neuauftretens von neurologischen und/oder visuellen Symptomen muss die Therapie mit dem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper beendet werden und eine Abklärung der Beschwerden erfolgen (EL 4, RG C).

**Kommentar:** Das Risiko für demyelinisierende Erkrankungen, wie z. B. Multiple Sklerose und Opticusneuritis, ist bei Patienten mit CED unabhängig der medikamentösen Therapie auf das bis zu 4-fache erhöht [251–255]. TNF- $\alpha$ -wurde als potenzieller Entzündungsmediator bei Multipler Sklerose, die eine entzündliche immunmedierte Erkrankung ist, angesehen. Eine Therapie

der Multiplen Sklerose mit Infliximab führte jedoch zu einer Verschlechterung [256]. Demyelinisierende Erkrankungen wie z. B. Multiple Sklerose, Opticusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom und chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie wurden im Zusammenhang mit der Gabe von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern beobachtet [257]. Insgesamt scheint das Risiko für eine demyelinisierende Erkrankung unter Infliximab gering zu sein [120, 258, 259]. Dennoch gibt es Hinweise für eine relative Risikoerhöhung, die jedoch nicht immer signifikant war [255, 260]. So wurde in einer Publikation die standardized morbidity ratio mit 4,2 (95 %CI 0,1–23,0) angegeben [255]. Die Argumente für einen kausalen Zusammenhang sind die zeitliche Assoziation zwischen Therapiebeginn und Auftreten der neurologischen Symptome, die Besserung nach Absetzen der Therapie, die in den meisten Fällen komplett oder partiell beschrieben ist, und das Wiederauftreten der neurologischen Beschwerden bei Reexposition mit Infliximab [261].

Auch unter Adalimumab wurden diverse Formen von demyelinisierenden Erkrankungen beobachtet. In klinischen Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kam es unter Adalimumab zum Auftreten von SAEs demyelinisierender Erkrankungen mit einer Inzidenzrate von bis zu 0,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahren [4]. In einem spanischen Register von 9256 mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (Adalimumab, Infliximab, Etanercept) behandelten Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen wurden 14 Fälle von demyelinisierenden Erkrankungen registriert [262]. Die Inzidenzrate betrug 0,65 (0,39–1,1) Ereignisse pro 1000 Patientenjahre. In fast allen Fällen wurde die Therapie mit dem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper beendet. In etwa der Hälfte der Patienten kam es zu einer kompletten oder teilweisen Zurückbildung der Beschwerden.

Die Auswertung der an die Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) gemeldeten AEs unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept) ergab 772 Fälle von neurologischen Ereignissen, die meist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (50,9 %) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (18,1 %) auftraten [263]. Periphere Neuropathien und demyelinisierende Erkrankungen waren am häufigsten. Eine definitive Assoziation zwischen den neurologischen Nebenwirkungen und der Exposition mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern konnte allerdings nicht eindeutig gezeigt werden. Unter Golimumab wurden in klinischen Studien bei insgesamt 3 Patienten mit rheumatologischen Indikationen demyelinisierende Erkrankungen festgestellt, was einer Inzidenzrate von 0,1 bis 0,2 Ereignissen pro 100 Patientenjahren entspricht [264].

## 8.4 Herzinsuffizienz

**Statement:** Bei Patienten mit einer Anamnese einer milden Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II), jedoch mit normaler linksventrikulärer Auswurfraction sollten anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper mit Vorsicht und nach entsprechender Aufklärung des Patienten verabreicht werden (EL 5, RG D).

Bei Patienten mit anamnestisch schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) und verminderter Auswurfraction ( $\leq 50 %$ ) ist eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kontraindiziert (EL 1b, RG A).

Bei Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz muss die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie gestoppt werden (EL 4, RG C).

**Kommentar:** Wenngleich das Risiko sowohl für eine Herzinsuffizienz als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen insgesamt gering sein dürfte, gibt es Hinweise für ein gehäuftes Auftreten [265–267]. Dies erscheint mit der entzündlichen Aktivität assoziiert und dürfte somit auch ursächlich mit der Schwere der Entzündung in Verbindung stehen.

Neuauftreten und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sind unter einer Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern beschrieben [1]. Das war überraschend, da man anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper auch für eine für Herzinsuffizienz geeignete Therapie hielt. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit NYHA III/IV kam es jedoch unter einer Infliximab-Dosis von 10 mg/kg zu einem gehäuften Auftreten von Todesfällen [268]. Daher empfiehlt das American College of Rheumatology bei Patienten mit NYHA Klasse III und IV und einer linksventrikulären Auswurfraction  $\leq 50\%$  nicht den Einsatz von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern [269]. Sowohl anhand der Daten der klinischen Studien für den Einsatz von Infliximab zur Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als auch aufgrund der Post-Marketing-Daten scheint das Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Infliximab sehr selten zu sein. In den meisten Fällen ist nach Absetzen von Infliximab und Einleitung einer kardialen Therapie eine teilweise oder komplette Wiederherstellung der myokardialen Funktion beschrieben [270]. Etliche dieser Patienten hatten keinen nachweisbaren Risikofaktor. Zwei Sicherheitsanalysen von großen Serien von mit Infliximab behandelten Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ergaben nur einen Fall einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz [120, 259]. Im Rahmen des TREAT-Registers wurden insgesamt 4 kardiale Todesfälle (1 Herzinsuffizienz, 1 Arrhythmie, 2 Herzstillstand) beschrieben [3].

An dieser grundsätzlichen Einschätzung hat sich in den letzten Jahren nichts geändert und man muss davon ausgehen, dass diese Nebenwirkung auch bei anderen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern auftreten kann. So wurden Fälle von neu aufgetretener oder Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz auch unter einer Therapie mit Adalimumab beschrieben. SAEs von Herzinsuffizienz traten in klinischen Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis, psoriatischer Arthritis, Psoriasis und Colitis ulcerosa auf (Inzidenzrate: 0,2–0,05 Ereignisse/100 Patientenjahre unter Adalimumab-Therapie) [persönliche Kommunikation]. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa waren diese Ereignisse sehr selten (Inzidenzrate 0,05) und bei Patienten mit Morbus Crohn wurden sie nicht berichtet.

Das Auftreten von Tachy- und Bradyarrhythmien ist unter einer Therapie mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern beschrieben [3]. So wurde in einer Studie an 75 Patienten mit einer chronischen Arthritis unter Infliximab ein Trend an Neuauftreten von Arrhythmien beschrieben [271].

## 8.5 Hepatotoxizität

**Statement:** Bei einer Transaminasenerhöhung um mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereiches sollten anti-TNF-

$\alpha$ -Antikörper vermieden bzw. abgesetzt werden (EL 5, RG D). Bei Patienten mit klinisch relevanter Lebererkrankung können anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper in ausgewählten Fällen in Betracht gezogen werden (EL 5, RG D).

Leberfunktionsparameter sollen vor der Therapie, nach der Induktionstherapie und mindestens alle 4 Monate bestimmt werden (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Erhöhte Leberwerte können in bis zu einem Drittel der Patienten mit CED auftreten [272]. Hepatische Nebenwirkungen, die unter Infliximab beobachtet wurden, umfassen erhöhte Transaminasen, Ikterus, Cholestase, Autoimmunhepatitis und akutes Leberversagen, die bis zur Lebertransplantation oder zum Tod führten, wobei schwere hepatische Nebenwirkungen allerdings sehr selten sind [1, 3]. In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasen bei Patienten, die Infliximab erhielten, meist häufiger gefunden als bei mit Placebo behandelten Patienten. So fanden sich bei 4,9% der Patienten mit Morbus Crohn (Placebo 2,2%) und bei 2,5% der Patienten mit Colitis ulcerosa (Placebo 1,2%) auf mindestens das Dreifache der Obergrenze des Normalbereiches erhöhte Transaminasen. Gewöhnlich waren die Patienten mit erhöhten Transaminasen asymptomatisch und es konnte auch ohne Absetzen von Infliximab zu einer Normalisierung kommen.

Der Grund für die bei Infliximab beobachtete Lebertoxizität ist nicht bekannt. Vorbestehende Lebererkrankungen und eine Komedikation mit potenziell lebertoxischen Medikamenten könnten das Risiko einer hepatischen Nebenwirkung allerdings erhöhen. Dennoch ist nicht klar zu beantworten, ob eine bestehende Leberzirrhose ein Prädiktor für derartige Nebenwirkungen darstellt.

An dieser grundsätzlichen Einschätzung hat sich nichts geändert [273]. Ebenso scheinen die neueren anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper keine über das bei Infliximab bekannte Maß an hepatischen Nebenwirkungen zu haben. So sind bei Patienten mit Morbus Crohn in klinischen Studien sowohl bei mit Adalimumab behandelten Patienten als auch bei Kontrollpatienten in 0,9% der Fälle um das mindestens Dreifache der Obergrenze des Normalbereiches erhöhte Transaminasen aufgetreten. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa waren davon 1,5 bzw. 1% betroffen. Weiter sind unter einer Therapie mit Adalimumab Fallberichte mit subakuter Hepatitis, Autoimmunhepatitis und cholestatischer Lebererkrankung beschrieben [274–276]. Unter Golimumab-Therapie sind bei Patienten mit rheumatologischen Indikationen in klinischen Studien in 4,8 bis 8,6% erhöhte Transaminasen beschrieben, was etwas höher ist als bei mit Placebo behandelten Patienten (3,6–5,2%) [264]. Um das mindestens Dreifache erhöhte Transaminasen und um mindestens das Doppelte erhöhtes Bilirubin fanden sich bei 0,1% dieser Patienten.

## 8.6 Hämatologische Nebenwirkungen

**Statements:** Hämatologische Veränderungen können unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auftreten (EL 2, RG B).

Kontrollen des Blutbildes sollten vor der Therapie mit einem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, nach der Induktionsphase und in der Erhaltungstherapie zumindest alle 4 Monate durchgeführt werden (EL 5, RG D).

Im Falle relevanter hämatologischer Veränderungen wie Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie und aplastischer Anämie unter einer Therapie mit einem anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper sollte diese beendet werden, falls keine andere Ursache gefunden werden kann (EL 5, RG D).

**Kommentar:** Verschiedene hämatologische Nebenwirkungen wie Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombopenie und aplastischer Anämie sind unter Infliximab selten beschrieben [1]. Manche von ihnen erforderten jedoch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder G-CSF oder führten zu schweren Infektionen, z. T. mit letalem Ausgang. Aufgrund der Komedikation, wie zum Beispiel der Gabe von Immunsuppressiva, kann der kausale Zusammenhang eventuell schwer zu belegen sein [277, 278]. Die Pathogenese der hämatologischen Veränderungen ist unklar. TNF- $\alpha$ -beeinflusst als Teil eines komplexen Netzwerks von Zytokinen die Hämatopoese. Möglicherweise kann es unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu einer Hemmung der Differenzierung der Stammzellen im Knochenmark kommen [279].

Zwischenzeitlich gibt es keine neuen hämatologischen Nebenwirkungssignale und man kann davon ausgehen, dass sie bei allen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern vorkommen können. In einem Review über publizierte Artikel zu den genannten Blutbildveränderungen wurden hämatologische Nebenwirkungen unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei allen Indikationen beschrieben [279]. So beträgt die Inzidenz der Neutropenie (Neutrophile  $< 1000/\text{mm}^3$ ) in klinischen Studien für CED und rheumatoide Arthritis unter Adalimumab 0,6 bis 0,9% und unter Infliximab 1,1 bis 5,7%. Vorübergehende Neutropenien sind in einer Häufigkeit bis zu 14,3% bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis unter TNF- $\alpha$ -Blockern beschrieben [280]. Signifikante Thrombopenien (Thrombozyten  $< 50\,000/\text{mm}^3$ ) sind demgegenüber sehr selten. Sie wurden unter Infliximab, Etanercept und Adalimumab beobachtet [279].

Regelmäßige Laborkontrollen sind daher zu empfehlen. Im Falle relevanter Zytopenien ohne erkennbare andere Ursache sollte die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie beendet werden. Dennoch ist die Diagnose einer medikamentös induzierten Neutropenie oft nicht einfach. Der zeitliche Zusammenhang und der Ausschluss anderer Ursachen sind Argumente für die Diagnose.

## 8.7 Risiko für Malignome und Lymphome

**Statements:** Das Risiko für ein kolorektales Karzinom und für hepatobiliäre Karzinome ist bei CED erhöht (EL 2, RG B).

Das Risiko für Karzinome und Lymphome wird durch eine anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie nicht erhöht (EL 2, RG B). Bei einer Therapie (-Kombination) mit Thiopurinen ist das relative Risiko für Lymphome erhöht (EL 2, RG B).

**Kommentar:** Das Risiko für Malignome bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung wird von vielen Faktoren beeinflusst. Zu diesen Faktoren sind patientenbezogene Faktoren wie genetisches Risiko, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Komorbiditäten sowie die Exposition gegenüber exogenen Faktoren (Rauchen, UV-Exposition, Kanzerogene) zu nennen. Die CED selbst ist ein Risikofaktor für gastrointestinale Malignome, die von der Krankheitsdauer, Krankheitslokalisation und der entzündlichen Aktivität moduliert wird. Das Risiko für kolorektales

Karzinom, Analkarzinom, Fistelkarzinom, Dünndarmkarzinom, Dünndarmlymphom und Cholangiozellulärem Karzinom ist bei CED erhöht [1, 281].

Im TREAT-Register stellen Alter, Erkrankungsdauer und Rauchen einen Risikofaktor für Malignome dar, während die immunsuppressive Therapie oder Therapie mit Infliximab keinen signifikanten Einfluss zeigte [282]. Eine dänische Kohortenstudie (1978 – 2010) fand eine Assoziation von CED mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale und extraintestinale Karzinome, wobei die gastrointestinales Karzinome einen rückläufigen Trend zeigten [283]. Eine Malignomanamnese erhöhte im CESAME-Register das Risiko für neue Malignome oder die Rekurrenz von Karzinomen, während die immunsuppressive Therapie keinen signifikanten Einfluss zeigte [284]. In einem systematischen Review scheint auch ein erhöhtes Risiko für Melanome bei CED unabhängig von einer Biologika-Therapie zu bestehen, wobei dieser Punkt nicht restlos geklärt ist (siehe Kapitel Dermatologie) [285].

Der Einfluss der Therapie mit Immunsuppressiva und anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern kann prinzipiell das Risiko für einzelne Malignome reduzieren, nicht beeinflussen oder erhöhen und wird von der Therapiedauer und eventuell vorliegender Kombinationstherapie beeinflusst [286, 287]. Das Risiko für die Entwicklung von Lymphomen durch eine aktive Therapie mit Thiopurinen, jedoch nicht für eine zurückliegende Thiopurinbehandlung, ist im CESAME-Register gut dokumentiert [138]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass dieses Risiko nach einem Behandlungsjahr signifikant ansteigt, bei Männern höher als bei Frauen ist und dass das relative Risiko für Patienten unter 30 Jahren am höchsten, jedoch das absolute Risiko über 50 Jahren am deutlichsten ist [288]. Im CESAME-Register konnte weiter ein 7-fach erhöhtes Risiko für myeloische Erkrankungen (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom) für Patienten mit einer zurückliegenden Thiopurinbehandlung gezeigt werden [289]. Eine anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie hatte sowohl in einer Analyse aus dem FDA Adverse Events Reporting System als auch in der Analyse des Kaiser-Permanent-IBD-Registers keinen Einfluss auf das Lymphomrisiko, während die Kombination mit Thiopurinen mit einem erhöhten Risiko einherging [290, 291]. Eine Auswertung administrativer Daten zeigte zwar für Thiopurine als auch für anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper eine geringe, aber signifikante Assoziation mit Lymphomen, wobei dies insbesondere für die Kombinationstherapie galt [292]. Es ist aber unklar, ob dies ein kausaler Zusammenhang ist oder lediglich die Krankheitsschwere, die den Einsatz dieser Substanzen bedingt, für diese Assoziation verantwortlich ist. Dem entgegen zeigte eine weitere multinationale europäische Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kein erhöhtes Lymphom-Risiko unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie [293]. Bzgl. EBV wird ein Screening vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie in den ECCO-Guidelines empfohlen, ist aber in erster Linie bei einer geplanten Kombinationstherapie mit Thiopurinen sinnvoll.

Das Risiko für ein hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTCL) war in 2 Reviews [294, 295] mit einer länger bestehenden (mehr als 2 Jahre) Kombinationstherapie aus Thiopurinen mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern oder Thiopurinen alleine assoziiert und betraf überwiegend Männer unter 35 Jahren. Das absolute Risiko für immunsupprimierte CED-Patienten, an einem HSTCL zu erkranken ist allerdings extrem niedrig.



Im TREAT-Register und in einer Metaanalyse von gepoolten randomisierten, kontrollierten Studien fand sich durch eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kein erhöhtes Risiko für Malignome [3, 222]. In einer dänischen Register-basierten Kohortenstudie fanden sich bis zu einem Follow-up von 3,7 Jahren unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie keine zusätzlichen Malignome [296]. Ein Malignomrisiko bei längerdauernder anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kann durch die aktuelle Datenlage nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Analyse von gepoolten Daten (CLASSIC I+II, CHARM, GAIN, EXTEND, ADHERE) fand bei Morbus Crohn in der Adalimumab-Monotherapie ein Malignomrisiko, welches der Allgemeinpopulation entspricht, die Kombinationstherapie mit einem Immunsuppressivum war mit einem erhöhten Risiko für nichtmelanotische Hautkarzinome und Malignome verbunden [297]. Das Risiko für Zervixkarzinome bei CED zeigte sich in einer rezenten dänischen Kohortenstudie erhöht [298]. Eine HPV-Impfung und eine regelmäßige gynäkologische Kontrolle inklusive PAP-Abstrich wird in den ECCO-Guidelines empfohlen [2]. Das Risiko für nichtmelanotischen Hautkrebs ist unter Thiopurinen erhöht [223], möglicherweise jenes für Melanome unter anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern [299]. Ein UV-Schutz und ein regelmäßiges dermatologisches Screening werden empfohlen (siehe Kapitel Dermatologie). Der Risikoeinfluss einer Kombinationstherapie von Immunsuppressiva mit anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern im Vergleich zu Immunsuppressiva alleine ist aufgrund von Confounding und kurzer Beobachtungsdauer schwierig zu beurteilen. Die meisten Autoren betrachten die Thiopurine als wesentlichen Treiber des Risikos für Malignome [281, 286, 287, 300].

## 8.8 Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei Malignomen in der Anamnese

**Statement:** Eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ist bei aktivem Malignom außerhalb kontrollierter Studien kontraindiziert (EL 5, RG D).

Bei Patienten mit vorangegangenem Malignom kann eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erwogen werden, wenn das Rezidivrisiko (abhängig von Tumortyp, Therapieansprechen und Beobachtungszeit) niedrig und der Patient tumorfrei ist (EL 3, RG C).

**Kommentar:** Zur Frage, ob und wann anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper bei einem Malignom in der Anamnese sicher eingesetzt werden können, existiert nur wenig Literatur. Im deutschen RABBIT-Register bei Patienten mit rheumatoider Arthritis war die Inzidenz eines Rezidivs eines im Median 5 Jahre zurückliegenden Tumors unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nicht signifikant höher als unter konventionellen DMARDs [301]. Auch im britischen BSRBR-Register war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs eines median > 10 Jahre zurückliegenden Tumors unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie mit 5 % gegenüber Rituximab mit 4 % und konventionellen DMARDs mit 12 % niedrig [302]. Insgesamt sind die Fallzahlen an Patienten mit dieser speziellen Situation in beiden Registern niedrig. Bei Patientinnen mit im Median 9 Jahren zurückliegendem Mamma-Karzinom war unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ebenfalls das Rezidivrisiko nicht erhöht [303]. Gleiches fand sich bei Patienten mit Anamnese eines Kopf-/Hals-Karzinoms [304].

In den genannten Studien ist die Möglichkeit eines Channeling Bias gegeben, dahingehend, dass jene Patienten, die eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie erhielten, bereits über einen langen Beobach-

► **Tab. 1** Rezidivrisiko von Malignomen (adaptiert nach Penn et al. [336]).

Rezidivrisiko	Organ / Tumortyp
niedrig (< 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inzidenten, asymptomatisches Nierenzell-CA</li> <li>▪ Lymphom</li> <li>▪ Hoden</li> <li>▪ Cervix uteri</li> <li>▪ Schilddrüse</li> </ul>
intermediär (11 – 25 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corpus uteri</li> <li>▪ Kolon</li> <li>▪ Prostata</li> <li>▪ Mamma</li> <li>▪ Wilms Tumor</li> </ul>
hoch (> 25 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blase</li> <li>▪ Sarkom</li> <li>▪ Melanom</li> <li>▪ non-melanoma skin cancer</li> <li>▪ Myelom</li> <li>▪ symptomatisches Nierenzell-CA</li> </ul>

tungszeitraum tumorfrei waren und somit günstig selektiert waren. Randomisierte kontrollierte Daten zur sicheren Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern nach Malignomen existieren nicht. Lediglich wurde deren Einsatz als Adjunkt zu onkologischen Therapien bei fortgeschrittenen Malignomen untersucht [305 – 307]. Die Ergebnisse sind inkonklusiv und lassen sich, auch aufgrund der untersuchten Endpunkte, nicht auf Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen extrapolieren. In Summe existiert zu wenig Evidenz, um die Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei einem Malignom in der Anamnese als generell sicher zu bezeichnen. Gleichzeitig findet sich in den genannten Studien aber auch kein Signal, dass diese Therapie generell riskant wäre, wenn der Patient über einen längeren Zeitraum tumorfrei war. Die Entscheidung ist daher individuell zu treffen, abhängig von der Dringlichkeit der Behandlung, möglicher Therapie-Alternativen, dem Malignom und seinem Rezidivrisiko selbst (► **Tab. 1**) und der Dauer der Tumorfreiheit. Wenn eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie in dieser Situation erfolgt, soll der Patient auch hinsichtlich des Malignoms monitiert werden. Vonseiten der ECCO wird empfohlen, abhängig vom Rezidivrisiko des Tumors eine immunsuppressive Therapie zumindest 2 Jahre hintanzuhalten, bei Tumoren mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko sollte das Intervall 5 Jahre betragen [308].

## 9. Fortpflanzung

### 9.1 Schwangerschaft

**Statement:** Wenngleich kein Hinweis auf ein erhöhtes Schwangerschafts- oder Missbildungsrisiko besteht, sollte eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie mit Ende des 2. Trimenons (ca. 22.–24. Schwangerschaftswoche) ausgesetzt werden, um eine kindliche Exposition zu vermeiden. Bei klinischer Notwendigkeit kann aber auch eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie während der gesamten Schwangerschaft erfolgen. Wenn das Fehlen von Wirkstoffspiegeln im kindlichen

Blut (Nabelschnurblut) nicht bewiesen werden kann, sind Lebendimpfungen innerhalb der ersten 6 Monate post partum bei Kindern zu vermeiden, die bis zum 2. Trimenon exponiert wurden und für 12 Monate zu vermeiden bei Kindern, die im 3. Trimenon exponiert wurden (EL 3b, RG B).

**Kommentar:** CED treten zumeist bei Menschen in reproduktionsfähigem Lebensalter auf [309]. Wesentliche Voraussetzungen für eine komplikationslose Schwangerschaft mit einem damit verbundenen ähnlichen Schwangerschaftsrisiko wie dem von Frauen ohne CED, sind eine Remission zum Zeitpunkt der Konzeption und die Beibehaltung der remissionserhaltenden Therapie. Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper gehören seit Jahren zur Standardtherapie von CED und finden vermehrt bereits frühzeitig im Erkrankungsverlauf Anwendung. Seit unserem letzten IFX Safety Konsens aus dem Jahre 2010 haben sich, trotz zwischenzeitlich zahlreicher anti-TNF- $\alpha$ -exponierter Kinder, keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie während der Schwangerschaft bei CED ergeben.

Infliximab als auch die anderen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (ADA, GLM, Certolizumab) werden von der FDA mit Kategorie B klassifiziert, was bedeutet, dass es bisher keinen Hinweis für ein erhöhtes Missbildungsrisiko beim Menschen unter diesen Therapien während der Schwangerschaft gibt. Zwischenzeitlich liegen knapp 500 evaluierte Schwangerschaften unter IFX-Therapie vor ohne Anzeichen für ein erhöhtes Missbildungsrisiko [310–312]. IFX ist ein IgG1-Antikörper, der aufgrund seiner Größe während des ersten Trimenons, dem Zeitpunkt der Organogenese, praktisch nicht die Plazenta passiert. Dies ändert sich ab Ende des zweiten Trimenons, wenn IgG1-Antikörper aktiv über die Plazenta transportiert werden und therapeutische IFX-Konzentrationen beim Fetus erreicht werden können [313]. Kinder, die nach Ende des zweiten Trimenons IFX-exponiert waren, wiesen bei der Geburt einen deutlich höheren IFX-Spiegel (160%) als im mütterlichen Serum auf und zeigten in weiterer Folge einen verzögerten Antikörper-Abbau mit detektierbarem IFX-Spiegel bis über 6 Monate post partum [314]. Bisher konnten aber keine IFX-assoziierten, kindlichen Immundefekte oder Entwicklungsstörungen nachgewiesen werden. Eine reguläre Entwicklung von T- und B-Zellen, normale Immunglobulin-Konzentrationen als auch ein adäquates Impfsprechen wurden beobachtet [315, 316]. Allerdings gibt es einen Fallbericht zu einer tödlich verlaufenen, disseminierten BCG-Infektion bei einem in utero IFX-exponierten Kind, das eine Tbc-Impfung erhalten hatte [317], sodass Lebendimpfungen innerhalb der ersten 6 Monate post partum bzw. bis zum fehlenden Nachweis von IFX-Spiegeln bei im 3. Trimenon exponierten Kindern nicht verabreicht werden sollten. Rezent wurde eine Neutropenie bei vier während der Schwangerschaft IFX-exponierten Kindern zum Zeitpunkt der Geburt aufgezeigt [318]. Weiterführende Langzeiterfahrungen über die Entwicklung des kindlichen Immunsystems nach IFX-Exposition während der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor. Aufgrund der vorliegenden Datenlage wird derzeit die Beendigung einer IFX-Therapie in der 24.–26. Schwangerschaftswoche in Abhängigkeit der klinischen Situation der Patientin empfohlen, um eine kindliche Exposition weitgehend zu vermeiden [319]. Rezente Daten von de Lima et al. unterstützen dieses Vorgehen: Ein Aussetzen der anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei CED Patientinnen in Remission bis zur 25. Schwangerschafts-

woche führte weder zu einem erhöhten Schubrisiko während der verbleibenden Schwangerschaft, noch kam es zu Infusionsreaktionen oder einem Wirkverlust nach IFX-Wiederbeginn post partum [320]. Die aktuellsten Empfehlungen gehen sogar noch einen Schritt weiter. Der Toronto-Konsens befürwortet die Fortführung einer remissionserhaltenden Therapie mit 5-ASA, Thiopurinen oder anti-TNF- $\alpha$ -Monotherapie während der Schwangerschaft bei CED-Patientinnen [321]. Eine rezente Studie an 80 schwangeren, anti-TNF- $\alpha$ -exponierten CED-Patientinnen fand nachweisbare anti-TNF- $\alpha$ -Spiegel bei den Kindern bis zu 12 Monaten. ADA benötigte im median 4 Monate und IFX 7,3 Monate, um aus der kindlichen Zirkulation eliminiert zu werden. Das Risiko für eine bakterielle oder virale Infektion war bei den einer anti-TNF- $\alpha$ - und Thiopurin-Kombinationstherapie exponierten Kindern um das 2,7-fache erhöht gegenüber denen, die nur einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ausgesetzt waren. Lebendimpfungen sollten daher innerhalb des ersten Lebensjahres vermieden werden [322].

Wenngleich die Datenlage zur Verträglichkeit und Sicherheit von Adalimumab (ADA) während der Schwangerschaft spärlicher ist als bei IFX, so gibt es auch hier keinen Hinweis für ein erhöhtes Schwangerschafts- oder Missbildungsrisiko. Derzeit läuft eine prospektive Studie (OTIS: Organization for Teratology Information Specialists) hinsichtlich Adalimumab bei Morbus-Crohn-Patientinnen, wobei eine Interimsanalyse von 167 Schwangeren kein erhöhtes Auftreten von Spontanaborten, Totgeburten, Frühgeburten oder kongenitalen Anomalien im Vergleich zu nicht exponierten schwangeren Morbus-Crohn-Patientinnen oder einer gesunden Kontrollgruppe zeigte [323]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer fortführenden Auswertung dieser Studie bei 74 Adalimumab-exponierten Schwangeren mit rheumatoider Arthritis [324]. Spiegelmessungen von Adalimumab aus dem Nabelschnurblut von exponierten Kindern ergaben wie bei IFX deutlich erhöhte ADA-Spiegel im Vergleich zu den mütterlichen Serumspiegeln (179%), sodass sich dieselben Empfehlungen hinsichtlich eines Absetzens der Behandlung zu Woche 24–26 ergeben [314, 319]. Wie bei IFX gibt es für ADA bisher keinen Hinweis auf eine negative Beeinflussung des kindlichen Immunsystems, wenngleich auch bei ADA langfristige Untersuchungen fehlen.

Golimumab (GLM) ist ein weiterer anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, der als Klasse-1-IgG-Antikörper von der FDA wie IFX und ADA als Medikament der Kategorie B in der Schwangerschaft bewertet wurde. Aufgrund der rezenten Markteinführung liegen bisher nur wenige Berichte über eine Behandlung von GLM während der Schwangerschaft vor. In einer Studie mit GLM bei trächtigen Makaken ergab sich aber kein Hinweis auf eine Veränderung der T- und B-Zell-Populationen im Blut oder auf eine beeinträchtigte Immunantwort bei den Nachkommen [325]. Bezüglich Stillen unter GLM gibt es keine Erfahrungsberichte.

Certolizumab-Pegol ist dzt. in Österreich für die Behandlung von CED nicht zugelassen. Als ein IgG4-bindendes pegyliertes Fab'-Fragments eines anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpers wird Certolizumab aufgrund des fehlenden Fc-Anteils im zweiten und dritten Trimenon nicht aktiv wie die anderen anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper über den nFcR, sondern nur durch passive Diffusion in geringen Mengen plazentar übertragen. Dies zeigt sich auch im Nabelschnurblut von Certolizumab-exponierten Kindern mit deutlich geringeren Spiegeln als bei der Mutter (im Median ca. 3,9% der mütterlichen

Serumkonzentration, d. h.  $< 2 \mu\text{g/ml}$ ) [314, 326]. Wenngleich bisher nur wenige evaluierte Schwangerschaften unter Certolizumab vorliegen, so lässt sich bisher keine Teratogenität erkennen.

Weiterführende, weitreichende Erkenntnisse über die Behandlung mit Immunmodulatoren und Biologika während der Schwangerschaft und deren Auswirkung auf das kindliche Immunsystem sind von der noch nicht abgeschlossenen PIANO-Studie, einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Untersuchung an über 1000 schwangeren CED-Patientinnen mit entsprechender Therapie zu erwarten. Bei der ersten Interimsanalyse wurden Schwangerschaft und Schwangerschaftsausgang bei CED-Patientinnen mit Thiopurin-Therapie ( $n = 265$ ), anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ( $n = 102$ ) und Kombinationstherapie ( $n = 59$ ) evaluiert und mit nicht exponierten Schwangeren ( $n = 337$ ) verglichen. Weder bei den mit Thiopurinen noch bei den anti-TNF- $\alpha$ -behandelten Patientinnen fand sich ein erhöhtes Abort- oder Missbildungsrisiko, auch keine erhöhte Frühgeburten- oder postnatale Komplikationsrate. Allerdings wurde bei Kindern, die einer Kombinationstherapie aus Thiopurinen und Biologika ausgesetzt waren, ein erhöhtes Infektrisiko (RR 1,5; 1,08 – 2,09) in den ersten 12 Lebensmonaten aufgezeigt [327]. In einer weiteren Zwischenanalyse aus dem Jahr 2014 konnte aber gezeigt werden, dass auch eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie im 3. Trimenon (214 IFX, 117 ADA, 89 Certolizumab-Patientinnen mit CED) nicht mit einer erhöhten Frühgeburtenrate oder einem erhöhten kindlichen Infektrisiko verbunden ist [328].

Zusammenfassend gibt es bisher keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko für Aborte, Missbildungen, neonatale Infektionen oder kindliche Entwicklungsstörungen unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie in der Schwangerschaft. Trotzdem sollte man in Anbetracht der prolongierten Antikörper-Zirkulation beim Neugeborenen von einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nach der 24. SSW Abstand nehmen, um eine kindliche Exposition zu vermeiden. Die Entscheidung hinsichtlich einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie während der Schwangerschaft muss individuell anhand der klinischen Situation der Patientin geprüft bzw. getroffen werden. Bei einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie über das Ende des zweiten Trimenons hinaus sollte das Kind bis 12 Monate post partum keine Lebendimpfungen erhalten. Dies betrifft die Rotavirusimpfung, die normalerweise 2, 4 und 6 Monate nach der Geburt verabreicht wird. Ebenso sollte in diesem Zeitraum von einer nasalen Grippeimpfung Abstand genommen werden, in Entwicklungsländern auch von einer oralen Polio- oder BCG-Impfung [329, 330]. Nach der Geburt soll die kontinuierliche Therapie mit den anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern nach klinischem Bedarf fortgesetzt werden.

## 9.2 Stillen

**Statement:** Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper können nur in minimaler Konzentration in der Muttermilch nachgewiesen werden, sodass Stillen möglich erscheint (EL4, RG C).

**Kommentar:** Aus physiologischer Sicht werden in erster Linie IgA-Antikörper mit der Muttermilch sezerniert, sodass von keiner wesentlichen Belastung mit IgG-Antikörpern auszugehen ist. Bezüglich Stillen unter IFX-Therapie gibt es lediglich Fallberichte über den fehlenden bzw. minimalen Nachweis von IFX in der Muttermilch (1/200 der mütterlichen Serumkonzentration), weshalb

von keiner relevanten Exposition des Neugeborenen ausgegangen werden kann [315, 331 – 333].

Außerdem werden oral aufgenommene anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper nicht resorbiert. Auch ADA konnte nur in minimaler Konzentration in der Muttermilch nachgewiesen werden (1/100 der mütterlichen Serumkonzentration), sodass Stillen unbedenklich erscheint [319, 334]. Rezent präsentierte Daten aus der PIANO-Studie zeigten bei Kindern, die von anti-TNF- $\alpha$ -behandelten Müttern gestillt wurden, eine vergleichbare Entwicklung, Wachstum und Auftreten von Infektionen wie bei nicht exponierten Kindern [335].

## Interessenkonflikt

Wolfgang Miehsler: Vortrags- bzw. Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Janssen und Takeda  
Clemens Dejaco: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Takeda, Astro-Pharma, Pfizer, Janssen  
Hans-Peter Gröchenig: Vortrags- und Beraterhonorare von Abbvie, MSD und Astro Pharma.  
Harry Fuchssteiner: Vortragshonorare von AbbVie und Takeda  
Christoph Högenauer: Vortrags- bzw. Beraterhonorare von MSD, Abbvie, Janssen, Takeda, Pfizer, Astro Pharma  
Lili Kazemi-Shirazi: Vortragshonorare von MSD, AbbVie, Ferring, MerckSero/Dr. Falk, Chiesi, Novartis, Roche, Phadia Austria/Thermo Fisher Scientific und CSL-Behring. Nicht finanzielle Unterstützung von Mylan, Abbott, MSD, Gilead, MerckSero/Dr Falk und Novartis.  
Harald Maier: Vortragshonorare von AbbVie  
Andreas Mayer: Vortrags- bzw. Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Pfizer, Astropharma, Takeda, Janssen  
Alexander Moschen: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Pfizer, Astropharma, Takeda, Janssen  
Walter Reinisch: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, Abbvie, Pfizer, Astropharma, Celltrion, Amgen, Sandoz und Boehringer Ingelheim  
Wolfgang Petritsch: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Astropharma, Janssen und Takeda  
Reingard Platzer: Vortragshonorare von MSD, AbbVie und Takeda  
Pius Steiner: Vortrags- bzw. Beraterhonorare von MSD, Abbie, Astropharma, Takeda und Janssen  
Herbert Tilg: Vortragshonorare von Abbvie, MSD und Takeda  
Harald Vogelsang: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Pfizer, Astropharma, Falk, Janssen, Takeda  
Heimo Wenzl: Vortrags- bzw. Beraterhonorare von MSD, Abbvie, Janssen, Takeda  
Gottfried Novacek: Vortrags- und Beraterhonorare von MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen

## Acknowledgement

### Aufgabenbereiche der Autoren:

Die einzelnen Kapitel wurden durch die folgenden Autoren primär vorbereitet. Die hier nicht aufgeführten Autoren fungierten als redigierende Autoren.

- 2.1. allgemeines Infektionsrisiko: Hans Peter Gröchenig
- 2.2. Pneumonie: Wolfgang Miehsler
- 2.3. Tuberkulose: Heimo Wenzl
- 2.4. Clostridium difficile: Wolfgang Miehsler, Christoph Högenauer
- 2.5. Nahrungsmittelhygiene: Wolfgang Petritsch
3. Pilzinfektionen, gran. Infektionen: Wolfgang Miehsler
- 4.1. Hepatitis C: Lili Kazemi-Shirazi
- 4.2. Hepatitis B: Lili Kazemi-Shirazi
- 4.3. HIV: Lili Kazemi-Shirazi
- 4.4. CMV: Andreas Mayer, Wolfgang Miehsler
- 4.5. HSV: Andreas Mayer
- 4.6. VZV: Andreas Mayer
- 4.7. EBV: Andreas Mayer, Wolfgang Miehsler
- 5.1. Totimpfungen: Pius Steiner
- 5.2. Lebendimpfung: Pius Steiner, Wolfgang Miehsler
- 5.3. Impfpfehlungen: Pius Steiner
- 6.1. perianale Fisteln und Abszesse: Wolfgang Miehsler
- 6.2. abdominale Fisteln: Wolfgang Miehsler
- 6.3. SSO: Reingard Platzer
7. Dermatologie: Harald Maier
- 8.1. Infusions-, Injektionsreaktionen: Alexander Moschen
- 8.2. Autoantikörper, drug induced Lupus: Alexander Moschen
- 8.3. Neurologische Nebenwirkungen: Gottfried Novacek
- 8.4. Herzinsuffizienz: Gottfried Novacek
- 8.5. Hepatotoxizität: Gottfried Novacek
- 8.6. Hämatologische Nebenwirkungen: Gottfried Novacek
- 8.7. Risiko für Malignome & Lymphome: Harry Fuchssteiner
- 8.8. Anti-TNF- $\alpha$ -bei Malignom-Anamnese: Harry Fuchssteiner
9. Fortpflanzung: Clemens Dejaco

## Literatur

- [1] Miehsler W, Novacek G, Wenzl H et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 221–256
- [2] Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443–468
- [3] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409–1422
- [4] Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB et al. Adalimumab: a long term safety in 23458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517–524
- [5] Bonovas S, Fiorino G, Allocca M et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1385–1397
- [6] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- [7] Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 681–688
- [8] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400
- [9] Jones J, Kaplan G, Peyrin-Biroulet L et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data. *Gastroenterology* 2013; 144 (Suppl. 1): S179
- [10] Lichtenstein G, Diamond R, Wagner C et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 210–226
- [11] Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon D et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253–264
- [12] Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501–508
- [13] Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–936
- [14] D'Haens G, Reinisch W, Satsangi J et al. Long-term safety of adalimumab in patients with Crohn's disease: final data from PYRAMID registry. *J Crohn Colitis* 2017; 11 (Suppl. 1): P353
- [15] Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 595–600
- [16] Curtis S, Yang N, Patkar E et al. Risk of Hospitalized Bacterial Infections Associated With Biologic Treatment Among US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2014; 66: 990–997
- [17] Lanternier F, Tubach F, Ravaud P et al. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013; 144: 990–998
- [18] Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al. 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
- [19] Keane J, Gershon S, Wise R et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104
- [20] Byun J, Lee C, Rhee S et al. Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor- $\alpha$ -inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 312–320
- [21] Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med* 2014; 46: 547–554
- [22] Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766–1772
- [23] Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189–194
- [24] Leeb B, Thalhammer F et al. Tuberkulose & Biologika – Consensus Statement. *Österreichische Ärztezeitung* 2011; (Supplementum): 1–12
- [25] Diel R, Hauer B, Loddenkemper R et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie* 2009; 63: 329–334
- [26] Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88–99
- [27] Shahidi N, Fu Y-TN, Qian H et al. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2034–2042



- [28] Wong SH, Ip M, Tang W et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2067–2072
- [29] Papay P, Eser A, Winkler S et al. Factors impacting the results of interferon- $\gamma$  release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 84–90
- [30] Yang J, Jo K, Hong S et al. Adequacy of initiating TNF antagonists within 3 weeks of starting latent tuberculosis infection treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Infect Dis* 2015; 14: 1–6
- [31] Ormerod L, Milburn H, Gillespie S et al. British Thoracic Soc Stand Care. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800–805
- [32] Theis V, Rhodes J. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19–30
- [33] Debeuckelaere C, De Munter P, Van Bleyenbergh P et al. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 550–557
- [34] Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 799–805
- [35] Trifan A, Stanciu C, Stoica O et al. Impact of Clostridium difficile infection on inflammatory bowel disease outcome: A review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11736–11742
- [36] Negron M, Rezaie A, Barkema H et al. Ulcerative Colitis Patients With Clostridium difficile are at Increased Risk of Death, Colectomy, and Postoperative Complications: A Population-Based Inception Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 691–704
- [37] Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 981–987
- [38] Horton HA, Dezfoli S, Berel D et al. Antibiotics for Treatment of Clostridium difficile Infection in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5054–5059
- [39] Rumman A, Bahreini Z, McGeer A et al. Recurrence of Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The RECIDIVISM Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1141–1146
- [40] Abreu C, Magro F, Vilas-Boas F et al. Listeria infection in patients on anti-TNF treatment: report of two cases and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 175–182
- [41] Kesteman T, Yombi J, Gigi J et al. Listeria infections associated with infliximab: case reports. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2173–2175
- [42] Kuehn B. Growing List of Infections Linked to TNF Blockers. *JAMA* 2011; 306: 1430
- [43] Dederichs F, Pinciu F, Gerhard H et al. Listerienmeningitis bei einem Patienten mit Morbus Crohn – eine seltene, aber klinisch-relevante Nebenwirkung der Therapie mit Infliximab. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 657–660
- [44] Slifman N, Gershon S, Lee J et al. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319–324
- [45] Glück T, Linde HJ, Scholmerich J et al. Anti-tumor necrosis factor therapy and Listeria monocytogenes infection: report of two cases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2255–2257
- [46] Peña-Sagredo J, Hernández M, Fernandez-Llanio N et al. Listeria monocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 854–859
- [47] Davies R, Dixon W, Watson K et al. Influence of anti-TNF patient warning regarding avoidance of high risk foods on rates of listeria and salmonella infections in the UK. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 461–462
- [48] Nordgaard-Lassen I, Dahlerup J, Belard E et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012; 59: C4480
- [49] Connell W, Andrews JM, Brown S et al. Practical guidelines for treating inflammatory bowel disease safely with anti-tumour necrosis factor therapy in Australia. *Intern Med J* 2010; 40: 139–149
- [50] Seddik M, Meliez H, Seguy D et al. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia following initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 436–743
- [51] Velayos F, Sandborn W. Pneumocystis carinii pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 657–660
- [52] Kaur N, Mahl T. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1481–1484
- [53] Estrada S, García-Campos F, Calderón R et al. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia following a second infusion of infliximab in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 315–316
- [54] Komano Y, Harigai M, Koike R et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 305–312
- [55] Kameda H, Tokuda H, Sakai F et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med* 2011; 50: 305–313
- [56] Stern A, Green H, Paul M et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005590
- [57] Bodro M, Paterson D. Has the time come for routine trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients taking biologic therapies? *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1621–1628
- [58] Tanaka M, Sakai R, Koike R et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A Pooled Analysis of 3 Agents. *J Rheumatol* 2015; 42: 1726–1728
- [59] Bourne E, Dimou J. Invasive central nervous system aspergillosis in a patient with Crohn's disease after treatment with infliximab and corticosteroids. *J Clin Neurosci* 2016; 30: 163–164
- [60] Kobak S, Yılmaz H, Güclü O et al. Severe candida laryngitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Eur J Rheumatol* 2014; 1: 167–169
- [61] Alonso-Serra M, Calvo M, Gonzalez-Lama Y. Nocardia and Aspergillus Coinfection in a Patient with Ulcerative Colitis during Golimumab Therapy. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1127–1128
- [62] Singh S, Rau N, Cohen L et al. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 1063–1064
- [63] Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099–1100
- [64] De Rosa F, Shaz D, Campagna A et al. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 477–482
- [65] Belda A, Hinojosa J, Serra B et al. Systemic candidiasis and infliximab therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 365–367
- [66] Bergstrom L, Yocum D, Ampel N et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1959–1966

- [67] Shrestha R, Stoller J, Honari G et al. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir Care* 2004; 49: 606–608
- [68] Vergidis P, Avery R, Wheat L et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- $\alpha$ -blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 409–417
- [69] Abreu C, Rocha-Pereira N, Sarmento A et al. *Nocardia* infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6491–6498
- [70] Papa A, Felice C, Marzo M et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ -agents. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 113–119
- [71] Katsanos K, Tsianos V, Zois C et al. Northwest Greece IBD Study Group. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C in Western Balkans: a referral centre study and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 450–465
- [72] Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 57–63
- [73] Chevaux J, Nani A, Oussalah A et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 916–924
- [74] Brunasso A, Puntoni M, Gulia A et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology* 2011; 50: 1700–1711
- [75] Abdelmalek M, Liu C, Valentine J. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1333–1334
- [76] Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 191–192
- [77] Holtmann M, Galle P, Neurath M. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 504–505
- [78] Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F et al. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 122: 593–594
- [79] Alderson J, Van Dinter TG Jr, Opatowsky M et al. Disseminated aspergillosis following infliximab therapy in an immunosuppressed patient with Crohn's disease and chronic hepatitis C: a case study and review of the literature. *Med Gen Med* 2005; 7: 7
- [80] Haennig A, Bonnet D, Thebault S et al. Infliximab-induced acute hepatitis during Crohn's disease therapy: absence of cross-toxicity with adalimumab. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: e7–e8
- [81] Lin M, Blonski W, Buchner A et al. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1149–1156
- [82] Loras C, Gisbert J, Saro M et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: Multicenter prospective observational study (REPENTINA 3). *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 1529–1538
- [83] Zein N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–322
- [84] Scherzer T, Staufer K, Novacek G et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 742–748
- [85] Allen A, Kim W, Larson J et al. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1655–1660
- [86] Hahn K, Kohli A, Sims Z et al. Durable Sustained Virologic Response After Oral Directly Acting Antiviral Therapy Despite Immunosuppressive Treatment. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv091
- [87] Esteve M, Saro C, Gonzales-Huix F et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363–1365
- [88] Millonig G, Kern M, Ludwiczek O et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 974–976
- [89] Esteve M, Loras C, Gonzales-Huix F et al. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1450–1451
- [90] Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1453–1454
- [91] Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 508–509
- [92] Gisbert J, Villagrasa J, Rodríguez-Nogueiras A et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1460–1466
- [93] Gisbert J, Menchén L, García-Sánchez V et al. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1379–1385
- [94] Gisbert J, Villagrasa J, Rodríguez-Nogueiras A et al. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 554–558
- [95] EASL. clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185
- [96] Aboulafia D, Bundow D, Wilske K et al. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1093–1098
- [97] Duh E, Maury W, Folks T et al. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5974–5978
- [98] Valdez H, Lederman M. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev* 1997–1998: 187–228
- [99] Ho T, Cohen B, Colombel J et al. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1171–1186
- [100] Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 100–103
- [101] Beltrán B, Nos P, Bastida G et al. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1670–1671
- [102] Habib S, Hasan M, Salam I. Infliximab therapy for HIV positive Crohn's disease: A case report. *J Crohn Colitis* 2009; 3: 302–304
- [103] Cepeda E, Williams F, Ishimori M et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 710–712
- [104] Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 507–511
- [105] Filippi J, Roger P, Schneider S et al. Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1783–1784
- [106] Wallis R, Kyambadde P, Johnson J et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004; 18: 257–264

- [107] Matsuoka K, Iwao Y, Mori T et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331–337
- [108] Papadakis K, Tung J, Binder S et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137–2142
- [109] Roblin X, Pillet S, Oussalah A et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2001–2008
- [110] McCurdy J, Enders F, Jones A et al. Detection of Cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: where to biopsy and how many biopsies? *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2833–2838
- [111] Delvincourt M, Lopez A, Pillet S et al. The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 712–720
- [112] McCurdy J, Jones A, Enders F et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 131–137
- [113] Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 301–309
- [114] Schepers K, Hernandez A, Andrei G et al. Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ -monoclonal antibodies. *J Clin Virol* 2014; 59: 67–70
- [115] Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A et al. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2512–2520
- [116] Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 616–623
- [117] Shale M, Seow C, Coffin C et al. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 20–34
- [118] Jansen L, Vos X, Löwenberg M. Herpes simplex induced necrotizing tonsillitis in an immunocompromised patient with ulcerative colitis. *World J Clin Cases* 2016; 4: 60–62
- [119] Haag L, Hofmann J, Kredel L et al. Herpes simplex virus sepsis in a young woman with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 1169–1173
- [120] Colombel JF, Loftus E, Tremaine W et al. The safety profile of Infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31
- [121] Tougeron D, Mauillon J, Tranvouez J. Severe varicella infection during treatment with infliximab for Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1410–1413
- [122] Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H et al. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004; 31: 2517–2518
- [123] Leung V, Nguyen M, Bush T. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503–2504
- [124] Lawrance I, Radford-Smith G, Bampton P et al. Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: an Australian and New Zealand experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1732–1738
- [125] Elwir S, Shaffer C, Arvan S et al. Disseminated varicella zoster virus infection with encephalitis in a UC patient receiving Infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 54–56
- [126] Ricart E, Panaccione R, Loftus E et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722–729
- [127] Shale M. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull* 2009; 92: 61–77
- [128] Di Costanzo L, Ayala F, Megna M et al. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- $\alpha$ -era: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep* 2013; 7: 1–4
- [129] Bakker N, van Imhoff G, Verschuuren E et al. Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 207–218
- [130] Wong N, Herbst H, Herrmann K et al. Epstein-Barr virus infection in colorectal neoplasms associated with inflammatory bowel disease: detection of the virus in lymphomas but not in adenocarcinomas. *J Pathol* 2003; 201: 312–318
- [131] Schwartz L, Kim M, Coleman M et al. Case report: lymphoma arising in an ileal pouch anal anastomosis after immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1030–1034
- [132] Losco A, Gianelli U, Cassani B et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 425–429
- [133] Bai M, Katsano K, Economou M et al. Rectal Epstein-Barr virus-positive Hodgkin's lymphoma in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 866–869
- [134] Cezard J, Nouaili N, Talbot C et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factor (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 302–303
- [135] Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J et al. A Epstein-Barr virus viral load in Crohn's disease: effect of immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 85–90
- [136] Lavagna A, Bergallo M, Daperno M et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 896–902
- [137] Magro F, Santos-Antunes J, Albuquerque A et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease – correlation with different therapeutic regimens. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1710–1716
- [138] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier A et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–1625
- [139] Vos A, Bakkal N, Minnee R et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1837–1845
- [140] Linton M, Kroeker K, Fedorak D et al. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1248–1254
- [141] Funch D, Walker A, Schneider G et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. 2005 Dec 5 (12): 2894–2900
- [142] Nissen L, Nagtegaal I, de Jong D et al. Epstein-Barr Virus in Inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohn Colitis* 2015; 9: 398–403
- [143] Khan N, Abbas A, Lichtenstein G et al. Risk of Lymphoma in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Thiopurines: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2013; 145: 1007–1015
- [144] Dayharsh G, Loftus E, Sandborn W et al. Inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002; 122: 72–77
- [145] Daffra P, Aldecoa I, Ordas I et al. P086 The presence of the Epstein-Barr virus is associated to a higher colectomy requirement in patients with Ulcerative Colitis. *J Crohn Colitis* 2015; 9 (Suppl. 1): S121
- [146] Ryan J, Shen YJ, Morgan D et al. Epstein-Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1887–1898

- [147] Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 283–288
- [148] Kapetanovic M, Saxne T, Nilsson JA et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007; 46: 608–611
- [149] Fomin I, Caspi D, Levy V et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF (blockers). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 191–194
- [150] Kaine J, Kivitz A, Birbara C et al. Immune response following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34: 272–279
- [151] Gelinck L, van der Bijl A, Beyer W et al. The effect of anti-tumor necrosis factor (treatment on the antibody response to influenza vaccination). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 713–716
- [152] Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1042–1047
- [153] Lee C, Kim H, Ye B et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Crohn Colitis* 2014; 8: 384–391
- [154] Visvanathan S, Keenan G, Baker D et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34: 952–957
- [155] Kapetanovic M, Saxne T, Sjöholm A et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 106–111
- [156] Andrisani G, Frasca D, Romero M et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF- $\alpha$ -agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 301–307
- [157] Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223–233
- [158] deBruyn J, Fonseca K, Ghosh S et al. Immunogenicity of Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Maintenance Infliximab Therapy: A Randomized Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 638–647
- [159] Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S et al. Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1591–1595
- [160] Chaparro M, Gordillo J, Domnech E et al. Durability of the anti-HBs titers after vaccination against Hepatitis B virus (HBV) in patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis* 2015; 9 (Suppl. 1): 272(P386)
- [161] Huzly D, Neifer S, Reinke P et al. Routine immunization in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 839–845
- [162] Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromized host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 1–26
- [163] Borte S, Liebert U, Borte M et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology* 2009; 48: 144–148
- [164] Kano H, Mazuta K, Sakakihara Y et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post- liver transplant children. *Transplantation* 2002; 74: 543–550
- [165] Rand E, McCarthy C, Whittington P. Measles vaccination after orthoptic liver transplantation. *J Pediatrics* 1993; 123: 87–89
- [166] Machado C, de Souza V, Sumita L et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 787–791
- [167] Kawano Y, Suzuki M, Kawada J et al. Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients. *Vaccine* 2015; 33: 1440–1445
- [168] Azevedo L, Lasmar E, Contieri F et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 237–241
- [169] Scheinberg M, Guedes-Barbosa L, Mangueira C et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 896–898
- [170] Zamora I, Simon J, Da Silva M et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 190–192
- [171] van de Wetering D, Vossen T, Jansen H et al. Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. *J Clin Virol* 2016; 75: 47–52
- [172] Costa E, Buxton J, Brown J et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016. doi:10.1136/bcr-2015–212688
- [173] Österreichischer Impfplan 2015, Österr Ärzte Z 2015, 4a: 1–32
- [174] Clifford G, Gallus S, Herrero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991–998
- [175] Petry K, Köchel H, Bode U et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 30–34
- [176] Simonsen L, Taylor R, Viboud C et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Inf Dis* 2007; 7: 658–666
- [177] Fiore A, Shay D, Haber P et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recom Rep* 2007; 56: 1–54
- [178] Targonski P, Poland G. Pneumococcal vaccination in adults: recommendations, trends, and prospects. *Cleve J Med* 2007; 74: 401–406
- [179] Present D, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405
- [180] Sands B, Anderson F, Bernstein C et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885
- [181] Sands B, Blank M, Diamond R et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127–1136
- [182] Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as adjunct under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 98–103
- [183] Spradlin N, Wise P, Herline A et al. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2527–2535
- [184] Wiese D, Beaulieu D, Slaughter J et al. Use of Endoscopic Ultrasound to Guide Adalimumab Treatment in Perianal Crohn's Disease Results in Faster Fistula Healing. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1594–1599



- [185] Ng S, Plamondon S, Gupta A et al. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2973–2986
- [186] Yang B, Chen Y, Gu Y et al. Long-term outcome of infliximab combined with surgery for perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8): 2475–2482
- [187] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn-Crohn's disease: Special situations. *J Crohn Colitis* 2010; 4: 63–101
- [188] Hukkinen M, Pakarinen M, Piekkala M et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 756–762
- [189] Haenning A, Staumont G, Lepage B et al. The results of seton drainage combined with anti-TNF $\alpha$ -therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17: 311–319
- [190] De Groof E, Sahami S, Lucas C et al. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis* 2016; 18: 667–675
- [191] Lobaton T, Guardiola J, Rodriguez-Moranta F et al. Comparison of the long-term outcome of two therapeutic strategies for the management of abdominal abscess complicating Crohn's disease: percutaneous drainage or immediate surgical treatment. *Colorectal Dis* 2013; 15: 1267–1272
- [192] Parsi M, Lashner B, Achkar J et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 445–459
- [193] Colombel JF, Schwartz D, Sandborn W et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940–948
- [194] Amiot A, Setakhr V, Seksik P et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1443–1449
- [195] Nguyen D, Sandborn W, Loftus E Jr et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 400–404
- [196] Spinelli A, Correale C, Szabo H et al. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 242–248
- [197] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–1794
- [198] Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Colombel J et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289–297
- [199] Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 556–585
- [200] Fornasa F, Benassuti C, Benazzoti L. Role of Magnetic Resonance Enterography in Differentiating between Fibrotic and Active Inflammatory Small Bowel Stenosis in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Imaging Sci* 2011; 1: 35. doi:10.4103/2156-7514.82339
- [201] Holtmann M, Wanitschke R, Helisch A et al. Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenoses in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 11–17
- [202] D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029–1034
- [203] Toy LS, Scherl EJ, Kornbluth A et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: a series of newly described complication. *Gastroenterology* 2000; 118: A569
- [204] Vasilopoulos S, Kugathasan S, Saeian K et al. Intestinal strictures complicating initially successful infliximab treatment for luminal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2503
- [205] Sou S, Matsui T, Yao T et al. Clinical and endoscopic healing after infliximab treatment in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 2006; 18: 29–33
- [206] Lichtenstein G, Olson A, Bao W et al. Infliximab treatment does not result in an increased risk of intestinal strictures or obstruction in Crohn's disease patients: ACCENT I study results. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 254–255
- [207] Lichtenstein GR, Olson A, Travers A et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1030–1038
- [208] Condino G, Calabrese E, Zorzi F et al. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 258–262
- [209] Zorzi F, Zuzzi S, Onali S et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1397–1407
- [210] Matsumoto T, Iida M, Motoyo S et al. Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: a Japanese multicenter survey. *Dis Col Rectum* 2008; 51: 916–923
- [211] Ono Y, Hirai F, Matsui T et al. Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 2012; 24: 432–438
- [212] Brochard C, Siproudhis I, Wallenhorst T et al. Anorectal stricture in 102 patients with Crohn's disease: natural history in the era of biologics. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 796–803
- [213] Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA et al. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 265–268
- [214] Schoepfer AM, Safroneeva E, Vavricka SR et al. Treatment of fibrostenotic and fistulizing Crohn's disease. *Digestion* 2012; 86 (Suppl. 1): 23–27
- [215] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH et al. Crohn's disease complicated by strictures. *Gut* 2013; 62: 1072–1084
- [216] Freling E, Baumann C, Cuny J et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1186–1196
- [217] Flendrie M, Wissers WH, Creemers MC et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 666–676
- [218] Lee H, Song I, Friedrich M et al. Cutaneous side effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486–491
- [219] Hutfless S, Fireman B, Kane S et al. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 598–605
- [220] Mocci G, Marzo M, Papa A et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 769–779
- [221] Moseandrew M, Mahadevan U, Kane S. General health maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1399–1408
- [222] Williams C, Peyrin-Biroulet L, Ford A. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 447–458
- [223] Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 1621–1628

- [224] Mercer L, Askling J, Raaschou P et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 386–391
- [225] Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C et al. ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016; 352: i262. doi:10.1136/bmj.i262
- [226] Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M et al. ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013; 346: f1939. doi:10.1136/bmj.f1939
- [227] Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB et al. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e179–e185
- [228] Andisani G, Marzo M, Celleno L et al. Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both diseases to ustekinumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2831–2836
- [229] Stoffel E, Maier H, Riedl E et al. Analysis of anti-TNF-induced skin lesions reveals strong Th1 activation with some distinct immunological characteristics. *Br J Dermatol* 2017. doi:10.1111/bjd.16126
- [230] Marzano AV, Tavecchio S, Berti E et al. Paradoxical autoinflammatory skin reaction to tumor necrosis factor alpha blockers manifesting as amicrobial pustulosis of the folds in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine* 2015; 94: e1818. doi:10.1097/MD.0000000000001818
- [231] Lee HY, Pelivani N, Beltraminelli H et al. Amicrobial pustulosis-like rash in a patient with Crohn's disease under anti-TNF-alpha blocker. *Dermatology* 2011; 222: 304–310
- [232] Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 806–815
- [233] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANE-TRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613–1620
- [234] Duron C, Goutte M, Pereira B et al. Factors influencing acute infusion reactions in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab in the era of scheduled maintenance therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 705–711
- [235] Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315–1324
- [236] Vultaggio A, Maticci A, Nencini F et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: 657–661
- [237] Maticci A, Pratesi S, Petroni G et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 659–664
- [238] O'Meara S, Nanda K, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1–6
- [239] Hanauer SB, Wagner C, Bala M et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542–553
- [240] Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K et al. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 51–58
- [241] Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [242] Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 250–256
- [243] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 101–112
- [244] Panaccione R, Colombel JF, Sandborn W et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236–1247
- [245] Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1407–1416
- [246] Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 213–221
- [247] Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2016. doi:10.1007/s40261-016-0459-y
- [248] Takase K, Horton S, Ganesha A et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1695–1699
- [249] Wetter D, Davis M. Lupus-like syndrome attributable to anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -therapy in 14 patients during an 8-Year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 979–984
- [250] Williams V, Cohen P. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011; 50: 619–625
- [251] Rang E, Brooke B, Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis. *Lancet* 1982; 2: 555
- [252] Kimura K, Hunter SF, Thollander MS et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 902–906
- [253] Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827–836
- [254] Cohen R, Robinson Jr D, Paramore C et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 738–743
- [255] Andersen NN, Caspersen S, Jess T et al. Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF $\alpha$ -treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohn Colitis* 2008; 2: 304–309
- [256] Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531–1534
- [257] Desai S, Furst D. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757–790
- [258] Thomas C, Einshenker B, Sandborn W. Demyelinating during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 28–31
- [259] Lees C, Ali A, Thompson A et al. The safety-profile of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286–297

- [260] Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE et al. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 729–735
- [261] Mohan N, Edwards ET, Cupps T et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862–2869
- [262] Fernández-Espartero MC, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A et al. and BIOBA-DASER Study Group. Demyelinating 2011; 40: 330–337
- [263] Deepak P, Stobaugh D, Sherid M et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 388–396
- [264] Kay J, Fleischmann R, Keystone E et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 538–546
- [265] Kristensen S, Ahlehoff O, Lindhardsen J et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 717–722
- [266] Dregan A, Charlton J, Chowienzyk P et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130: 837–844
- [267] Andersen NN, Jess T. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 359–365
- [268] Chung E, 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 Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133–3139
- [269] Singh J, Furst D, Bharat A et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625–639
- [270] Kwon H, Cote T, Cuffe M et al. Case reports of heart failure after therapy with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Int Med* 2003; 138: 807–811
- [271] Lazzarini PE, Acampa M, Hammoud M et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1958–1965
- [272] Mendes F, Levy C, Enders F et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 344–350
- [273] Pagnini C, Arseneau K, Cominelli F. Safety considerations when using anti-TNF $\alpha$  therapy to treat Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 31–44
- [274] Hagel S, Bruns T, Theis B et al. Subacute liver failure induced by adalimumab. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 38–40
- [275] Adar T, Mizrahi M, Pappo O et al. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e20–e22
- [276] Kim E, Bressler B, Schaeffer DF et al. Severe cholestasis due to adalimumab in a Crohn's disease patient. *World J Hepatol* 2013; 5: 592–595
- [277] Salar A, Bessa X, Muñoz E et al. Infliximab and adalimumab-induced thrombocytopenia in a woman with colonic Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1169–1170
- [278] Favalli EG, Varenna M, Sinigaglia L. Drug-induced agranulocytosis during treatment with infliximab in enteropathic spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 247–250
- [279] Bessissow T, Renard M, Hoffman I et al. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 312–323
- [280] Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D et al. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1678–1679
- [281] Beaugerie L, Itzkowitz S. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1441–1452
- [282] Lichtenstein G, Feagan B, Cohen R et al. Drug therapies and the risk of malignancy in crohn's disease: results from the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 212–223
- [283] Kappelman M, Farkas D, Long M et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 265–273
- [284] Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut* 2014; 63: 1416–1423
- [285] Singh S, Nagpal S, Murad M et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 210–218
- [286] Bernheim O, Colombel JF, Ullman T et al. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut* 2013; 62: 1523–1528
- [287] Dulai P, Siegel C, Colombel JF et al. Systematic review: monotherapy with antitumor necrosis factor agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut* 2014; 63: 1843–1853
- [288] Kotlyar D, Lewis J, Beaugerie L et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 847–858
- [289] Lopez A, Mounier M, Bouvier A et al. CESAME Study Group. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1324–1329
- [290] Deepak P, Sifuentes H, Sherid M et al. T-cell Non-Hodgkin's Lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 99–105
- [291] Herrinton L, Liu L, Weng X et al. Role of thiopurine and anti-TNF Therapy in Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146–2153
- [292] Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679–1686
- [293] Mercer L, Regierer A, Mariette X et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 2025–2030
- [294] Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 511–522
- [295] Kotlyar D, Osterman M, Diamond R et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36–41
- [296] Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014; 311: 2406–2413
- [297] Osterman M, Sandborn W, Colombel JF et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 941–949

- [298] Rungoe C, Simonsen J, Riis L et al. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 693–700
- [299] Long M, Martin C, Pipkin C et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390–399
- [300] Siegel C, Marden S, Persing S et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874–881
- [301] Strangfeld A, Hieber F, Rau R et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R5
- [302] Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2016; 55: 2033–2039
- [303] Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2137–2143
- [304] Phillips C, Zeringue A, McDonald J et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* 2015; 10: e0143286
- [305] Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H et al. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* 2008; 6: 18–25
- [306] Jatoi A, Ritter HL, Dueck A et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010; 68: 234–239
- [307] Monk J, Phillips G, Waite R et al. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1852–1859
- [308] Annesse V, Beaugerie L, Egan L et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 10: 945–965
- [309] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54
- [310] Hassid B, Mahadevan U. The use of biologic therapy in pregnancy: a gastroenterologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 347–353
- [311] Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillion A et al. Anti-TNF(therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1862–1869
- [312] Deepak P, Stobaugh D. Maternal and foetal adverse events with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1035–1043
- [313] Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1053–1058
- [314] Mahadevan U, Wolf D, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 2013; 11: 286–292
- [315] Vasiliauskas E, Church J, Silverman N et al. Case report: Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–1258
- [316] Bortolik M, Duricova D, Machkova N et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495–501
- [317] Cheent K, Nolan J, Shariq S et al. Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 603–605
- [318] Guiddir T, Fremont M, Triki T et al. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2014; 134: e1189–e1193
- [319] van der Woude CJ, Ardiszone S, Bengtson MB et al. The second European evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107–124
- [320] de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016; 65: 1261–1268
- [321] Nguyen G, Seow C, Maxwell C et al. The Toronto Consensus statements for the management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734–757
- [322] Julsgaard M, Christensen L, Gibson P et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016; 151: 110–119
- [323] Johnson D, Jones K, Chambers C et al. Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Adalimumab: the OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl. 1): A27
- [324] Chambers C, Johnson D, Luo Y et al. Pregnancy outcome in women treated with adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. An update on the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Gastroenterology* 2015; 148 (Suppl. 1): S–405
- [325] Martin P, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 138–149
- [326] Arsenescu R, Arsenescu V, deVillers W. TNF-a and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 559–562
- [327] Mahadevan U, Martin C, Sandler R et al. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142 (Suppl. 1): S149
- [328] Mahadevan U, Martin C, Dubinsky M et al. Exposure to anti-TNF  $\alpha$ -therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO registry. *Gastroenterology* 2014; 146 (Suppl. 1): S170
- [329] Sands B, Cuffari C, Katz J et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677–692
- [330] Melmed G. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1410–1416
- [331] Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2011; 5: 555–558
- [332] Fritzsche J, Pilch A, Mury D et al. Infliximab and Adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 718–719
- [333] Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J et al. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2014; 8: 175–176
- [334] Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 475–476
- [335] Matro R, Martin C, Wolf D et al. Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gastroenterology* 2015; 148: S141
- [336] Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747