

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환에서 이상적인 예방접종 방침

이창균

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실

Ideal Vaccination Strategy in Inflammatory Bowel Disease

Chang Kyun Lee

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD) is a long-standing disease that often requires long-term use of immunosuppressive agents including immunomodulators (such as azathioprine, 6-mercaptopurine and methotrexate) and tumor necrosis factor- α inhibitors (such as infliximab and adalimumab). Introduction of immunosuppressive therapies, however, involves the risk of host susceptibility to opportunistic infections in this patient population. Therefore, adequate immunization for vaccine-preventable infectious diseases is currently recommended for all patients with IBD and is emerging as an important target for quality improvements in IBD care. However, ongoing issues regarding underuse of immunization, safety and efficacy of vaccines in patients with IBD remain. For quality improvements in IBD care, all physicians should follow the recent immunization guidelines proposed by professional IBD societies. Additionally, there are ongoing needs for intensive educational programs regarding a role of immunization in long-term care of IBD and up-to-date immunization guidelines. Immunization status should be checked at the time of diagnosis of IBD and timely vaccination before initiation of immunosuppressive therapies can be a practical solution for maximizing the efficacy of vaccination at this point. Inactivated vaccines can be used safely irrespective of immunization status of patients, while attenuated vaccines are contraindicated in patients on immunosuppressive therapies. This article reviews an ideal strategy for vaccinating patients with IBD based on the currently recommended immunization guidelines. (Korean J Gastroenterol 2015;65:159-164)

Key Words: Vaccination; Inflammatory bowel diseases; Immunosuppressive agents; Tumor necrosis factor- α inhibitor

서 론

염증성 장질환은 만성적인 질병경과를 갖는 대표적인 난치성 질환으로 질병 치료에서 다양한 면역억제약물들이 빈번히 사용된다.^{1,2} 특히 질병 초기에 면역억제치료를 시작하면 환자의 예후를 개선시킬 수 있다는 연구결과들이 발표되면서 azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate와 같은 고전적 면역조절제(immunomodulators)나 항-TNF 제제(anti-tumor necrosis factor agent)를 단독 혹은 병합하여 초기에 투여하고 장기간 유지하는 치료전략이 광범위하게 이용되고 있다.³⁻⁶

그러나 질병 치료를 위해 면역억제약물의 사용이 증가하면 기회감염(opportunistic infection) 위험이 동반하여 증가하게 되는데, 이미 많은 연구들을 통해 염증성 장질환 환자의 면역억제치료가 종종 기회감염을 일으키는 위험요인이며 특히 여러 가지 면역억제약물을 병합 투여할 때 중증 감염의 위험도가 급격히 증가한다는 사실이 입증되었다.⁷⁻⁹ 더욱이 염증성 장질환은 질병 자체에 의한 면역 결핍, 장관의 염증이나 수술에 의한 장관 방어 체계의 손상, 영양결핍 및 잦은 내시경 검사 등으로 기회감염의 위험이 높은 질환으로 알려져 있다.¹ 이에 따라 염증성 장질환 환자의 기회감염 예방을 위해 적

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이창균, 130-701, 서울시 동대문구 경희대로 23, 경희대학교병원 내과

Correspondence to: Chang Kyun Lee, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea.
Tel: +82-2-958-8258, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: cklee92@paran.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

절한 선별검사와 예방접종이 권장되고 중요한 질 지표(quality indicators)로 제시되고 있지만,^{1,10-14} 실제 진료에서 예방접종률은 매우 낮은 것으로 보고되는데 이는 예방접종의 중요성 및 백신의 효과와 안전성에 대해 의사의 지식이 부족한 것이 일차적인 원인으로 지적되고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 실제 국내 염증성 장질환 환자들을 대상으로 시행된 설문조사연구에서는 계절성 독감 백신의 접종률이 37-44.2%, 폐렴구균 백신의 접종률은 4.2-6%에 불과하다.^{18,19} 한편, 국내 3차 의료기관에 근무 중인 소화기내과 의사를 대상으로 시행된 설문조사에서는 약 60%의 응답자가 염증성 장질환 환자의 과거 예방접종을 확인하지 않고 있으며, 약 50%의 응답자는 생 백신(live vaccines)이 면역억제치료를 받는 환자에서 금기임을 모른다고 응답하였다.²⁰ 이러한 연구결과들은 예방접종의 중요성과 실질적인 예방접종 방침에 대한 교육이 염증성 장질환 진료의 질 향상을 위한 필수적이며 시급한 과제임을 시사한다. 이번 원고에서는 최근 연구결과와 진료권고안을 바탕으로 염증성 장질환 환자에서 이상적인 예방접종 방침에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 면역상태의 평가

염증성 장질환 환자에서는 진단 즉시 나이, 위험인자, 과거 예방접종 및 감염질환에 대한 병력을 확인하고 혈청학적 검사를 통하여 항체 보유 여부를 확인한 다음 면역력이 없는 경우 즉시 예방접종을 시작하여야 한다. 면역억제치료 중에는 예방접종의 효과가 감소할 수 있고 약독화 백신(attenuated vaccines)이 금기이기 때문에 염증성 장질환의 진단 직후 환자의 면역상태를 평가하여 면역억제치료를 시행하기 전 적절한 예방접종을 시행하는 것이 가장 이상적이기 때문이다.^{1,10,11,21} 치료 경과 중 면역억제치료가 필요한 경우에는 환자의 면역상태를 재평가하여 면역억제 치료 전 미리 예방접종을 시행하도록

한다.^{1,10,11,21}

염증성 장질환 환자에서 면역억제상태(immunocompromising conditions)의 정도는 투여받고 있는 약물의 강도와 투여기간, 종류에 따라 다르지만 면역억제의 정도를 정량화할 수 있는 임상적 특징이나 검사방법이 없기 때문에 일반적으로 다음의 기준에 따라 면역억제상태로 정의한다.^{10,11} 첫째, prednisolone 하루 20 mg에 상응하는 스테로이드제를 2주 이상 투여받는 중이거나 3개월 이내 중단한 경우, 둘째, 유효 용량의 면역조절제(azathioprine, 6-mercaptopurine)를 투여받는 중이거나 3개월 이내 중단한 경우, 셋째, methotrexate 혹은 calcineurin 억제제(cyclosporines, tacrolimus)를 투여받는 중이거나 3개월 이내 중단한 경우, 넷째, 항-TNF 제제(infliximab, adalimumab 및 기타)를 투여받는 중이거나 3개월 이내 중단한 경우, 다섯째, 기타 면역결핍상태인 단백열량영양실조증 및 비장기능저하증이나 HIV 감염 등이다. 일반적으로 불활성화 백신(inactivated vaccines)은 환자의 면역상태와 상관없이 안전하게 투여할 수 있지만 예방접종효과를 극대화하기 위해서는 면역억제치료 최소 2주 전에 투여를 완료하는 것이 좋고, 약독화 백신인 경우 면역억제치료 기간에는 금기가 되므로 면역억제치료를 시작하기 최소 4주 전에 완료하고 면역억제치료 종료 후 3개월까지 투여해서는 안 된다(Fig. 1).^{1,10,11}

2. 실제 예방접종 전략

계절성 독감(seasonal flu, influenza) 및 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)에 대한 예방접종은 미국 소화기학회나 Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA)와 같은 전문단체에서 제시하는 염증성 장질환 진료의 핵심 질 지표이기 때문에 두 가지 백신에 대한 정확한 안전성 정보와 투여지침을 숙지하여야 한다.^{12,14}

계절성 독감은 환자의 면역상태와 상관없이 모든 염증성 장질환 환자에게 권고되는 필수 예방접종이다. 염증성 장질환

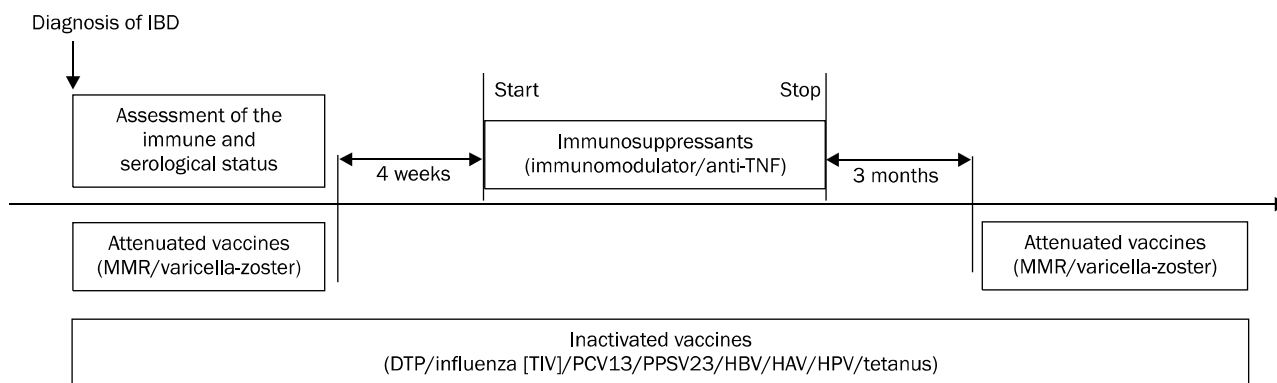


Fig. 1. Vaccination strategy in patients with inflammatory bowel disease.

IBD, inflammatory bowel disease; TNF, tumor necrosis factor; MMR, measles, mumps, rubella; DTP, diphtheria, tetanus, pertussis; TIV, trivalent influenza vaccine; PCV13, pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; HPV, human papillomavirus.

환자에서 계절성 독감 백신은 면역억제치료 여부와 상관없이 부작용 및 질병 활성도에 미치는 영향이 경미하여 매년 투여하는 것이 권장된다(annual inactivated trivalent influenza).^{1,10-14} 면역억제상태인 염증성 장질환 환자를 돌보거나 함께 거주하는 사람도 계절성 독감백신을 매년 접종받아야 한다.^{1,10,11} 2010년 이후 생산되는 계절형 독감 백신은 기존 A형 및 B형 독감에 추가하여 2009년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 pandemic strain으로 규정한 H1N1 바이러스의 동시 예방을 목표로 한다. 현재 삼가 불활성 백신(trivalent inactivated vaccine, TIV)이나 경비 생 약독화 백신(intranasal live attenuated vaccine)이 사용 가능하지만 경비 생 약독화 백신은 면역억제치료 환자 및 가족에서는 금기이기 때문에 TIV를 주로 사용한다. 면역억제치료를 받는 575명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 H1N1 백신접종의 안전성을 살펴본 전향적 관찰 연구에서는 34.6%와 15.5%의 국소 및 전신 부작용을 보고하였는데 모든 증상이 72시간 내에 호전되었다.²² 이 연구에서 백신접종 후 질병 악화소견은 5% 미만으로 보고되었다.²² 108명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 H1N1 바이러스 백신의 유효성을 분석한 연구에서는 방어항체가 생성률(seroprotection rate)이 50%로 건강 대조군(>85%)에 비하여 낮았으며, 이 중 면역억제치료를 받는 환자가 면역억제치료를 받지 않는 환자에 비해 방어항체가 생성률이 낮다고 보고하였다(44% vs. 64%, $p=0.06$).²³ 이 연구에서 두 가지 이상 면역억제약물을 병합 투여받는 환자는 한 가지 면역억제약물로 치료받는 환자에 비해 방어항체가 생성률이 유의하게 낮았다(36% vs. 64%, $p=0.02$).²³

폐렴구균 감염은 예방접종으로 예방 가능한 다른 세균성 감염에 비하여 사망률이 높고, 장기 면역억제치료와 만성 질병이 폐렴구균 감염의 잘 알려진 위험요인이기 때문에 염증성 장질환 환자에서 필수 예방접종항목이다.^{1,10,11,24-26} 23가 폐렴구균 다당질 백신(23-valent polysaccharide vaccine, PPSV23)은 염증성 장질환 환자의 면역상태와 상관없이 투여할 수 있으며 최초 투여 후 5년째 면역억제상태가 지속되면 1회 추가 접종을 권고한다.^{1,10,11} 최근 지침에서는 13가 폐렴구균 결합백신(pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)의 예방접종이 권고되고 있으며 이에 따라 PPSV23과 PCV13의 최소 접종간격을 알아두어야 한다.^{24,25} 19-64세 성인 중 과거에 폐렴구균 백신을 투여받은 적이 없는 환자는 PCV13을 일회 접종 후 최소 8주 후에 PPSV23을 접종하고, 과거에 1회 이상 PPSV23을 투여받은 적이 있는 경우는 PPSV23을 투여받고 최소 1년 경과 후 PCV13을 투여한다.^{24,25} 면역저하자인 경우 PPSV23 접종으로부터 5년 경과 후 PPSV23의 재접종이 필요하며 PCV13 접종 후 최소 8주 뒤에 재접종을 시행한다.^{24,25}

염증성 장질환 환자에서 PPSV23의 효과를 건강 대조군과

비교한 최초의 전향연구에서 면역조절제와 항-TNF 제제의 병합치료를 받는 환자의 방어항체가 생성률은 건강 대조군에 비해 유의하게 낮았고(45% vs. 84%, $p=0.01$), 건강 대조군과 면역억제치료를 받지 않는 환자군 간 차이는 없었다.²⁷ 이 연구에서는 면역억제 치료를 받는 환자에서 방어항체가 생성률이 낮은 것이 병합 면역억제치료에서 비롯되는지 아니면 개별 면역억제약물에 의한 것인지 밝히지 못했는데, 잇따른 후속연구에서는 항-TNF 제제가 백신의 효과를 낮추는 원인이었으며 면역조절제는 백신의 효과에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.²⁸ 하지만 두 연구 모두 대상환자수가 매우 적고, 항-TNF 제제가 백신의 유효성과 관련된 중요한 인자로 제시되었지만 항-TNF 제제 치료의 주된 대상인 크론병 외에 궤양성 대장염 환자가 포함되어 있다는 것이 한계로 지적되었다. 성인 크론병 환자 197명을 대상으로 시행된 국내 다기관 전향 연구에서는 항-TNF 제제의 사용이 PPSV23 접종 후 방어항체가 생성률을 낮추는 예측인자이고(OR 2.582, 95% CI 1.007-6.619), 면역조절제는 방어항체가 생성률에 영향을 주지 않는다고 보고하였다(OR 0.864, 95% CI 0.313-2.385).²⁹ 따라서 염증성 장질환 환자에서 항-TNF 제제 치료를 시작하기 전 폐렴구균에 대한 예방접종을 시행하는 것이 바람직하겠다. 같은 연구에서 PPSV23 예방접종 후 전체 부작용빈도는 8.12% (16/197)였으며 모두 경미한 부작용으로 특별한 치료없이 24시간 내에 호전되었다.²⁹ 염증성 장질환 환자에서 PCV13의 안전성 및 효과에 관한 연구는 아직 부족한 실정이다.

그러나 예방접종 후 방어항체 생성 여부만으로 예방접종의 궁극적 효과, 즉 실제 감염률을 낮추는지 알 수 없다. 최근 107,750명의 염증성 장질환 환자(약 70%는 면역억제 치료 중인 환자)를 대상으로 필수 예방접종인 계절성 독감과 폐렴구균백신의 접종 후 호흡기감염 발생률을 조사한 대규모 인구기반 연구결과가 발표되었다.³⁰ 이 연구에서 폐렴구균백신을 투여받은 염증성 장질환 환자의 폐렴 발생빈도는 예방접종을 받지 않은 환자에 비해 5배 가량 낮았으며, 계절성 독감 백신을 투여받은 환자의 경우 대조군에 비해 계절성 독감의 발생빈도가 4배 가량 낮다고 보고하여 염증성 장질환 환자에서 계절성 독감 및 폐렴구균 예방접종이 실제 호흡기감염을 예방할 수 있는 유용한 방법임을 시사하였다.³⁰

염증성 장질환 환자들은 내시경검사와 같은 침습적인 시술이나 수술을 시행받는 경우가 많아 B형간염에 노출될 가능성이 높기 때문에 진단 당시 표면항체(anti-HBs Ab) 보유 여부를 확인하여야 한다.^{1,10,11} 국내 B형간염 유병률이 아직도 높은 수준이라는 점을 감안하면 표면항체가 없는(anti-HBs Ab 음성) 염증성 장질환 환자에서는 표준 B형간염 예방접종이 반드시 시행되어야 한다(0, 1, 6개월 3회 접종).³¹ 염증성 장질환 환자는 건강 성인에 비하여 표면항체 생성률이 낮기 때문에

마지막 접종 후 2-3개월째 HBsAb의 혈청양전(anti-HBs Ab 농도 ≥ 10 mIU/mL, WHO 기준)을 확인하도록 한다.^{1,10,11,31} 표준방법에 의한 3회 기초 접종 후에도 표면항체가 음성인 경우 국내 표준지침에 따라 1회 접종을 하고(4차) 1개월 뒤에 항체검사를 실시하여 anti-HBs ≥ 10 mIU/mL이면 종료하고, 10 mIU/mL 미만이면 접종일정에 따라 2회 더 접종(5, 6차)하여 본다.³¹ 항체가가는 시간이 지나면서 점차 감소하기 때문에 면역억제치료를 시행받는 환자에서는 매년 항체가를 측정하여 10 mIU/mL 미만일 경우는 재접종을 실시한다.³¹ 예방접종을 초기에 완료하여야 하는 경우 3-4개월 이내에 3회 예방접종을 시행하기도 하고, 최초 접종 시 표면항체 생성물을 높이기 위해 표준 용량의 2배를 투여하는 방법들이 시도되고 있지만 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다.^{21,26}

우리나라는 A형간염의 풍토지역이며 염증성 장질환의 호발 연령대에서는 A형간염에 대한 면역이 없는 경우가 많기 때문에 항체 보유 여부를 확인해야 한다.^{1,10,11} 국내 전향적 연구에 의하면 염증성 장질환 환자에서 A형간염 백신 접종 후 혈청 전환율(97.6%, 409/419)은 건강 인구의 혈청 전환율(97-100%)과 차이가 없어 매우 효과적으로 보인다.³² 그러나 항-TNF 제제를 투여받는 경우 혈청 전환율이 낮기 때문에 (OR 7.1, 95% CI 1.6-31.7), 항-TNF 제제 치료 전 예방접종을 시행하는 것이 바람직하겠다.³²

염증성 장질환이 있는 여성에서 자궁경부암 발생 위험성이 건강대조군에 비해 더 높은지는 논란의 여지가 있다.³³⁻³⁵ 염증성 장질환 여성에서 Pap smear 이상소견이 대조군에 비해 높으며 특히 6개월 이상 면역억제치료를 받는 경우 위험도가 더욱 높다(OR 1.5, 95% CI 1.2-4.1, $p=0.021$)는 보고도 있지만, 이후 대규모 연구들에서는 뚜렷한 관련성을 찾지 못하였다.³³⁻³⁵ 인유두종 바이러스(human papilloma virus, HPV) 백신은 성생활이 시작되기 전인 11-12세 여아에게 접종이 권장되며 이 때 예방접종을 시행받지 못한 13-26세 여성도 예방접종을 받을 수 있다고 권고되고 있고, 염증성 장질환 환자도 이에 맞추어 예방접종을 권고한다.^{1,24,25} 9-26세 남성에서도 면역억제치료와 같은 위험요인이 있는 경우에 투여하도록 권고하고 있으나 아직까지 염증성 장질환 환자에서 HPV 백신의 안전성과 효과에 관한 연구가 많지 않다.^{1,24,25}

Measles, mumps, rubella, varicella와 같은 약독화 백신, 특히 생 바이러스 백신은 면역억제치료 중인 환자에서 투여 금기이므로 염증성 장질환 진단 직후 항체검사서 음성인 경우 접종을 시행하는 것이 바람직하다.^{1,10,11,24,25} 면역억제치료를 계획하고 있는 경우에는 면역억제치료 시작 최소 4주 전에 예방접종을 완료하여야 하고, 면역억제치료를 중단한 경우라도 최소 3개월이 지나야 접종을 고려할 수 있다.^{1,10,11,24,25}

Measles, mumps, rubella의 경우는 소아 필수 예방접종에 들어가므로 성인 염증성 장질환에서는 수두·대상포진 바이러스(varicella-zoster virus, VZV)에 대한 예방접종이 관심을 끈다. 이는 VZV의 재활성화에 의해 발생하는 대상포진이 성인에서 흔하게 발생하는 감염질환이며 면역억제 시 발병률이 높기 때문이다.³⁶ 염증성 장질환 환자는 건강 대조군과 비교하여 발생률이 높다고 알려져 있다(궤양성 대장염: incidence rate ratio [IRR] 1.21, 95% CI 1.05-1.40; 크론병: IRR 1.61, 95% CI 1.35-1.92).³⁷ 특히 염증성 장질환에서 스테로이드나 azathioprine/6-mercaptopurine을 투여하는 경우 대상포진 발생위험이 높으며(스테로이드: OR 1.5, 95% CI 1.1-2.2; azathioprine/6-mercaptopurine: OR 3.1, 95% CI 1.7-5.6), 이러한 면역억제약물들을 병합하여 투여할 때 발생 위험도를 3배 이상 증가시킨다고 한다.³⁷ 저용량의 면역억제약물을 투여하는 경우(prednisolone 20 mg/day 2주 미만 투여, azathioprine 3 mg/kg/day 이하, 7-mercaptopurine 1.5 mg/kg/day 이하, methotrexate 0.4 mg/kg/week 이하) VZV 백신의 금기가 아니나 파종성 감염의 위험성을 배제할 수 없기 때문에 원칙에 따라 면역억제치료 4주 전에 예방접종을 완료하는 것이 안전하며, 항-TNF 제제를 투여한 환자인 경우 용량과 상관없이 VZV 백신을 절대 투여하여서는 안 된다.^{1,25,36}

임신 중 항-TNF 제제를 투여받은 여성 환자에서 출산한 신생아 예방 접종은 임상 의사들의 특별한 주의와 관심이 필요하고 반드시 적절한 상담을 시행하여야 한다. 국내에서 사용 가능한 infliximab과 adalimumab은 모두 태반을 통해 태아로 전달이 가능하여 생후 6개월 이내 신생아의 혈액에서는 해당 약물이 검출된다고 보고되므로 이 기간에 약독화 백신(Bacillus Calmette-Guérin [BCG] 백신, Rotavirus 백신 등)을 투여하여서는 안 된다.^{1,25} 실제 임신 중 infliximab을 투여받은 여성 환자의 신생아에서 BCG 접종 후 파종성 BCG 감염으로 인한 신생아 사망이 보고된 바 있다.^{38,39} 기타 다른 불활성화 백신은 건강 신생아의 예방접종 권고사항에 맞추어 접종할 수 있다.^{1,25} 면역억제상태의 염증성 장질환 환자가 최근에 Rotavirus 백신을 접종받은 영, 유아와 가정 내에서 접촉하는 경우 감염될 위험성이 있으므로 손 위생에도 관심을 기울여야 한다.²⁵

결론

염증성 장질환 환자는 장기 면역억제치료, 빈번한 침습적 시술, 수술 등으로 기회감염에 취약하기 때문에 적극적인 예방접종을 통한 감염예방이 권장될 뿐 아니라 중요한 질 관리 항목으로 제시되고 있다. 그러나 실제 진료현장에서는 적절한

예방접종이 이루어지지 않고 있으며 이로 인해 많은 염증성 장질환 환자들이 예방 가능한 감염질환에 취약한 상태이다. 안전하고 효과적인 예방접종을 위해서는 염증성 장질환의 진단 시 환자의 면역상태를 평가하여 필요한 예방접종을 시행하는 것이 중요하며, 불가피한 경우 면역억제 치료 전 예방접종을 시행하면 예방접종의 효과를 높일 수 있다. 계절형 독감과 폐렴구균에 대한 예방접종은 면역상태와 상관없이 모든 염증성 장질환 환자에게 투여하고 약독화 백신은 면역억제 치료 중 금기임을 기억하여야 한다. 염증성 장질환 환자에서 예방접종의 면역효과를 높이고 부작용을 최소화할 수 있는 방법들이 향후 지속적인 연구를 통해 제시되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
2. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-483.
3. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
5. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-1206.
6. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-241.
7. 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.
8. 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 TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
9. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268-1276.
10. Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:677-692.
11. Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1410-1416.
12. AGA quality and outcomes measures. [Internet]. Bethesda (MD): American Gastroenterological Association [updated 2012 Jun; cited 2015 Mar 9]. Available from: <http://www.gastro.org/practice/quality-initiatives/performance-measures/aga-quality-and-outcomes-measures>
13. Melmed GY, Siegel CA. Quality improvement in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9:286-292.
14. Melmed GY, Siegel CA, Spiegel BM, et al. Quality indicators for inflammatory bowel disease: development of process and outcome measures. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:662-668.
15. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-1840.
16. Wasan SK, Coukos JA, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in gastroenterologists knowledge. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2536-2540.
17. Yeung JH, Goodman KJ, Fedorak RN. Inadequate knowledge of immunization guidelines: a missed opportunity for preventing infection in immunocompromised IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:34-40.
18. Yun HS, Min YW, Chang DK, et al. Factors associated with vaccination among inflammatory bowel disease patients in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:203-208.
19. Kim SB, Park SJ, Chung SH, et al. Vaccination and complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2014;12:124-130.
20. Jung YS, Park JH, Kim HJ, et al. Insufficient knowledge of Korean gastroenterologists regarding the vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2014;8:242-247.
21. Carrera E, Manzano R, Garrido E. Efficacy of the vaccination in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013;19:1349-1353.
22. Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut* 2011;60:456-462.
23. Cullen G, Bader C, Korzenik JR, Sands BE. Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:385-391.
24. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2013*. *Ann Intern Med* 2013;158:191-199.
25. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
26. Dezfoli S, Melmed GY. Vaccination issues in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppression. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:504-512.
27. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*

- 2010;105:148-154.
28. 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.
29. Lee CK, Kim HS, Ye BD, et al; Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) Study. 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 Crohns Colitis* 2014;8:384-391.
30. Abdallah J, Anna K, Hassan T, Jain A. Vaccination outcomes in inflammatory bowel disease (abstract). *Gastroenterology* 2014; 146(Suppl 1):S170.
31. Recommended immunization schedule for adults in Korea, by the Korean Society of Infectious Diseases, 2012. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3:110-112.
32. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20: 69-74.
33. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-636.
34. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136:451-458.
35. Lees CW, Critchley J, Chee N, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1621-1629.
36. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
37. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1483-1490.
38. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603-605.
39. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:870.