

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke)
Rheumaeinheit
Leiter: Prof. Dr.med. Hendrik Schulze-Koops

Infektanfälligkeit unter antirheumatischer Therapie in Korrelation mit Serum-Immunglobulinspiegeln

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. univ. Carla Neumann
geb. Rautenberg
aus
Beckum

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichtersteller:

Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Mitberichtersteller:

Prof. Dr. med. Herbert Kellner

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

10.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Infektabwehr.....	5
1.2	Hypogammaglobulinämie.....	6
1.2.1	B-Zellentwicklung.....	7
1.2.2	Hypogammaglobulinämie in der Bevölkerung.....	8
1.2.3	Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit.....	9
1.3	Definition einer (pathologischen) Infektanfälligkeit.....	9
1.4	Rituximab-Therapie, B-Zellentwicklung, Immunglobulinspiegel und Infektanfälligkeit.....	10
1.5	Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Infektionsrisiko und eine höhere Mortalität im Vergleich zu gesunden Kontrollen.....	12
1.6	Infektanfälligkeit und antirheumatische Therapie.....	12
1.7	Biologika Register.....	14
1.8	Tocilizumab, B-Zellentwicklung und Infektanfälligkeit.....	16
1.9	Zielsetzungen.....	17
2	Methoden.....	18
2.1	Patientenrekrutierung.....	18
2.2	Einschlusskriterien.....	18
2.3	Datenerhebung und Entwurf des Fragebogens.....	18
2.4	Fragebogen.....	19
2.5	Definition einer pathologischen Infektanfälligkeit in unserer Studie.....	20
2.6	Statistik.....	21
2.7	Quantitative Serum-Immunglobulin-Bestimmung.....	21
2.8	Erfassung der Daten, Vorgehen bei inkompletten Angaben.....	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Patientenzahlen.....	22
3.2	Erkrankungen.....	22
3.2.1	Erkrankungsdauer.....	23
3.3	Immunglobulinspiegel.....	23
3.4	Therapien.....	23
3.4.1	Steroidtherapie.....	23
3.4.2	DMARDS.....	24
3.4.3	Biologika.....	24
3.4.4	Therapiedauer.....	25
3.5	Infekte.....	25

3.5.1 Schwere Infekte	25
3.5.2 Schwere Infekte und Immunglobulinspiegel.....	27
3.5.3 Vermehrte Infektanfälligkeit und Immunglobulinspiegel.....	29
3.6 Tabakkonsum.....	29
3.7 Patienten mit Erniedrigung der Immunglobulinspiegel ohne vermehrte Infektanfälligkeit.....	30
3.7.1 Erkrankungen und Hypogammaglobulinämie.....	30
3.7.2 Therapien, Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit.....	31
3.8 Anzahl der Vortherapien und Hypogammaglobulinämie.....	37
3.9 Kombinierte Reduktion der Immunglobulinspiegel ohne Infekthäufung.....	38
3.10 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Hypogammaglobulinämie.....	38
3.11 Impfungen.....	39
4 Diskussion.....	40
5 Zusammenfassung.....	45
5.1 Englische Zusammenfassung.....	46
6 Literaturverzeichnis.....	47
Anhang zu 2.1: Patienteninformationsblatt.....	52
7 Eidesstattliche Versicherung.....	54
8 Danksagung.....	55

1. Einleitung

Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen wie die inflammatorischen Arthritiden, die Kollagenosen und die Vaskulitiden bedürfen zur Behandlung der Krankheitsaktivität und zur Abwendung von strukturellen Schäden einer immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapie. Die häufigste dieser Erkrankungen ist die rheumatoide Arthritis (RA) mit einer Prävalenz von 0,8 – 1%. Frauen sind dreimal häufiger von dieser Erkrankung betroffen als Männer (Manger B, Checkliste Rheumatologie, 4. Auflage, 2012).

Die Entwicklung und Zulassung neuer biotechnologisch hergestellter Medikamente, der sogenannten Biologika, welche spezifisch Mediatoren der Entzündung hemmen, haben die Therapie von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, allen voran der RA, revolutioniert. In Kombination mit den klassischen, seit Jahrzehnten eingesetzten, krankheitsmodifizierenden Basistherapien (Disease-Modifying-Anti-Rheumatic-Drugs – DMARDs) konnte eine sehr gute Kontrolle der Krankheitsaktivität bis hin zur Krankheitsremission in den letzten Jahren erreicht werden (de Keyser FD, Curr Rheumatol Rev 2011).

Allen diesen, das Immunsystem beeinflussenden Therapien, gemeinsam ist eine Form der Immunsuppression. Eine der wichtigsten Folgen dieser Immunsuppression ist ein erhöhtes Risiko, an Infekten zu erkranken (Bernatsky S et al., Rheumatology 2007, de Keyser FD, Curr Rheumatol Rev 2011).

1.1 Infektabwehr

Das Zusammenspiel zwischen angeborener Immunität (innate immunity) und erworbener Immunität (adaptive immunity) bietet ein sehr effektives Abwehrsystem gegen pathogene Mikroorganismen. Viele Infektionen können allein durch die angeborene Immunität bewältigt werden, andere Infektionen bedürfen zusätzlich der Hilfe der erworbenen Immunität, die ein lang anhaltendes immunologisches Gedächtnis zur Folge hat (Janeway C, Immunobiology, 5th edition, 2001).

Die erworbene Immunität besteht aus der Antikörper-vermittelten Immunität oder humoralen Immunität und der Zell-vermittelten Immunität. Die Antikörper oder Immunglobuline sind eine Gruppe von Glykoproteinen, die im Serum und Körperflüssigkeit aller Säugetiere nachweisbar sind. Einige befinden sich als Rezeptoren auf Zelloberflächen, andere kommen frei in Blut oder Lymphe vor. Sie werden von Plasmazellen produziert, die sich aus B-Lymphozyten entwickeln. Antikörper können auf unterschiedliche Weise Mikroorganismen bekämpfen; durch Neutralisation, durch Opsonisierung und durch Aktivierung des Komplementsystems (Abbas A, Cellular and Molecular Immunology, 4th edition, 2000). Das Komplementsystem kann auch ohne die Hilfe von Antikörpern aktiviert werden und trägt

somit sowohl zur angeborenen als auch zur erworbenen Immunität bei (Carroll MC, Nat Immunol 2004).

Die unterschiedlichen Immunglobulin-Isotypen (IgG, IgA, IgM, IgD und IgE) haben spezialisierte Funktionen und eine bestimmte Verteilung im Körper, auf der Mukosa, im Gewebe oder im Blut. Die ersten Antikörper der humoralen Immunantwort sind immer IgM-Antikörper, welche vor allem im Blut und in geringeren Mengen in der Lymphe in Form von Pentameren nachweisbar sind. Die Immunglobulin-Isotypen IgG, IgA und IgE sind kleiner und können somit einfacher aus dem Blut ins Gewebe diffundieren (Janeway C, Immunobiology, 5th edition, 2001).

Ein Mangel an diesen Antikörpern (also eine Hypogammaglobulinämie) kann zu einer erheblich reduzierten Infektabwehr mit rezidivierenden (bakteriellen) Infektionen führen, wie es bei Erkrankungen, bei denen Antikörper-produzierende B-Lymphozyten fehlen oder reduziert sind, deutlich wird (Stiehm E, Primary Immunodeficiencies, 2004). Die erste dieser Erkrankungen war die 1952 von Colonel Ogden Bruton beschriebene Agammaglobulinämie (Bruton O.C, Pediatrics, Vol 9, 1952).

1.2 Hypogammaglobulinämie

Eine Hypogammaglobulinämie ist definiert als Reduktion der Gammaglobulin-Fraktion oder der quantitativen Immunglobuline im Serum (Anderson K, Mosby's Medical Dictionary, 2009). Eine Hypogammaglobulinämie kann als angeborene (primäre) und erworbene (sekundäre) Form auftreten. Die häufiger auftretenden erworbenen Hypogammaglobulinämien können durch Proteinverlust (Proteinurie, exsudative Enteropathie), neoplastische Erkrankungen der B-Lymphozyten oder medikamentös verursacht sein (Peter H.H, Klinische Immunologie, Band 9, 1991). Bei den Medikamenten sind Antiepileptika wie z.B. Carbamazepin, Valproinsäure oder Levetiracetam zu nennen (Hayman G et al., BMJ 2002; Joubert PH et al., S Afr Med J 1977; Azar AE et al., Ann Allergy Asthma Immunol 2008). Der genaue Mechanismus, warum es zu einer Reduktion der Immunglobuline nach Einnahme dieser Medikamente kommt, ist nicht bekannt. Üblicherweise normalisieren sich die Immunglobulinspiegel nach mehreren Monaten wieder, nachdem die Medikamente abgesetzt wurden.

Bei manchen Antirheumatika wurde ebenfalls die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie dokumentiert. Bereits Ende der 1970er Jahre konnte eine Erniedrigung der Immunglobulinwerte nach Goldtherapie bei der RA gezeigt werden (Lorber A et al., Arthritis Rheum 1978). Die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie unter Goldtherapie, teilweise mit dem Auftreten von respiratorischen Infekten, wurde in der Folge mehrfach berichtet (So AK et al., Ann Rheum Dis 1984; Hunter T, Ann Rheum Dis 1985). In einem Fall konnte als mögliche Ursache der Reduktion der Immunglobuline eine partielle Reifungsblockade der B-Zellen nachgewiesen werden (Guillemin F et al., J Rheumatol 1987). Unter einer Therapie mit Penicillamin konnte ebenfalls die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie gezeigt werden (Williams A et al., Clin Rheumatol 1988).

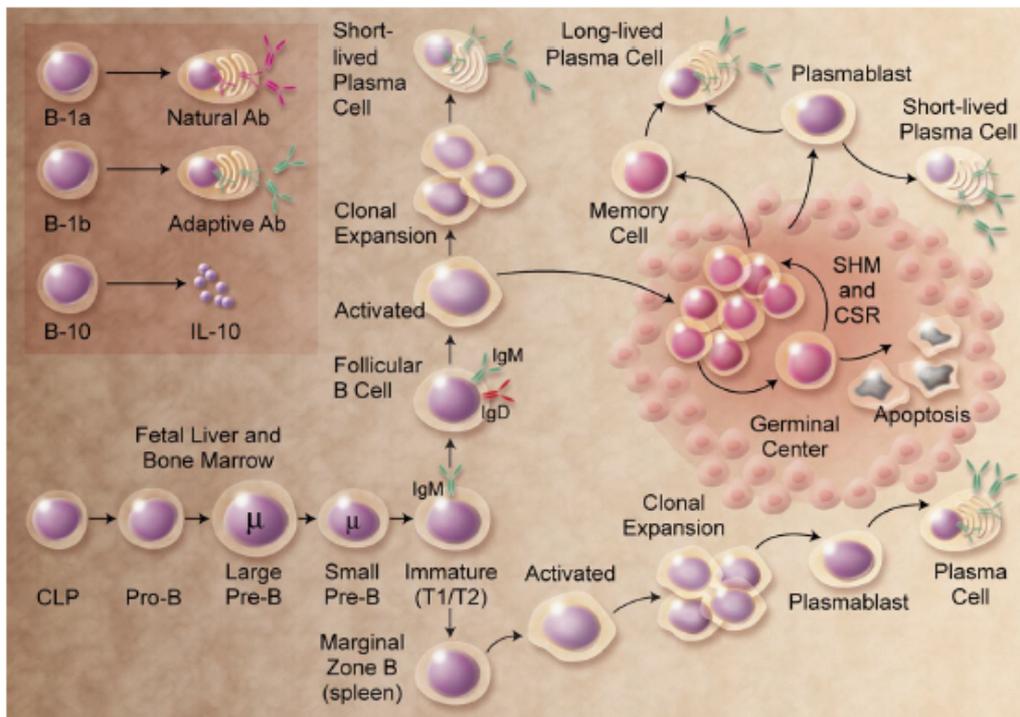
Die Einführung der B-Zell-depletierenden Therapie mit dem chimären monoklonalen anti-CD20 Antikörper Rituximab in der Behandlung der RA hat ebenfalls Fragen bezüglich des Einflusses auf die Immunglobulinspiegel aufgeworfen (Cambridge G et al., Arthritis Rheum 2003). Insbesondere nach der Anwendung von mehreren Zyklen Rituximab wurden Hypogammaglobulinämien beobachtet (Cooper N et al., Br J Haematol 2010; Besada E et al., Rheumatol Int 2011; Venhoff N et al., PLoS One 2012). Eine eingeschränkte oder fehlende Antikörperbildung auf Impfungen konnte ebenfalls in einigen Studien gezeigt werden (Horwitz SM et al., Blood 2004; Bearden CM et al., Am J Transplant 2005). Ein möglicher Mechanismus für die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie bei der Therapie mit Rituximab ist die Reduktion der Gedächtnis-(Memory)-B-Zellen durch die Therapie (Leandro MJ et al., Arthritis Rheum 2006). Somit könnten Patienten unter langfristiger Therapie mit Rituximab ähnliche Merkmale aufweisen, wie Patienten mit einem bestimmten Immundefekt, der Common Variable Immunodeficiency (CVID) (Besada E et al., Rheumatol Int 2011). Dies ist ein Antikörpermangelsyndrom, bei dem Klassengewechselte-Gedächtnis-B-Zellen (Switched-Memory-B-Cells) deutlich reduziert sind und es somit zu einer ausgeprägten Hypogammaglobulinämie kommt (Ahn S et al., Expert Rev Clin Immunol 2009).

1.2.1 B-Zellentwicklung

Die B-Zellentwicklung stellt einen sehr komplexen Vorgang dar, der in den letzten Jahrzehnten immer genauer charakterisiert werden konnte. Vereinfacht gesagt sind B-Lymphozyten (*B* da aus dem Knochenmark „bone marrow“ stammend) Zellen, die klonal unterschiedliche Immunglobuline auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, die spezifische Antigen-Epitope erkennen können. Die B-Zellentwicklung ist ein Kontinuum von unterschiedlichen Stadien, welche zunächst im Knochenmark und in späteren Reifungsstufen in den sekundären lymphatischen Organen (wie Lymphknoten und der Milz) stattfinden. Das Endstadium dieser Entwicklung sind Antikörper-produzierende Plasmazellen (LeBien TW et al., Blood 2008). Die Produktion von neuen B-Lymphozyten erfolgt das gesamte Leben hindurch (Nunez C et al., J Immunol 1996).

Es wurden nicht zuerst die B-Zellen entdeckt, sondern vielmehr ihre Produkte, die Antikörper oder Immunglobuline und schließlich wurden Plasmazellen als die Quelle der Immunglobulin-Produktion vermutet (Fagraeus A, J Immunol 1948). Antikörper werden produziert, wenn eine B-Zelle einem Antigen begegnet. B-Zellen benötigen zwei Signale (Cross-linking der Immunglobulin Rezeptoren auf der Oberfläche und T-Zell-Hilfe), um aktiviert zu werden und sich entweder in Gedächtnis-(Memory)-Zellen oder Plasmazellen zu differenzieren (McHeyzer-Williams LJ et al., Annu Rev Immunol 2005).

Abbildung 1



Aus LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1570-80. Illustration von A.Y. Chen

Abbildung 1 illustriert die unterschiedlichen Entwicklungsstadien der B-Zellen in Mäusen und Menschen. Ein entscheidender Schritt in der Entwicklung findet in den Keimzentren (Germinal Center-GC) von Lymphknoten oder Milz statt, wobei durch somatische Hypermutation und Selektion hoch affine B-Zellklone entstehen, die das Gedächtnis (Memory Cells) des humoralen Immunsystems bilden. CLP: common lymphoid progenitor = Lymphozyten-Vorläuferzelle, SHM: Somatische Hypermutation, CSR: Class-Switch-Recombination (Immunglobulin-Klassenwechsel)

1.2.2 Hypogammaglobulinämie in der Bevölkerung

In einer Studie, bei der bei 184 gesunden Probanden die Serum-Immunglobuline IgG, IgA und IgM bestimmt wurden, zeigten sich die IgG-Werte nicht unterschiedlich zwischen den Geschlechtern (Cryan EM et al., *Tissue Antigens* 1985). Der IgM-Spiegel war bei Frauen durchschnittlich höher, der IgA-Spiegel bei Frauen durchschnittlich niedriger. Es wurde keine definitive Aussage zu Werten unterhalb des Normbereiches getroffen. Eine weitere ältere Studie konnte zeigen, dass der IgA-Spiegel in Seren von Patienten mit ankyloisierender Spondylitis (AS) im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv höher war (Kinsella TD et al., *J Rheumatol* 1975). Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom waren die Werte für IgG und IgM signifikant niedriger im Vergleich zu älteren Männern mit und ohne benigner Prostatahyperplasie, die IgA-Werte lagen bei den Personen mit Prostatakarzinom höher, als bei dem Vergleichskollektiv (Deture FA et al., *J Urology* 1978).

Eine selektive IgM-Defizienz wurde bei 36 von 13700 untersuchten erwachsenen Individuen (0,26%) gefunden (Goldstein MF et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006). Die Häufigkeit einer IgA-Defizienz wird mit 1:500 bis 1:800 angenommen (Koistinen J, *Vox Sang* 1975; Gudmundsson S et al., *Acta Pathol Microbiol Scand C*. 1977)

1.2.3 Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit

Aus Therapiestudien bei Patienten mit primären Immundefekten, allen voran Antikörpermangelsyndromen wie z.B. der Variable Immundefekt (CVID) konnte die Infektanfälligkeit bei ausgeprägter und prolongierter Erniedrigung der Immunglobuline untersucht werden. Aber auch bei sekundären Ursachen einer Hypogammaglobulinämie, wie Organtransplantation, chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), nephrotischem Syndrom oder medikamentösen Ursachen kann es zu vermehrten, vor allem bakteriellen Infekten kommen (Furst DE, Semin Arthritis Rheum 2009).

Eine türkische Studie zeigte z.B., dass die Infektrate bei Patienten mit Antikörpermangelsyndromen reduziert werden konnte, wenn durch eine Immunglobulin-Substitutionstherapie mediane IgG-Spiegel von 440 mg/dl erreicht wurden (Bayrakci B et al., Turk J Pediatr 2005).

Im Gegensatz hierzu konnte die Arbeitsgruppe um Helen Chapel in der Rückschau über 22 Jahre der Immunglobulin-Substitutionstherapie bei Patienten mit Antikörpermangelsyndromen (CVID und Agammaglobulinämie) sehr individuelle, patientenbezogene minimale Immunglobulin-Werte feststellen, um die Patienten infektfrei zu halten. Diese reichten bei CVID von 500 bis 1700 mg/dl und bei Agammaglobulinämie von 800 bis 1300 mg/dl und waren auch von Co-Morbiditäten, wie Bronchiektasien abhängig (Lucas M et al., J Allergy Clin Immunol 2010).

In einer Studie mit 59 Patienten mit CLL wurden die Risikofaktoren für Infektionen, einschließlich der IgG-Spiegel untersucht. Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie (83%), die schwere Infekte hatten, hatten IgG-Spiegel kleiner 600 mg/dl. Die „minimalen“ Infektionen waren allerdings bei den Patienten mit IgG-Spiegeln < 600 mg/dl seltener (27%) als bei den Patienten mit normalen oder niedrig normalen IgG-Spiegeln (Griffith H et al., Clin Exp Immunol 1992).

1.3 Definition einer (pathologischen) Infektanfälligkeit

Um eine Erhöhung der Infektrate zu bestimmen, muss zunächst definiert werden, was eine normale und was eine pathologische Infektanfälligkeit ist.

Die Abgrenzung zur physiologischen Infektanfälligkeit ist schwierig, da keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vorliegen (Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten“ 12/2011). Die am häufigsten zitierten Daten stammen aus einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Staate Michigan, USA wo über 11 Jahre die Häufigkeit von Atemwegsinfektionen dokumentiert wurde (Monto AS et al., Epidemiol Infect 1993). Die Infektionshäufigkeit aus dieser Studie ist in Tabelle 1 dargestellt. Größere prospektive, epidemiologische Studien, die über Atemwegsinfekte hinausgehen, liegen nicht vor.

Tabelle 1: Mittlere Infektionshäufigkeit der Atemwege gesunder Individuen in Michigan, USA

Altersgruppe	Infektionshäufigkeit der Atemwege im Mittelwert/Jahr
0 – 4 Jahre	4,9
5 – 19 Jahre	2,8
20 – 39 Jahre	2,2
➤ 40 Jahre	1,6

Eine pathologische Infektanfälligkeit analog der Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten ist durch die Art der **Erreger** (opportunistische Erreger, wiederholte Infektionen mit mikrobiologisch verwandten Erregern) gekennzeichnet. Die **Lokalisation der Infektionen** kann auf eine pathologische Infektanfälligkeit hindeuten. Das bedeutet, dass Infektionen, die nur an einem Ort auftreten (monotop), eher auf anatomische Ursachen hindeuten und polytope Infektionen (an verschiedenen Orten) oder atypischen Lokalisationen eher auf eine pathologische Infektanfälligkeit. Ein **protrahierter Verlauf**, der Schweregrad (die **Intensität**) und die **Summe** (Anzahl der Infektionen) können Ausdruck einer pathologischen Infektanfälligkeit sein.

Eine schwere Infektion oder „Major“-Infektion wie z.B. eine Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem oder tiefe Viszeralabszesse oder, anders definiert, eine Infektion, die eine intravenöse antibiotische, antivirale oder antifungale Therapie notwendig macht, kann etwas eindeutiger als Hinweis auf eine „pathologische“ Infekthäufung eingestuft werden.

„Minor“-Infektionen wie grippale Infekte, Infekte der oberen Atemwege oder des Rachens, akute Gastroenteritis oder Harnwegsinfekte werden im Allgemeinen als nicht-schwere Infektionen angesehen.

1.4 Rituximab Therapie, B-Zellentwicklung, Immunglobulinspiegel und Infektanfälligkeit

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20. CD20 wird von allen Zellen der B-Zellreihe mit Ausnahme der Stammzellen, der Pro-B-Zellen und der Plasmazellen produziert (siehe auch Abbildung 2). Rituximab bindet daher an alle peripheren B-Zellen die dann durch Apoptose depletiert werden (De Keyser FD, Curr Rheumatol Rev 2011). Die Wirkung von Rituximab bei Autoimmunerkrankungen, wie der RA, wird auf unterschiedliche Mechanismen zurückgeführt, z.B. auf die Blockade der IL10-produzierenden regulatorischen B-Zellen, die Reduktion der Zytokinproduktion und auf die Vermeidung der T- und B-Zellinteraktion (Cooper N et al., Br J Haematol 2010).

Patienten mit RA unter Rituximab-Therapie zeigten bei normalen Immunglobulinspiegeln eine Rate von 4,7 schweren Infektionen pro 100 Patientenjahre (Keystone E et al., Arthritis Rheum 2007). Bei erniedrigten IgG-Spiegeln änderte sich die Rate nicht (4,8 schwere

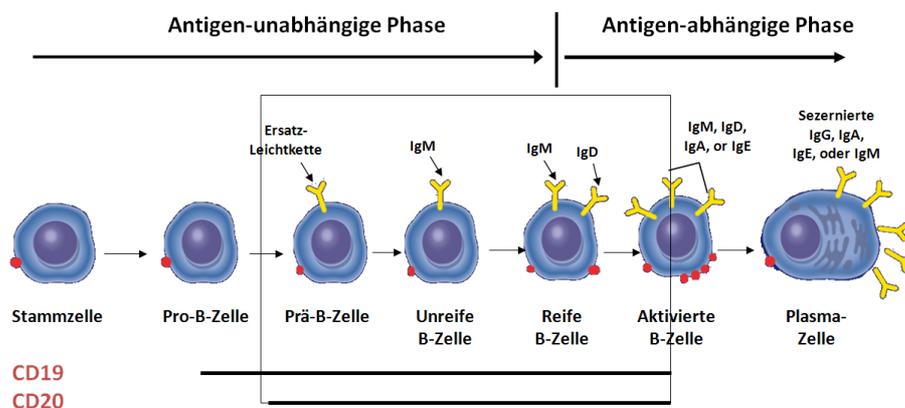
Infektionen/100 Patientenjahre). Sie war nur gering erhöht bei erniedrigten IgM-Spiegeln (5,6 schwere Infektionen/100 Patientenjahre).

Patientenakten aus dem französischen Autoimmunität und Rituximab Register (AIR) wurden bezüglich schwerer Infektionen während der Behandlung durchgesehen. Bei 1303 eingeschlossenen Patienten konnte eine Rate von 5 schweren Infektionen pro 100 Patientenjahre festgestellt werden. Diese Anzahl unterschied sich nicht zu der bei bereits veröffentlichten klinischen Studien. Mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Infektionen waren eine chronische Lungenerkrankung und/oder Herzinsuffizienz, extraartikuläre Manifestationen und ein IgG-Spiegel unter 600 mg/dl vor Beginn der Rituximab-Therapie assoziiert (Gottenberg JE et al., Arthritis Rheum 2010).

Die Arbeitsgruppe um Jonathan Edwards und Geraldine Cambridge untersuchten die B-Zell-Kinetik, die Rekonstitution der peripheren B-Zellen und die Immunglobulinspiegel unter (wiederholten) Zyklen mit Rituximab bei Patienten mit RA. Sie konnten eine Zunahme von Patienten mit reduziertem IgG-Spiegel (< 700 mg/dl) mit der Anzahl der Rituximab-Zyklen feststellen (11,8% nach dem 1. Zyklus bis 22,2% nach dem 5. Zyklus). Beim Serum-IgM war die Zunahme der Patienten mit erniedrigtem IgM-Spiegel bei höherer Anzahl der Zyklen noch deutlicher (9,2% nach dem 1. Zyklus bis 38,8% nach dem 5. Zyklus) (de la Torre I et al., Rheumatology 2012; de la Torre I et al., Ann Rheum Dis 2010, Leandro MJ et al., Arthritis Rheum 2006).

Eine Studie zu Immunglobulinkonzentrationen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Rituximab berichtete einen Abfall aller Immunglobuline (IgG, IgM und IgA). Bei 7 Patienten kam es sogar zu schweren rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten und bei IgG-Spiegeln unter 500mg/dl erfolgte die Einstellung auf eine Immunglobulin-Substitutionstherapie (Venhoff N et al., PLoS One 2012).

Abbildung 2 illustriert die B-Zell-Entwicklung. Die durch das Rechteck eingefassten Zellen stellen die Entwicklungsstufen dar, die CD20 auf der Oberfläche exprimieren und somit durch Rituximab Therapie depletiert werden.



Adaptiert aus Sell et al. Immunology, Immunopathology, and Immunity. 6. Ausg. 2001; Roitt et al. Immunology. 6. Ausg. 2001; Tedder et al. J Immunol 1985;135:973.

1.5 Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Infektionsrisiko und eine höhere Mortalität im Vergleich zu gesunden Kontrollen

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen haben an sich ein erhöhtes Risiko für Infektionen. In einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie, die Personen mit einer RA mit einer Gruppe von gesunden Personen aus der gleichen Bevölkerung verglichen hat, konnte gezeigt werden, dass die Personen mit RA eine beinahe doppelte Rate an Infektionen aufwiesen. Bei RA Patienten traten 9,57 schwere Infektionen/100 Patientenjahre (hier definiert als Infektionen, die eine Hospitalisation notwendig machten) auf. Im Unterschied dazu traten in der Kontroll-Gruppe (alters-gematched) 5,09 schwere Infektionen/100 Patientenjahre auf. Erkrankungs-assoziierte Faktoren, wie Immobilität, Operationen und extra-artikuläre Manifestationen wie eine Lungenbeteiligung scheinen deutlich zu der erhöhten Infektionsrate beizutragen. In der Studie wurde allerdings nicht zwischen Erkrankungs-assoziierten und Therapie-assoziierten Ursachen für die erhöhte Infektionsrate unterschieden (Doran MF et al., *Arthritis Rheum* 2002). Zusätzliche, Therapie-unabhängige Faktoren, wie eine veränderte Immunantwort auf Antigene z.B. durch die Veränderungen im T-Zell Kompartiment werden als Ursache diskutiert (Mikuls TR et al., *Best Pract Res Clin Rheum* 2003).

Patienten mit RA haben weiterhin eine erhöhte Mortalität, welches auf die Komorbiditäten wie erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Organbeteiligung z.B. der Lunge, Osteoporose und vor allem auch (schwere) Infektionen und deren Komplikationen zurückgeführt wird (Naz SM et al, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007).

In einer sehr großen RA-Kohorte von Patienten älter als 66 Jahre (86.039 Patienten) wurden 20.575 schwere Infektionen (Krankenhausaufenthalt oder Notaufnahme-Besuch) dokumentiert, was einer Rate von 4,64 schwere Infektionen/100 Patientenjahre entspricht (Widdifield J et al., *Arthritis Care Res* 2012). In einer Studie mit jüngeren RA Patienten wurde eine Rate von 3,86 schweren Infektionen/100 Patientenjahre beschrieben (Smitten AL et al., *Rheumatology* 2008).

1.6 Infektanfälligkeit und antirheumatische Therapie

Wie eingangs erwähnt kann die Beeinflussung des Immunsystems durch die immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als eine der wichtigsten Folgen zu einer Erhöhung der Infektionsrate führen.

Eine Therapie mit Glukokortikoiden, meist in Verbindung mit einer DMARD- oder Biologikatherapie, wird weiterhin häufig bei Patienten mit RA bzw. entzündlich-rheumatischen Erkrankungen angewandt. Erst kürzlich publizierte Studien konnten Daten zum Einfluss einer Glukokortikoidtherapie auf das Risiko des Auftretens von schweren und nicht-schweren Infekten, insbesondere bei älteren Patienten mit RA liefern (Dixon WG et al., *Ann Rheum Dis* 2012; Dixon WG et al., *Ann Rheum Dis* 2011). In diesen Studien konnte eine Inzidenz von nicht-schweren Infektionen von 47,5/100 Patientenjahre errechnet werden. Eine Glukokortikoidtherapie mit mehr als 20mg/Tag erhöhte die Infektrate fast um das doppelte

(Odds-Ratio OR=1,85). Im Vergleich hierzu war das Risiko für nicht-schwere Infektionen bei einer Methotrexattherapie nicht erhöht (OR=1,00, CI 0,95-1,04).

Bernatsky und Mitarbeiter konnten ein Risiko für die Entwicklung von schweren Infektionen, die eine Hospitalisierung erforderten, bei Patienten mit RA unter Therapie mit DMARDs feststellen (Bernatsky S et al., Rheumatology 2007). Das größte Risiko wiesen Patienten auf, die mit Cyclophosphamid und systemischen Glukokortikoiden behandelt wurden, dieses war mehr als 6-fach erhöht. Ein moderates Risiko zeigten Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden (OR= 2,46, CI 1,18-1,97). Für eine Therapie mit Methotrexat wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pneumonie angenommen. Anti-TNF-alpha-Therapien waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden, niedriger im Vergleich zu Cyclophosphamid und Glukokortikoiden, höher als bei Azathioprin oder Methotrexat (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Relatives Risiko (RR) von Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten oder ausschließlich Pneumonien unter antirheumatischer Therapie.

All infections requiring hospitalization (ICD 9 codes 001–139, 480–486)					
Drug exposure ^b	Cases (n=1970)	Controls (n= 19 700)	Crude	Adjusted ^a	
	Number exposed	Number exposed	RR	RR	(95% CI)
Methotrexate	697	5937	1.29	1.10	(0.98–1.23)
Azathioprine	87	364	2.46	1.52	(1.18–1.97)
Cyclophosphamide	73	116	6.75	3.26	(2.28–4.67)
Anti-malarial agents ^d	542	5350	1.02	1.06	(0.94–1.19)
Anti-TNF agents ^e	5	24	2.14	1.93	(0.70–5.34)
All other DMARDs ^f	347	3403	1.03	0.92	(0.80–1.05)
Glucocorticoids	1344	8150	3.20	2.56	(2.29–2.85)

Pneumonia only (ICD-9 codes 480–486)					
Drug exposure	Cases (n=1315)	Control (13 150)	Crude	Adjusted	
	Number exposed	Number exposed	RR	RR	(95% CI)
Methotrexate	477	3856	1.41	1.16	(1.02–1.33)
Azathioprine	52	259	2.06	1.30	(0.94–1.79)
Cyclophosphamide	31	66	4.87	2.64	(1.60–4.36)
Anti-malarial agents	368	3551	1.06	1.06	(0.92–1.22)
Anti-TNF agents	3	20	1.54	1.29	(0.36–4.67)
All other DMARDs	230	2180	1.07	0.99	(0.84–1.16)
Glucocorticoids	906	5529	3.22	2.07	(2.37–3.08)

^aCases and controls are age- and gender-matched. All variables are adjusted for each other and for number of physician visits. ^bDrug exposure is the prescription within the 45 days prior to the index date; includes both oral and parenteral exposures, where applicable. ^cCI, confidence interval. ^dAnti-malarial agents include hydroxychloroquine and chloroquine. ^eTNF tumour necrosis factor; these were first listed on the population provincial formulary only in 2002. ^fDMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug. All other DMARDs: sulphasalazine, leflunomide, cyclosporine, gold compounds, minocycline, penicillamine.

Quelle: Bernatsky S, Hudson M, und Suissa S., Rheumatology 2007,46

Eine deutsche Studie konnte eine Zunahme der adverse events im ersten Jahr der Therapie mit den Biologika Etanercept (22,6/100 Patientenjahre) und mit Infliximab (28,3/100 Patientenjahre) im Vergleich zu DMARDs (6,8/100 Patientenjahre) zeigen. Bei den serious adverse events mit 6,4 (Etanercept) und 6,2 (Infliximab) im Vergleich zu 2,3/100 Patientenjahre wurde ebenfalls ein Anstieg deutlich (Listing J et al., Arthritis Rheum 2005).

Ein systematischer Review mit Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 konnte eine signifikante Zunahme von schweren Infektionen (hier definiert als Infektionen die eine antimikrobielle

Therapie und/oder Hospitalisation notwendig gemacht haben) unter der Therapie mit den TNF-alpha Blockern Infliximab und Adalimumab bestätigen (Bongartz T et al., JAMA 2006).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass es bei einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren (hier Adalimumab, Etanercept und Infliximab) im Vergleich zur Therapie mit DMARDs bei der RA zu einer Erhöhung der schweren (hier definiert als Infektionen, die einer stationären Therapie bedurften) aber auch nicht schweren Infektionen kommen kann (Furst DE, Semin Arthritis Rheum 2010). Die Datenlage für Abatacept und Rituximab deutet in die gleiche Richtung, war aber noch nicht eindeutig. Die häufigsten Infekte betrafen den Respirationstrakt (mit Pneumonie), Haut und Weichteile sowie den Harntrakt (Furst DE, Semin Arthritis Rheum 2010).

Eine große Studie aus der täglichen Praxis (somit außerhalb von Zulassungsstudien) untersuchte die Infektrate bei 709 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (die RA machte 57,7% der Patienten aus). Die Anzahl der Infekte wurde kurz vor der Einleitung einer TNF-alpha blockierenden Therapie und kurz nach Initiierung dieser Therapie verglichen. Es zeigte sich eine Erhöhung der Rate an schweren Infektionen nach Beginn der TNF-alpha-inhibierenden Therapie. ($3,4 \pm 38,7$ Infektionen/100 Patientenjahre im Vergleich zu $10,5 \pm 86,9$ Infektionen/100 Patientenjahre, $p= 0,03$). Als Risikofaktoren in der multivariaten Analyse konnten vorangegangene Gelenkoperationen und die kumulative Dosis an Steroiden identifiziert werden. In der univariaten Analyse zeigte sich eine positive Korrelation von Infektrate und Anzahl der vorausgegangenen DMARDs (Salliot C et al., Rheumatology 2007).

1.7 Biologika Register

Um die Wirkung und das Sicherheitsprofil der Biologika außerhalb von klinischen Studien über einen längeren Zeitraum untersuchen zu können, wurden Register zur Langzeitbeobachtung in mehreren europäischen Ländern aufgebaut. Wirkung und Sicherheitsprofil dieser Medikamente erwiesen sich in klinischen Studien als allgemein sehr gut. Da klinische Studien mit ausgewählten RA-Patienten und über relativ kurze Zeiträume durchgeführt wurden, bleibt allerdings bislang offen, ob diese neuen Präparate unter „normalen“ Verordnungsbedingungen und über lange Therapiedauer den traditionellen Behandlungsformen der RA überlegen sind. Diese Frage hat auch sozioökonomische Bedeutung, da die Kosten einer Biologika-Therapie sehr hoch sind (Quelle: www.biologika-register.de).

Aus diesen Erwägungen heraus wurde im Mai 2001 in Deutschland die Langzeitbeobachtung der Biologika gestartet, in der Patienten mit RA nach Verordnung eines der zugelassenen Biologika für den Zeitraum von mindestens 5 Jahren beobachtet werden. Parallel dazu werden zur Kontrolle auch RA-Patienten mit Wechsel einer traditionellen Basistherapie ebenso lang beobachtet (Quelle: www.biologika-register.de). Dieses Register nennt sich RABBIT = Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. Bis zum 03.12.2012 wurden 11.126 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 3: Auflistung der bisher eingeschlossenen Patienten in das RABBIT-Register (Stand 03.12.2012),

Adalimumab (Humira®)	2237
Abatacept (Orencia®)	329
Anakinra (Kineret®)	89
Certolizumab (Cimzia®)	241
Etanercept (Enbrel®)	2070
Golimumab (Simponi®)	173
Infliximab (Remicade®)	737
Rituximab (MabThera®)	1211
Tocilizumab (RoACTEMRA®)	573
Kontrollen	3466

Quelle: www.biologika-register.de

Ein besonderer Schwerpunkt des Registers liegt in der Beobachtung der Patienten bezüglich des Risikos von schwerwiegenden Infektionen unter diesen Therapien.

Die Auswertung der Daten des RABBIT-Registers konnte eine Abnahme der Infektrate mit längerer Dauer der anti-TNF-alpha-Therapie zeigen. Innerhalb der ersten 3 Jahre der Therapie nahmen die schweren Infekte von 4,8 pro 100 Patientenjahre auf 2,2 pro 100 Patientenjahre ab. Die Abnahme wird ungefähr zu einem Drittel auf die bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität und die dadurch bedingte geringere Steroiddosis zurückgeführt. Zu ungefähr zwei Drittel ist die Reduzierung des Risikos nach längerer Therapie auch auf eine Selektion der Patienten zurückzuführen, da die Patienten mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Infektionen bzw. mit durchgemachten schweren Infektionen auf andere Therapien umgestellt werden. Somit verbleiben über die Jahre Patienten, die entweder eine bessere Kontrolle ihrer Krankheitsaktivität aufweisen oder keine schweren Infekte als Nebenwirkung boten (Strangfeld A et al., Ann Rheum Dis 2011).

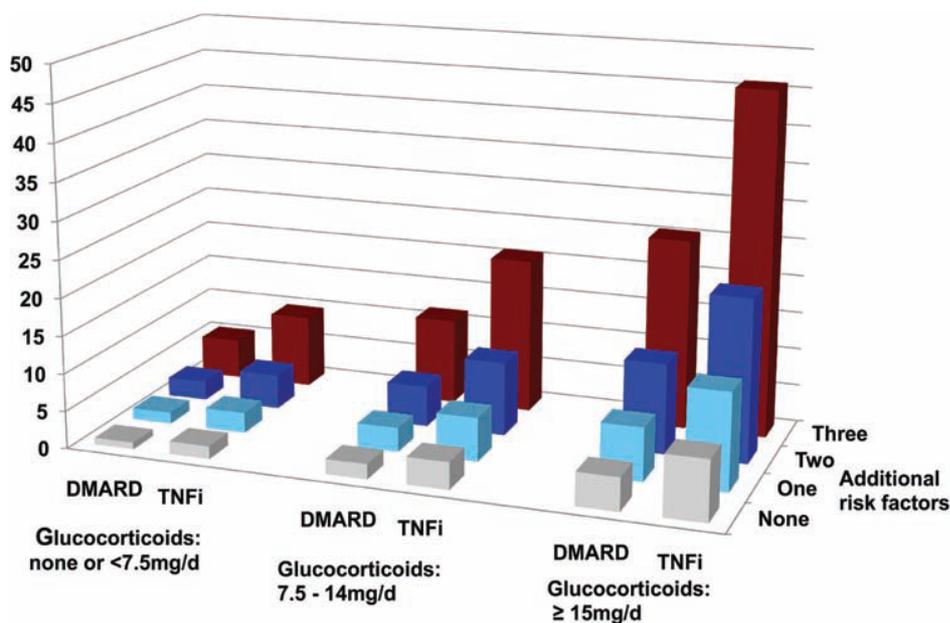
Es konnte ein Risikoscore für schwerwiegende Infektionen etabliert werden, in dem individuelle Risikofaktoren des Patienten und die Art der Therapie eingehen (siehe Abbildung 3).

In die Berechnung des Risikoscores gehen ein: das Alter der Patienten (jünger oder älter als 60 Jahre), die Funktionskapazität, schwerwiegende Infekte in den letzten 12 Monaten in der Anamnese, chronische Lungenerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, Anzahl abgesetzter DMARDs und/oder Biologika (mehr als 5 oder weniger als 5), Behandlung mit Glukokortikoiden in den letzten 6 Monaten (im Mittel Prednisolonäquivalent < 7,5 mg/Tag, 7,5 mg bis 15 mg/Tag und > 15mg pro Tag) sowie, ob eine Behandlung mit TNF-alpha-Blockern in den letzten 3 Monaten vorlag. In einem Abstract des letztjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) konnte der RABBIT Risikoscore erfolgreich validiert werden (Strangfeld A et al., DGRh 2012). Es zeigte sich eine hohe

Übereinstimmung von beobachteten schwerwiegenden Infektionen und der anhand des Risikoscores erwarteten Raten schwerwiegender Infektionen.

So würde z.B. bei RA Patienten jünger als 60 Jahre mit einer Glukokortikoidtherapie unter einer täglichen Dosis von 7,5 mg und einem TNF-alpha-Blocker eine Rate an schweren Infekten von unter 5/100 Patientenjahren angenommen werden. Bei Patienten älter als 60 Jahre, einer Glukokortikoidtherapie > 15mg/Tag, einem TNF-alpha-Blocker und einer chronischen Lungen- und Nierenerkrankung eine Anzahl von ungefähr 45 schwerwiegende Infekte/100 Patientenjahre (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3:



Aus Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Klopsch T, Zink A, Listing J. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1914-20.

Abbildung 3 zeigt die erwartete Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenjahre abhängig von Therapie und Risikoprofil.

1.8 Tocilizumab, B-Zellentwicklung und Infektanfälligkeit

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 Rezeptor, welcher an der Zelloberfläche und im Blut gefunden werden kann. Tocilizumab hemmt die nachgeschaltete Transduktionskaskade von Interleukin-6, einem Zytokin mit unterschiedlichsten Effekten, welche auch zur Inflammationskaskade bei der RA beitragen. Es werden die Funktionen von Neutrophilen, T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Osteoklasten, sowie die hepatische Akut-Phase-Reaktion beeinflusst (De Keyser FD, *Curr Rheumatol Rev* 2011).

Interleukin-6 induziert in vitro die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper produzierende B-Zellen. Somit könnte Tocilizumab, ähnlich wie Rituximab, Einfluss auf die B-Zellentwicklung haben. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass Tocilizumab eine signifikante Reduktion der Pre-Switch und Post-Switch-Memory B-Zellen induziert. Zusätzlich waren die Anzahl der IgG+ und IgA+ B-Zellen reduziert. (Roll P et al., Arthritis Rheum 2011).

Dieser Umstand könnte ebenfalls in der Langzeittherapie mit Tocilizumab einen Einfluss auf die Serum-Immunglobulinspiegel haben. Hierzu gibt es bisher kaum Publikationen (Roll P et al., Arthritis Rheum 2011).

In den Zulassungsstudien war die Anzahl der schweren Infekte relativ gering und variierte von 2,2 bis 9,98 schwere Infekte pro 100 Patientenjahre (Maini RN et al., Arthritis Rheum 2006).

1.9 Zielsetzungen

Die Häufigkeit von schweren Infekten als Nebenwirkung einer immunsuppressiven Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen war in den letzten Jahren, insbesondere auch durch die Einführung der neuen Biologika-Therapien, von großem Interesse. Hierzu findet sich eine Vielzahl an Publikationen.

Zu einem weiteren Informationsgewinn konnten Biologika-Register, wie das deutsche RABBIT-Register beitragen. Hier wurde auch ein Risikoscore etabliert, der Patienten mit einem erhöhten Risiko an schwerwiegenden Infektionen zu erkranken, identifizieren soll. Die Immunglobulinspiegel der Patienten wurden im Rahmen des RABBIT-Registers nicht erfasst. Über die Häufigkeit und das Risiko von nicht-schweren (Minor)-Infektionen lassen sich deutlich weniger Publikationen finden.

Die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie unter einer antirheumatischen Therapie wurde bereits zum ersten Mal Ende der 1970er Jahre bei der Therapie mit Gold beschrieben. Dieser Zusammenhang wurde wieder ins Bewusstsein gerufen durch die Zulassung der B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab, bei der ebenfalls die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie aufgrund der Wirkungsweise logisch erscheint und auch beschrieben wurde.

Bisher wurde nicht untersucht, wie häufig bei anderen Basistherapien oder der Biologika-Therapien außer Rituximab eine Hypogammaglobulinämie auftritt. Darüberhinaus wurde bisher bei dieser Patientengruppe nicht untersucht, ob die Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie mit einer vermehrten Infektanfälligkeit korreliert.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese ist, dass eine Hypogammaglobulinämie unter antirheumatischer, immunsuppressiver Therapie zu einer vermehrten Infektanfälligkeit bei den behandelten Patienten führt.

2. Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, die in der Rheumaeinheit der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München betreut werden, wurden von den behandelnden Ärzten gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen. Bei Interesse wurde eine detaillierte Information über die Studie anhand des Informationsmaterials (s. Anhang) ausgehändigt. Die erfolgte Aufklärung und die Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme durch Patient und aufklärenden Arzt wurden dokumentiert.

2.2 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Teilnehmer das 18. Lebensjahr vollendet haben und eine uneingeschränkte Fähigkeit zur informierten Einwilligung musste gegeben sein.

Die Teilnehmer der Studie waren ambulant betreute Patienten der Rheumaeinheit. Die Patienten wurden unabhängig von ihrer rheumatologischen Grunderkrankung eingeschlossen (Arthritiden, Kollagenosen oder Vaskulitiden) und auch unabhängig von der Art ihrer antirheumatischen Therapie (Glukokortikoide, DMARDS, Biologika oder Therapiepause).

Patienten, die bereits mit einer Immunglobulin-Substitution behandelt wurden, durften nicht eingeschlossen werden. Patienten ohne gesicherte rheumatologische Erkrankung wurden von der endgültigen Analyse ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung und Entwurf des Fragebogens

Primär wurden die Patienten nach stattgehabten Infekten in den letzten 12 Monaten befragt. Die Befragung wurde nach Organsystemen getrennt (oberer Respirationstrakt, ableitende Harnwege, Darm und Haut) und ebenso wurde nach Wundheilungsstörungen gefragt (siehe Fragebogen). Erhoben wurde sowohl, wie häufig ein Infekt des betreffenden Organsystems in den letzten 12 Monaten aufgetreten war, als auch ob eine Antibiotikatherapie notwendig gewesen war. Die Frage nach Problemen bei der Wundheilung erfolgte, um abschätzen zu können, ob Wundinfekte z.B. nach Operationen auftraten, die ebenfalls als Nebenwirkung bei antirheumatischer Therapie bekannt sind.

Um den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten abschätzen zu können und weitere prädisponierende Erkrankungen für eine vermehrte Infektanfälligkeit zu erheben, erfolgte zusätzlich die Befragung nach weiteren Erkrankungen (z.B. nach einem Diabetes mellitus, schwerer Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz) die zu einer Infektanfälligkeit beitragen können. Des Weiteren wurde nach Tabakkonsum gefragt, welcher ebenfalls einen negativen Einfluss bezüglich der Infektabwehr der oberen Atemwege haben kann. Zusätzlich wurde der Impfstatus der Patienten erfragt, welcher einen protektiven Einfluss auf die Infektanfälligkeit haben könnte.

2.4 Fragebogen

Nr. 001

Fragebogen zur Infektanfälligkeit in den letzten 12 Monaten

Name _____ Geb. Datum _____

Behandelnder Arzt in der Rheumaeinheit _____

Datum der Befragung _____ Beruf _____

Erkrankung

Rheumatoide Arthritis

Morbus Bechterew

Psoriasis-Arthritis

Andere _____

Seit wann erkrankt: _____

Andere chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes, Herzschwäche)

Rauchen nein ja wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag _____

Therapie

Kortison wenn ja, mg pro Tag _____

MTX Arava Andere _____

Remicade Humira Enbrel Simponi Cimzia

Mabthera RoActembra Orencia

Therapie seit _____ (Monat/Jahr)

Vortherapien _____

Infekte in den letzten 12 Monaten

Erkältung, grippaler Infekt	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bronchitis, Nasennebenhöhlen	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Lungenentzündung	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Blasenentzündung	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Darminfekt	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hautinfektionen	Anzahl_____	Antibiotika Therapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Probleme bei der Wundheilung			<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Hat eine Infektion einen Krankenhausaufenthalt notwendig gemacht?

ja nein

wenn ja, welche Infektion _____

wenn ja, wie behandelt _____

Ist eine Zunahme der Infekte unter Ihrer aktuellen antirheumatischen Therapie aufgetreten?

ja nein

wenn ja,

weniger Infekte bei der Vortherapie

oder

weniger Infekte ohne Therapie

Impfungen

Pneumokokken

Grippe

Andere

2.5 Definition einer pathologischen Infektanfälligkeit in unserer Studie

Analog der in der Einleitung zitierten Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten wurde in unserer Studie eine vermehrte pathologische Infektanfälligkeit definiert:

Vier oder mehr Erkältungen in den letzten 12 Monaten; oder

Drei oder mehr Episoden einer Bronchitis/Sinusitis in den letzten 12 Monaten; oder

Drei oder mehr Haut-, Darm- oder Harnwegsinfekte in den letzten 12 Monaten.

Eine schwere Infektion wurde definiert als eine Pneumonie oder Infektion, die einen stationären Aufenthalt notwendig gemacht haben in den letzten 12 Monaten.

2.6 Statistik

Zur Dokumentation der erhobenen Daten des Fragebogens sowie der Blutwerte wurde eine Excel-Datei (Windows, Microsoft Inc., USA) erstellt. Die unterschiedlichen Diagnosen und Therapien wurden mit einer benutzerdefinierten Zahl codiert. Dies war notwendig, um die Daten anschließend für die statistischen Berechnungen auswerten zu können. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket STATA Version 11 (Texas, USA) durchgeführt. Als signifikant wurde ein p-Wert von $p < 0,05$ gewertet.

2.7 Quantitative Serum-Immunglobulin-Bestimmung

Die Bestimmung der Immunglobuline erfolgte im Institut für klinische Chemie aus dem Serum der Patienten zu dem Zeitpunkt der Befragung. Es erfolgte nur eine einmalige Bestimmung der Serum-Immunglobuline. Die Bestimmung erfolgte als Isotyp-spezifisches ELISA Verfahren für IgG, IgA und IgM.

Eine Hypogammaglobulinämie wurde für diese Studie definiert als Reduzierung eines der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) unterhalb des Normbereiches unseres Labors.

Normbereiche:

IgG 800 – 1800 mg/dl

IgA 90 – 450 mg/dl

IgM 60 – 250 mg/dl

2.8 Erfassung der Daten, Vorgehen bei inkompletten Angaben

Inkomplette Angaben z.B. wenn der Zeitpunkt der Erstdiagnose gefehlt hat, sowie die Dauer der Therapie wurden durch die Patientenakte oder den Arztbrief ergänzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenzahlen

Den Fragebogen füllten 291 Patienten der Rheumaeinheit aus. Insgesamt 9 Patienten hatten sich zum ersten Mal in der Rheumaeinheit vorgestellt und hatten schließlich keine entzündlich rheumatische Erkrankung im eigentlichen Sinne (Arthrose (4), Fibromyalgie-Syndrom (5)) Diese wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Von den 282 Patienten waren 183 (64,9%) weiblich und 99 (35,1%) männlich. Das Alter der Befragten reichte von 21 Jahren bis 86 Jahren, im Mittel 56,2 Jahre (Standardabweichung (SD) 15.8).

3.2 Erkrankungen

Die Befragten wiesen ein breites Spektrum aller Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auf.

An einer RA erkrankt zu sein gaben 135 von 282 Patienten (47,9%) an. Eine Spondylarthropathie (SpA) gaben 80 der Befragten (28,4%) an. Hierunter wurden folgende Erkrankungen zusammengefasst: der Morbus Bechterew oder Ankylosierende Spondylitis (AS) (44 Patienten), die Psoriasis-Arthritis (PsA) (32 Patienten), reaktive Arthritis (2 Patienten) und das SAPHO-(Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis) Syndrom (2 Patienten).

28 Befragte (9,9%) waren an einer Kollagenose erkrankt, darunter hatten jeweils 6 Patienten eine systemische Sklerose und einen systemischen Lupus erythematodes (SLE). 4 Patienten litten an einer Myositis, 2 von diesen im speziellen an einem Anti-Jo1-Syndrom. Ebenfalls 4 Patienten (1,4%) hatten ein CREST-(Calcinosis cutis- Raynaud Syndrom - Ösophagusdysmotilität - Sklerodaktylie -Teleangiektasien) Syndrom, jeweils 2 eine Mixed-Connective-Tissue Disease, ein Sjögren Syndrom und eine undifferenzierte Kollagenose und jeweils ein Befragter gaben ein Overlap-Syndrom und einen systemischen Lupus mit RA an.

Auf die Gruppe der Vaskulitiden verteilten sich 23 von 282 Patienten (8,6%). Hierbei machte die Gruppe der Arteriitis temporalis/Polymyalgia rheumatica mit 15 Patienten (65,2% der Patienten mit Vaskulitiden) den größten Anteil aus. Die weiteren verteilten sich auf Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener, 5 Patienten), jeweils nur einer gab eine mikroskopische Polyangiitis, eine Panarteriitis nodosa oder einen Morbus Behcet an.

Im Weiteren waren 16 Patienten zu keiner der oben aufgeführten Gruppen einzuordnen (undifferenzierte Arthritis (6), Monarthritis (2), Gicht (2), adulter Morbus Still (2), Polychondritis (2), Sarkoidose (1) und juvenile idiopathische Arthritis (1)).

3.2.1 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer variierte von unter einem Jahr (Minimum 1 Monat) bis hin zu maximal 45 Jahren, im Mittel entsprach dies einer Krankheitsdauer von 9,9 Jahren (SD 9,2).

Wenn man die größte Erkrankungsgruppe, die RA, genauer betrachtet, zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster der Erkrankungsdauer, nämlich eine maximale Erkrankungsdauer von 43 Jahren, minimal 4 Monate mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 11,0 Jahren (SD 9,4).

3.3 Immunglobulinspiegel

Von insgesamt 274 Befragten lagen die Ergebnisse der quantitativen Serum Immunglobulinbestimmung vor. Es wurden IgG, IgA und IgM bestimmt. Eine Erniedrigung eines Immunglobulins (IgG, IgA und/oder IgM) unterhalb des Normbereiches wurde als Hypogammaglobulinämie gewertet. Die durchschnittlichen Werte (\pm SD) lagen bei:

IgG: 1087, \pm 283 mg/dl

IgM: 131, \pm 99 mg/dl

IgA: 243, \pm 122 mg/dl

Eine Hypogammaglobulinämie lag bei 67 Patienten (24,5%) vor.

Eine Erniedrigung des IgG war bei 39 von 274 Patienten (14,2%) nachweisbar. Der niedrigste Wert lag bei 453 mg/dl. Eine Erniedrigung des IgA war bei 6 Patienten (2,2%) nachweisbar. Eine Reduktion des IgM war bei 35 Patienten (12,8%) zu finden. Eine Hypogammaglobulinämie für IgG in Kombination mit IgA und/oder IgM war bei 12 Patienten (4,8%) nachweisbar. Nur ein Patient hatte eine globale Hypogammaglobulinämie.

Neben einer Erniedrigung der Serum-Immunglobuline ließ sich auch eine Erhöhung dieser Werte feststellen. Diese war bei 24 von 274 Patienten (8,8%) nachweisbar.

3.4 Therapien

3.4.1 Steroidtherapie

Von den 282 Patienten gaben 98 (34,9%) an, eine Therapie mit Glukokortikoiden einzunehmen. Diese waren in einem Fall 20 mg Hydrocortison, sonst Prednison oder

Prednisolon. Die Glukokortikoiddosis variierte von 0,5 mg pro Tag bis 50 mg pro Tag, Mittelwert 6,2 mg pro Tag (SD 6,2). 78 (25) Patienten nahmen eine Dosis > 2,5 mg (> 5 mg) täglich ein. Ausschließlich eine Steroidtherapie zum Zeitpunkt der Befragung erhielten 23 Patienten (8,2%).

3.4.2 DMARDs

118 Patienten wurden mit Methotrexat behandelt (41,8%). Die anderen DMARD-Therapien verteilten sich auf Leflunomid (15 Patienten), Sulfasalazin (11 Patienten), Azathioprin (9 Patienten), Hydroxychloroquin (3 Patienten), Mycophenolatmofetil (2 Patienten), ein Patient wurde mit Cyclophosphamid intravenös während der Befragung behandelt. Neun Patienten waren mit einer Kombination aus Methotrexat und einem anderen DMARD behandelt (4 mit Leflunomid, 1 mit Ciclosporin, 2 mit Sulfasalazin, 2 mit Hydroxychloroquin). 39,2% der Patienten erhielten keine DMARD-Therapie.

3.4.3 Biologika

Von den 282 Befragten wurden 115 (40,8%) mit Biologika behandelt. Der größte Anteil der Biologika verteilte sich auf TNF-alpha-blockierende Agenzien (85 Patienten, 30,1%). Hier zeigte sich eine ausgewogene Verteilung von Infliximab und Adalimumab (jeweils 30 Patienten) und Etanercept (18 Patienten). Golimumab (5 Patienten) und Certolizumab (2 Patienten) waren weniger oft vertreten.

Eine Therapie zur Interleukin-6 Rezeptor-Blockade mit Tocilizumab gaben 18 Patienten an. Mit Rituximab wurden 9 Patienten behandelt, mit Abatacept 2 und mit Anakinra ein Patient. Die Verteilung stellt Abbildung 4 nochmals dar.

Abbildung 4:

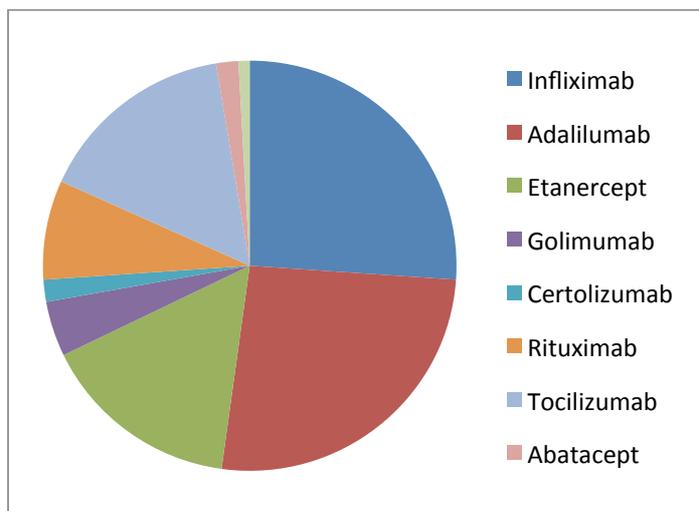


Abbildung 4: Anteil der unterschiedlichen Biologika-Therapien in unserem Kollektiv, Gesamtzahl 85 Patienten.

3.4.4 Therapiedauer

Die Therapiedauer konnte für 252 der insgesamt 282 Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt hatten, erhoben werden. Dieser Punkt wurde in einigen Fragebögen nicht ausgefüllt und konnte auch durch die Einsicht der Arztbriefe oder Akten nicht immer geklärt werden. Die Therapiedauer wurde in Monaten dokumentiert. Die Dauer der Therapie reichte von nur einer Woche bis zu 228 Monaten (entspricht 19 Jahren). Der Mittelwert der Therapiedauer betrug 46 Monate (3,8 Jahre).

3.5 Infekte

Eine subjektive Zunahme ihrer Infekte gaben 46 von 278 Befragten (16,6%) an. Davon gaben 10 an, bei der Vortherapie weniger Infekte gehabt zu haben. 31 der 46 Befragten (67,4%) gaben an, ohne Therapie weniger infektanfällig gewesen zu sein. Der Großteil der Befragten gab allerdings keine Zunahme ihrer Infekte unter der Therapie an (83,4%). 4 Patienten machten keine Angabe bei dieser Frage.

3.5.1 Schwere Infekte (Infekte mit stationärer Behandlung)

Die Frage, ob eine Infektion in den letzten 12 Monaten einen stationären Aufenthalt notwendig gemacht hat, beantworteten 18 Patienten mit ja (6,5%). Von diesen war allerdings ein Patient aufgrund einer Arthroskopie bei reaktiver Arthritis stationär behandelt worden und ein anderer Befragter gab als Grund für den stationären Aufenthalt eine Pankreatitis an. Da diese Krankheitsbilder per se nicht als Infekte gewertet werden können, waren somit aufgrund einer Infektion tatsächlich 16 der 282 Patienten (5,7%) in stationärer Behandlung.

Die Infektionen, die einen stationären Aufenthalt notwendig gemacht hatten, waren in 8 Fällen eine Pneumonie bzw. Bronchopneumonie, in 2 Fällen eine Urosepsis (hier waren es Patienten, die sowohl Urosepsis als auch Pneumonie in den letzten 12 Monaten angegeben hatten), in einem Fall ein Harnwegsinfekt. Jeweils 2 Befragte gaben als Grund für den Krankenhausaufenthalt einen Infekt der Haut oder des Darmes an. Ein stationärer Aufenthalt war aufgrund eines Herpes zoster notwendig geworden. Zwei der Befragten gaben einen spezifischen Erreger als Grund für den stationären Aufenthalt an, ohne auf die genaue Art oder Lokalisation des Infektes einzugehen. Dieses waren ein MRSA sowie Streptokokken.

Frauen waren signifikant häufiger (9,4% im Vergleich zu 3%, $p < 0.05$) schwer erkrankt als Männer. Das Alter der Patienten zeigte keinen Zusammenhang mit schweren Infektionen (siehe Tabelle 4).

Ein Zusammenhang zwischen schweren Infekten und einer Vaskulitis konnte gezeigt werden. Im Vergleich zu RA (8,4%), SpA (4,9%) und Kollagenosen (3,6%) hatten 17,4% der Patienten mit Vaskulitis schwere Infekte ($p < 0.05$). Bei den DMARD-Therapien zeigte sich ein Zusammenhang mit Azathioprin und schweren Infekten (33,3% im Vergleich zu 5,6% bei keiner DMARD-Therapie, $p = 0.002$). Bei den Biologika konnte eine signifikante Häufung von

schweren Infekten bei der Gruppe mit Tocilizumab behandelten Patienten gezeigt werden (25% schwere Infekte im Vergleich zu 7,8% schwere Infekte bei Patienten ohne Biologika-Therapien, $p = 0.024$). Hier lag allerdings ein großes Konfidenzintervall vor, sodass die Aussagekraft eingeschränkt ist. Alle weiteren Erkrankungen und Therapien zeigten keinen Zusammenhang mit schweren Infekten.

Tabelle 4: Assoziation von schweren Infekten (hier definiert als Infekte mit stationärem Aufenthalt und ambulant behandelte Pneumonie) mit den unten aufgeführten unterschiedlichen Parametern. Fett-gedruckt sind signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

	Schwerer Infekt (%)	Kein schwerer Infekt (%)	P - Wert
Geschlecht			
Männlich	3 (3%)	96 (97%)	
Weiblich	17 (9,4%)	163 (90,6%)	0,047^a
Alter			
< 60 Jahre	10 (6,4%)	147 (93,6%)	
> 60 Jahre	10 (8,2%)	112 (91,8%)	0,557 ^b
Erkrankungen			
RA	11 (8,3%)	121 (91,7%)	0,475 ^c
SpA	4 (4,9%)	78 (95,1%)	0,339 ^d
Kollagenose	1 (3,6%)	27 (96,4%)	0,437 ^e
Vaskulitis	4 (17,4%)	19 (82,6%)	0,047^f
Therapien			
Steroide	8 (8,3%)	89 (91,7%)	
Kein Steroid	12 (6,6%)	169 (93,4%)	0,619 ^g
DMARD	14 (8,3%)	154 (91,7%)	
Kein DMARD	6 (5,4%)	104 (94,6%)	0,364 ^h
MTX	6 (5,2%)	110 (94,8%)	0,925 ⁱ
Leflunomid	2 (13,3%)	13 (86,7%)	0,242 ^j
Sulfasalazin	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0,622 ^k
Azathioprin	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,002^l
Biologikum			
Anti-TNF-alpha	3 (3,5%)	82 (96,5%)	0,119 ^m
Tocilizumab	4 (25%)	12 (75%)	0,024^o
Rituximab	0 (0,0%)	9 (100%)	0,383 ^p
Dauer der Erkrankung < 1 Jahr	0 (0,0%)	32 (100%)	
Dauer der Erkrankung > 1 Jahr	20 (8,1%)	227 (91,9%)	0,095 ^q
Raucher	3 (5,6%)	51 (94,4%)	
Nicht-Raucher	16 (7,4%)	200 (92,6%)	0,634 ^r
Hypogammaglobulinämie	3 (4,6%)	62 (95,4%)	0,386 ^s

Berechnungen verglichen folgende Parameter mit schweren Infekten:

- ^a männliche versus weibliche Patienten
- ^b Patienten jünger als 60 Jahre versus Patienten älter als 60 Jahre
- ^c Patienten mit RA versus alle anderen Patienten der Studie
- ^d Patienten mit SpA versus alle anderen Patienten der Studie
- ^e Patienten mit Kollagenosen versus alle anderen Patienten der Studie
- ^f Patienten mit Vaskulitiden versus alle anderen Patienten der Studie
- ^g Glukokortikoidtherapie (unabhängig von Dosis) versus keine Glukokortikoidtherapie
- ^h DMARD-Therapie versus keine DMARD-Therapie
- ⁱ Methotrexat-Therapie versus keine DMARD-Therapie
- ^j Leflunomid-Therapie versus keine DMARD-Therapie
- ^k Sulfasalazin-Therapie versus keine DMARD-Therapie
- ^l Azathioprin-Therapie versus keine DMARD-Therapie
- ^m Anti-TNF-alpha-inhibierende Therapie versus keine Biologika-Therapie
- ^o Tocilizumab-Therapie versus keine Biologika-Therapie
- ^p Rituximab-Therapie versus keine Biologika-Therapie
- ^q Erkrankungsdauer unter einem Jahr versus länger als ein Jahr
- ^r Raucher versus Nicht-Raucher
- ^s Patienten mit Hypogammaglobulinämie versus Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln

3.5.2 Schwere Infekte und Immunglobulinspiegel

Von den oben aufgeführten 16 Patienten lagen leider bei einem Patienten keine Immunglobulinspiegel vor. Bei den übrigen 15 Patienten wiesen 2 (13%) eine Hypogammaglobulinämie für Immunglobulin G auf. 36 (14,1%) der Patienten ohne stationären Aufenthalt wiesen ebenfalls eine Hypogammaglobulinämie auf. Statistisch ergab sich kein Hinweis für einen Unterschied.

Insgesamt waren die 2 Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie und Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten jedoch häufiger krank, als die übrigen Befragten mit stationärem Aufenthalt.

Genauere Charakteristika der Patientinnen mit Hypogammaglobulinämie und stationärem Aufenthalt in den letzten 12 Monaten

Eine 68-jährige Patientin war seit 43 Jahren an einer RA erkrankt. Aktuell wurde sie mit 10mg Prednisolon/Tag behandelt, bis vor 6 Monaten bekam sie Tocilizumab. Dieses war aufgrund einer geplanten Operation und der gehäuften Infekte pausiert worden. Die Patientin hatte viele Vortherapien; u.a. Methotrexat, Leflunomid, Infliximab und Gold. Die Patientin gab in den letzten 12 Monaten außer einem stationären Aufenthalt „wegen Streptokokken“ 12 Erkältungen, 4 Bronchitiden/Sinusitiden, 2 Harnwegsinfekte und 2 Darminfektionen an. Eine weitere Erkrankung, die eine Infektanfälligkeit begünstigen könnte, wie ein Diabetes oder eine COPD, bestand nicht. Die Patientin ist Nichtraucherin.

Die zweite Patientin war eine 73-jährige, seit 2 Jahren an einer Riesenzellararteriitis erkrankte Frau. Zum Zeitpunkt der Befragung wurde sie mit 5mg Prednison/Tag und seit 12 Monaten mit Azathioprin behandelt. Als Vortherapie wurde Methotrexat eingenommen. Die Patientin musste in den letzten 12 Monaten vor der Befragung aufgrund einer Infektion zweimal stationär behandelt werden, einmal wegen einer Pneumonie, einmal wegen einer Urosepsis. Des Weiteren gab sie 2 Erkältungen, 3 Harnwegsinfekte (einer davon eine beginnende Pyelonephritis) und eine Hautinfektion an. An weiteren Erkrankungen bestand ein Diabetes mellitus Typ II und ein chronisches Vorhofflimmern. Eine chronische Lungenerkrankung, oder eine chronische Nierenerkrankung bestanden nicht. Die Patientin ist Nichtraucherin.

Tabelle 5: Immunglobulinspiegel der 2 Patientinnen mit Hypogammaglobulinämie und schweren Infekten

Patientin 1	Patientin 2
IgG 700 (norm 800 – 1800 mg/dl)	IgG 769 (norm 800 – 1800mg/dl)
IgA 196 (norm 90 – 450 mg/dl)	IgA 126 (norm 90 – 450 mg/dl)
IgM 70,9 (norm 60 – 250 mg/dl)	IgM 88,7 (norm 60 – 250 mg/dl)

Tabelle 6: Charakteristika der 13 stationär behandelten Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln

Patient	Erkrankung	Therapie	Therapiedauer	Stationär	Weitere Infekte
76 w	PsA	Infliximab und Leflunomid	36 Monate	Pneumonie und Urosepsis	3 Erkältungen, 4 Bronchitiden/Sinusitiden, 6 HWI, 4 Darm, mehrere Hautinfekte
56 w	PsA	Aktuell keine (wg. Mamma Karzinom),	zuvor MTX, Leflunomid 4 Jahre	Wg. MRSA	5 Erkältungen
69 m	PMR	MMF, Steroid	36 Monate	Haut (zusätzlich Pemphigoid)	keine
57 w	PsA	Adalimumab und MTX	32 Monate	2x Pneumonie	Wundheilungsstörung
32 w	M. Behcet	Azathioprin	12 Monate	Pneumonie	2 Erkältungen
55w	RA	MTX (bis vor 3 Monaten + Leflunomid	108 Monate	Pneumonie	1 Erkältung, 1 Haut, Wundheilungsstörung
60 w	CREST	Azathioprin, Steroid	24 Monate	Pneumonie	1 Erkältung, 1 Haut
76 m	RA	Tocilizumab, Steroid	10 Monate	Haut (infiziertes Ulcus)	1 Erkältung, 1 Bronchitis/Sinusitis, 1 Darm, 5 Haut, Wundheilungsstörung
86 w	RA	Tocilizumab	14 Monate	Bronchopneumonie	1 Bronchitis/Sinusitis, 1 HWI
66 w	RA	Leflunomid	6 Monate	Darminfektion	2 Erkältungen
58 w	RA	MTX	8 Monate	Herpes Zoster	1 Haut, Wundheilungsstörung
79 w	RA	MTX	10 Monate	HWI	1 Erkältung
82 w	PMR	Steroid	28 Monate	Darminfektion	1 Bronchitis/Sinusitis

Verwendete Abkürzungen in der Tabelle

PsA: Psoriasis Arthritis, PMR: Polymyalgia rheumatica, RA: Rheumatoide Arthritis, CREST: Calcinosis cutis-Raynaudphänomen-Esophagusbeteiligung-Sklerodaktylie-Teleangiectasien-Syndrom, MMF: Mycophenolatmofetil, MTX: Methotrexat, HWI: Harnwegsinfekt, MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

3.5.3 Vermehrte Infektanfälligkeit und Immunglobulinspiegel

Wie im Methodenteil erwähnt, wurden als auffällige Häufung von Infekten 4 oder mehr Erkältungen und 3 oder mehr Infekte (Bronchitis, Sinusitis, Harnwegsinfekte, Darm und Haut) gewertet. Zudem war eine schwere Infektion (wie z.B. Pneumonie) gewertet worden.

Eine oder mehrere dieser Kriterien erfüllten insgesamt 50 Patienten (17,9%). Bei 47 Patienten lagen Immunglobulinspiegel vor. Es ergab sich **kein Hinweis** auf einen Zusammenhang von Infektanfälligkeit und einer Hypogammaglobulinämie.

Betrachtete man nur die Patienten mit einer Häufung an Infekten ohne stationären Aufenthalt, somit eine Häufung an „Minor“-Infekten, ergab sich ebenfalls kein Hinweis für eine positive Korrelation einer Hypogammaglobulinämie und einer Infektanfälligkeit.

Tabelle 7: Hypogammaglobulinämie und vermehrte Infektanfälligkeit

Patient	Erkrankung	Therapie	Dauer	Infekte	Immunglobuline	Besonderheiten
47 w	SLE	MMF	48 Monate	8 Erkältungen, 8 Bronchitiden/Sinusitiden	IgG+, IgA-, IgM-	IgG Vorwerte reduziert, Proteinurie
73 w	Sklerodermie	Keine	Keine	4 Erkältungen	IgG-, IgA+, IgM++	
68 m	GPA	Azathioprin, Steroid	120 Monate	10 Bronchitiden/Sinusitiden	IgG+, IgA+, IgM-	DD Beteiligung bei Grunderkrankung
64 w	RA	Certolizumab, MTX, Steroid	17 Monate, 60 Monate	4 Bronchitiden, 1 Erkältung, 1 HWI, Wundheilungsstörung	IgG-, IgA+, IgM+	Raucherin, COPD
62 w	PsA	MTX	36 Monate	4 Bronchitis, 3 Erkältungen	IgG+, IgA+, IgM-	IgG grenzwertig normal, COPD, Raucherin
42 w	AS	Sulfasalazin	161 Monate	1 Pneumonie, 2 Erkältungen, 1 Darm	IgG+, IgA+, IgM-	
64 w	RA	Rituximab	10 Monate	1 Erkältung, 2 Bronchitiden, 8 Haut	IgG-, IgA+, IgM-	viele Vortherapien

Verwendete Abkürzungen in der Tabelle

SLE: Systemischer Lupus erythematoses, GPA: Granulomatose mit Polyangiitis (= M. Wegener), PsA: Psoriasis Arthritis, AS: Ankylosierende Spondylitis, RA: Rheumatoide Arthritis

MTX: Methotrexat, HWI: Harnwegsinfekt, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

3.6 Tabakkonsum

57 der Befragten gaben an, regelmäßig Zigaretten zu rauchen. Der Zigarettenkonsum reichte von 1 bis 30 Zigaretten pro Tag, im Mittel waren es 11,75 Zigaretten pro Tag. Von den Rauchern gaben 3 eine vermehrte Infektanfälligkeit an. Dies entspricht 5,2% der Raucher. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von schweren Infekten und dem Rauchen.

3.7 Patienten mit Erniedrigung der Immunglobulinspiegel ohne vermehrte Infektanfälligkeit

Wie zuvor erwähnt, ließen sich bei 24,5% der Befragten (68 von 282) eine Reduzierung der Immunglobulinspiegel für IgG, IgA, IgM oder Kombinationen dieser feststellen.

In diesem Abschnitt wird näher auf die Patienten eingegangen, die zwar eine Reduzierung der Immunglobuline aufwiesen, aber keine vermehrte Infektanfälligkeit angaben.

Eine Erniedrigung mindestens eines der Immunglobuline ließ sich bei 59 Patienten nachweisen, ohne dass eine vermehrte Infektanfälligkeit aufgetreten war. Im Vergleich dazu gab es 9 Patienten, die eine Hypogammaglobulinämie aufwiesen und eine Infektanfälligkeit angaben. Die Patienten mit Hypogammaglobulinämie waren im Mittel 60,5 Jahre alt bei der Befragung, im Vergleich hierzu waren alle Befragten im Mittel 56,2 Jahre alt. Es ergab sich ein positiver Zusammenhang von Alter und dem Nachweis einer Hypogammaglobulinämie. Patienten älter als 60 Jahre hatten signifikant häufiger eine Reduktion der Immunglobuline im Vergleich zu Patienten jünger als 60 Jahre (33,9% im Vergleich zu 17%, $p=0,001$).

Die Erkrankungsdauer der Patienten mit Hypogammaglobulinämie und aller Befragten war vergleichbar (10,7 Jahre versus 11 Jahre).

3.7.1 Erkrankungen und Hypogammaglobulinämie

Bei 131 Patienten mit RA hatten 38 (29%) eine Hypogammaglobulinämie. Von dem Anteil der Patienten mit Hypogammaglobulinämie lag die Gruppe der SpA (13 von 73 Patienten, 17,8%), der Kollagenosen (3 von 20 Patienten, 15%) und der eigentlich nicht entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Arthrose/Fibromyalgie (1 von 9 Patienten, 11%) darunter.

Über dem Prozentsatz der Patienten mit Hypogammaglobulinämie aller Befragten lag die Gruppe der Vaskulitiden (8 von 23 Patienten, 34,8%) und insbesondere die Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener) mit 3 von 5 Patienten (60%). In der statistischen Berechnung ergab sich dennoch keine signifikante Assoziation zwischen einer Hypogammaglobulinämie und einer der Erkrankungen.

Abbildung 5:

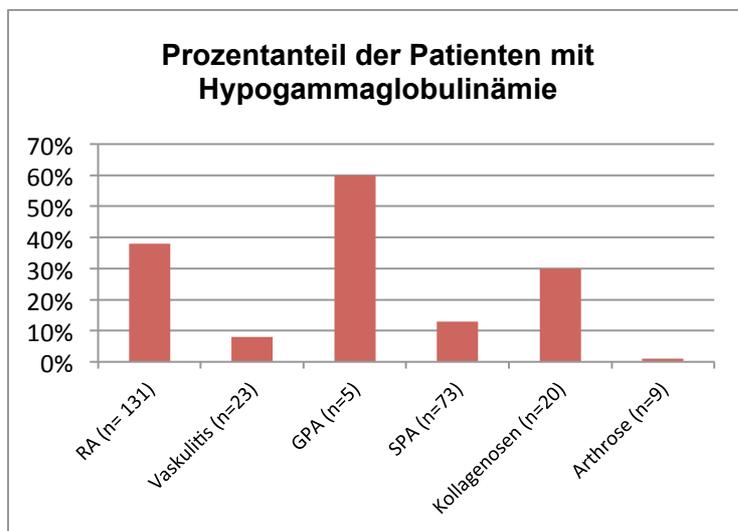
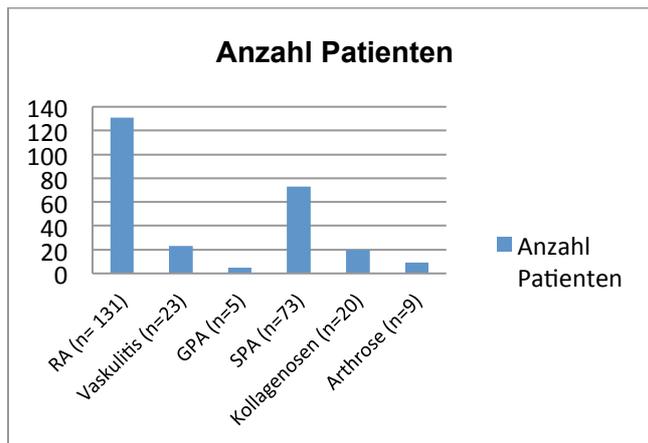


Abbildung 5: Anzahl der Patienten der unterschiedlichen Erkrankungsgruppen (blau) und Anteil der Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie (rot) bei diesen Erkrankungen, Abkürzungen in der Abbildung: RA: Rheumatoide Arthritis, GPA: Granulomatose mit Polyangiitis, SPA: Spondylarthritiden

3.7.2 Therapien, Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit

Glukokortikoide

Wie oben aufgeführt wurden 100 Patienten mit Glukokortikoiden behandelt, bei 96 dieser Patienten lagen Immunglobulinspiegel vor. Bei einem Viertel der Patienten (25%) mit Glukokortikoidtherapie wurde eine Hypogammaglobulinämie für IgG oder IgM oder Kombination aus diesen beiden festgestellt. Somit ergab sich kein Unterschied des Auftretens einer Hypogammaglobulinämie bei einer Glukokortikoid-Therapie im Vergleich zum Gesamtkollektiv (25% im Vergleich zu 24,5%). Eine Reduzierung des IgG hatten 20 Patienten mit Glukokortikoidtherapie, wovon mehr als zwei Drittel (14, 70%) eine tägliche Dosis von <15 mg Prednisolonäquivalent einnahmen und 30% (6 Patienten) >15 mg Prednisolonäquivalent. Der Patient mit der höchsten Prednisolondosis (50mg/Tag) zum Zeitpunkt der Befragung hatte ebenfalls ein reduziertes IgG. Ein reduziertes IgM hatten 4 Patienten mit Glukokortikoidtherapie, wobei einer bei >15mg/Tag lag und 3 unter einer Tagesdosis von 15mg/Tag.

Infektanfälligkeit und Glukokortikoidtherapie

Von den 16 Patienten mit schweren Infekten (stationäre Behandlung) hatten 8 (50%) eine Therapie mit Prednisolon. Keiner von diesen Patienten hatte eine Dosis > 15 mg/Tag, 3 Patienten zwischen 7,5 mg und 15 mg und 5 Patienten \leq 5 mg/Tag. Von den Patienten mit vermehrter Infektanfälligkeit hatten minimal 13,3% (4 oder mehr Erkältungen) bis maximal 37,5% (3 oder mehr Harnwegsinfekte) eine Therapie mit Glukokortikoiden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoidtherapie (5mg oder 10mg/Tag getrennt berechnet) und einer Infektanfälligkeit.

Methotrexat

Von 115 Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, lagen Immunglobulinspiegel vor. Eine Erniedrigung zeigte sich bei 30 Befragten (26%). Bei diesen 30 Patienten gab es auch Kombinationstherapien mit Biologika, nämlich bei 9 Patienten. Bei 21 Patienten, die nur mit Methotrexat behandelt wurden, war eine Hypogammaglobulinämie nachweisbar. Eine Infektanfälligkeit wiederum gaben 15 der mit Methotrexat behandelten Patienten an, von diesen war aber nur bei 3 eine Hypogammaglobulinämie nachweisbar. Dieser Zusammenhang ist auch in Abbildung 6 verdeutlicht. In der statistischen Auswertung zeigte sich ein ungefähr 2-fach erhöhtes Risiko für das Vorkommen einer Hypogammaglobulinämie unter Methotrexat-Therapie im Vergleich zu keiner DMARD-Therapie (27% im Vergleich zu 16%, $p = 0.05$, $OR=1,9$, 95% Confidence Intervall 0,99 bis 3,7). Bei der Infektanfälligkeit gab es keine positive Korrelation mit schweren oder nicht-schweren Infekten und einer Therapie mit Methotrexat.

Abbildung 6:

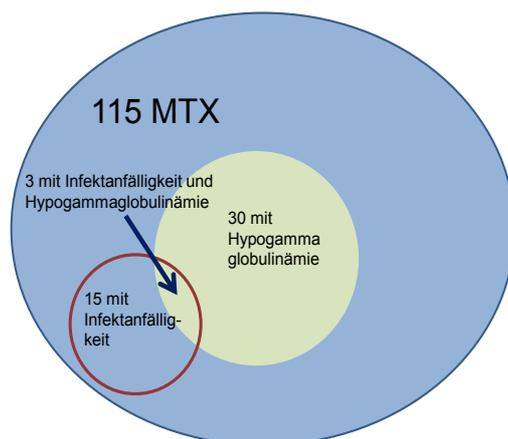


Abbildung 6: 115 Patienten unter Basistherapie mit Methotrexat (blau), Anteil der Patienten mit erniedrigten Immunglobulinspiegeln (grün), Patienten mit Infektanfälligkeit (roter Kreis) und die überlappenden 3 Patienten mit Infektanfälligkeit und Hypogammaglobulinämie (Pfeil).

Leflunomid

Insgesamt 19 Patienten waren mit Leflunomid behandelt worden, von allen lagen Immunglobulinspiegel vor. 4 von diesen Patienten waren mit einer Kombinationstherapie aus Methotrexat und Leflunomid behandelt worden. Eine Hypogammaglobulinämie wiesen 11 von den 19 Patienten (57,9%) auf. Bei der Kombinationstherapie hatten 2 von den 4 Patienten eine Hypogammaglobulinämie. Die Patienten mit Leflunomid und Hypogammaglobulinämie gaben keine vermehrte Infektanfälligkeit an. Eine Infektanfälligkeit gaben 2 von den 19 Patienten an, diese hatten jedoch keine Auffälligkeiten bei den Immunglobulinspiegeln. Es ergab sich somit kein Hinweis auf einen Zusammenhang einer Medikation mit Leflunomid und schweren oder nicht-schweren Infekten.

Allerdings gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Medikation mit Leflunomid und einer Hypogammaglobulinämie (60% im Vergleich zu 16% ohne DMARD-Therapie, $p < 0,001$). Es konnte ein fast 8-fach erhöhtes Risiko ($OR=7,9$, 95% CI 2,5 - 24,9) für eine Hypogammaglobulinämie unter Leflunomid gezeigt werden. Dieser Zusammenhang war auch bei der Kombinationstherapie mit Methotrexat signifikant ($p < 0,001$). In der Multivariaten Analyse kontrolliert für Geschlecht und Alter der Patienten konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden und es zeigte sich ein 6,7-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu keiner DMARD-Therapie für das Auftreten einer Hypogammaglobulinämie unter Leflunomid ($OR=6,69$, 95% CI 2,0 – 22,2)

Gold in der Vortherapie

Wie in der Einleitung erwähnt, ist schon seit vielen Jahren bekannt, dass eine Goldtherapie zu einer Hypogammaglobulinämie führen kann. Daher wurden die Patienten mit einer Goldtherapie in der Vorgeschichte zusätzlich ausgewertet. Eine Vortherapie mit Gold gaben 13 von 282 Patienten an, eine Hypogammaglobulinämie wiesen 5 von diesen auf (38,4%). Es zeigte sich kein positiver Zusammenhang zwischen einer Goldtherapie und einer Hypogammaglobulinämie in der Vormedikation.

Sulfasalazin

11 Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung mit Sulfasalazin behandelt worden, von diesen wiesen 3 (27%) eine Hypogammaglobulinämie auf. Eine Infektanfälligkeit wiederum gaben 2 Patienten an, einer davon hatte auch eine Hypogammaglobulinämie. Es ergab sich keine positive Assoziation zwischen einer Therapie mit Sulfasalazin und einer Hypogammaglobulinämie oder Infektanfälligkeit.

Azathioprin

Zum Zeitpunkt der Befragung wurden 9 Patienten mit Azathioprin behandelt, 3 wiesen eine Hypogammaglobulinämie auf (33,3%), allerdings hatten 5 von den 9 Patienten eine vermehrte Infektanfälligkeit (55,5%). Hiervon hatten 2 eine Hypogammaglobulinämie.

Der Zusammenhang zwischen schweren Infekten und einer Therapie mit Azathioprin war signifikant (33,3% im Vergleich zu 5,4%, $p=0.01$). Es zeigte sich ein 8,5 -fach erhöhtes Risiko für eine schwere Infektion unter Azathioprin ($OR=8,6$, 95% CI 1,7 – 43,4, $p=0,01$).

Zusammengenommen konnte bei einer DMARD-Therapie im Vergleich zu keiner DMARD-Therapie (dies fasst Patienten unter Glukokortikoid-Therapie und Biologika-Therapie zusammen) signifikant häufiger eine Hypogammaglobulinämie nachgewiesen werden (16% versus 30,1%, $p=0,009$). Somit zeigt sich ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypogammaglobulinämie unter DMARD-Therapie ($OR=2,26$, 95% CI 1,2 – 4,2, $p=0,01$)

Abbildung 7:

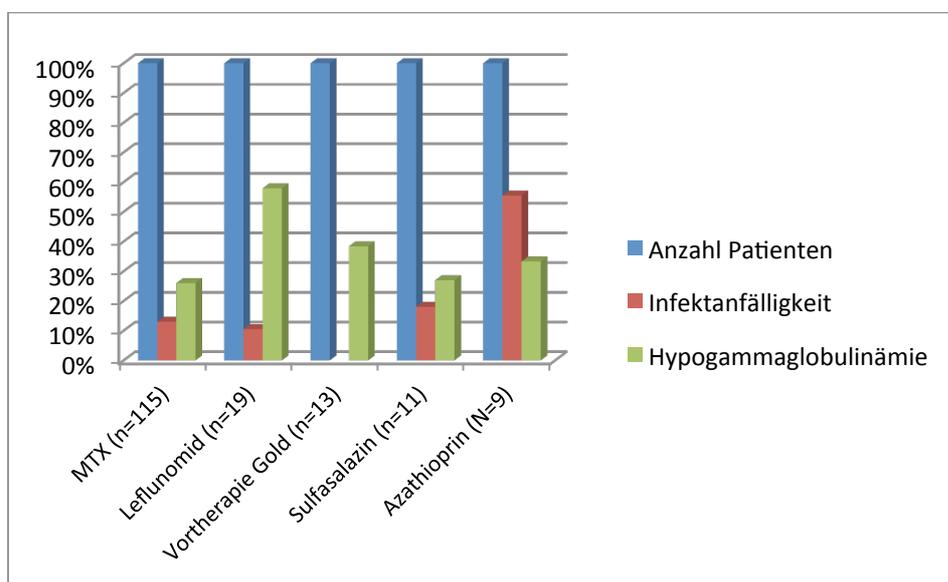


Abbildung 7: Die Patienten mit den unterschiedlichen DMARD–Therapien wurden in der Abbildung jeweils mit 100% angenommen, die Anzahl der Patienten ist in Klammern dargestellt. Der rote Balken stellt den Prozentsatz der Patienten mit Infektanfälligkeit dar, der grüne Balken den Prozentsatz der Patienten mit Hypogammaglobulinämie

Biologika

Infliximab

Von 28 der insgesamt 30 Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung mit Infliximab behandelt wurden, lagen Immunglobulinspiegel vor. Bei nur einem Patienten (3,6%) war eine Reduzierung des Immunglobulin A nachweisbar, dieser gab keine Infektanfälligkeit an. Insgesamt 3 von den 30 Patienten (10%) gaben eine Infekthäufung an. Im Vergleich zu den Patienten ohne Biologika-Therapien wiesen Patienten mit einer Infliximab Therapie signifikant seltener (3,6% im Vergleich zu 26%, $p=0,009$) eine Hypogammaglobulinämie auf.

Adalimumab

Bei 29 Patienten unter Adalimumab-Therapie lagen Immunglobulinspiegel vor, 3 (10,3%) von diesen wiesen eine Hypogammaglobulinämie auf. Zwei unterschiedliche Patienten hatten eine Infektanfälligkeit.

Etanercept

Von den insgesamt 17 Patienten unter Etanercept-Therapie hatten 6 (35,3%) zum Zeitpunkt der Befragung eine Hypogammaglobulinämie. Drei weitere Patienten hatten eine vermehrte Infektanfälligkeit. Auch hier gab es keine Korrelation zwischen Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit. Allerdings war im Vergleich zu Infliximab bei Etanercept (3,6% im Vergleich zu 35,3%) häufiger eine Hypogammaglobulinämie nachweisbar.

Golimumab

Von 4 Patienten unter Golimumab Therapie lagen Immunglobulinspiegel vor, einer (25%) hatte eine Hypogammaglobulinämie für Immunglobulin G, ein weiterer Patient gab eine Infektanfälligkeit an.

Certolizumab

Nur 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung mit Certolizumab behandelt worden, interessanterweise hatten beide eine Hypogammaglobulinämie (100%). Einer dieser zwei Patienten hatte auch eine Erhöhung der Infektrate angegeben.

Abatacept

Auch mit dieser Substanz wurden nur 2 Patienten therapiert, hier wiesen ebenfalls beide eine Hypogammaglobulinämie auf (100%). Keiner dieser Patienten berichtete aber über vermehrte Infekte.

Rituximab

Mit Rituximab wurden zum Zeitpunkt der Befragung 9 Patienten behandelt, von diesen hatten 5 (54,5%) eine Reduzierung der Immunglobuline. Eine Patientin unter Rituximab-Therapie gab vermehrte Infekte an und hatte auch eine Hypogammaglobulinämie. Somit ergab sich ein 3,5-fach erhöhtes Risiko für eine Hypogammaglobulinämie bei Therapie mit Rituximab im Vergleich zu keiner Biologika-Therapie (OR=3,54, 95% CI 0,91 - 13,81). Es zeigte sich ein Trend, der Zusammenhang war allerdings nicht signifikant (55,6% im Vergleich zu 26%, $p=0,054$). In der Multivariaten Analyse korrigiert für Alter und Geschlecht zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang und ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine Hypogammaglobulinämie unter Rituximab-Therapie (OR=4,0, 95% CI 0,99 – 16,72, $p=0,05$)

Tocilizumab

Von 17 mit Tocilizumab behandelten Patienten lagen Immunglobulinspiegel vor. Hiervon zeigten 4 (23,5%) eine Reduzierung. Eine Infektanfälligkeit hatten 3 Patienten, keiner von diesen hatte eine Hypogammaglobulinämie.

Insgesamt zeigen TNF-alpha-Blocker ein 50% geringeres Risiko für eine Hypogammaglobulinämie im Vergleich zu allen anderen Therapien (Glukokortikoide, DMARDs, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab) (OR= - 0,50, 95% CI 0,26 – 0,98, p=0,05)

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Abbildung 8.

Abbildung 8:

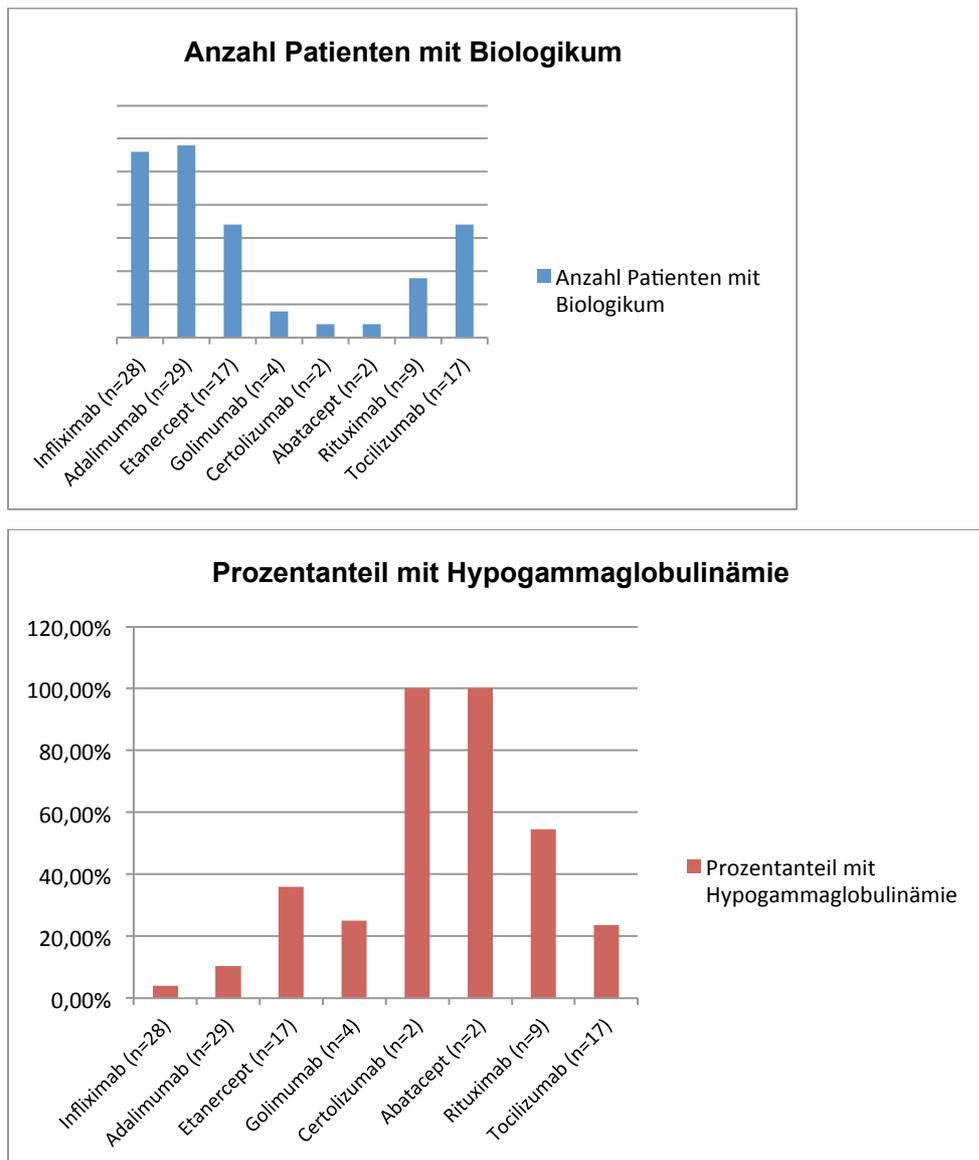


Abbildung 8: Die obere Grafik stellt die Anzahl der Patienten unter den unterschiedlichen Biologika-Therapien dar. Die untere Grafik den Prozentanteil der Patienten mit Hypogammaglobulinämie unter Biologika-Therapie.

3.8 Anzahl der Vortherapien und Hypogammaglobulinämie

Ob es einen Zusammenhang geben könnte zwischen der Anzahl der Vortherapien und dem Nachweis einer Hypogammaglobulinämie wurde ebenfalls untersucht.

Patienten, die mindestens 3 Vortherapien vor der aktuellen antirheumatischen Therapie hatten, wiesen in 35,9% (14 von 39 Patienten) eine Hypogammaglobulinämie auf. Bei Patienten mit mehr Vortherapien ≥ 4 oder ≥ 5 erhöhte sich der Anteil der Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie weiter. 9 von 21 Patienten mit mindestens 4 Vortherapien (42,9%) hatten eine Hypogammaglobulinämie und 6 von 11 Patienten (54,5%) mit mindestens 5 Vortherapien.

3.9 Kombinierte Reduktion der Immunglobulinspiegel ohne Infekthäufung

Wie eingangs aufgeführt, hatten 11 Patienten nicht nur für ein Immunglobulin eine Hypogammaglobulinämie, sondern auch für IgG, IgA und/oder IgM in Kombination.

Da diese Patientengruppe möglicherweise größere Veränderungen im B-Zell-Kompartiment aufweisen könnte, wurden die Charakteristika dieser Patienten nochmals hervorgehoben.

Die Patientin mit der Arthrose ohne Therapie war für die vorhergehenden statistischen Auswertungen aus der Berechnung herausgenommen worden.

Tabelle 8 Charakteristika der Patienten mit einer kombinierten Hypogammaglobulinämie ohne Infektanfälligkeit

Patient	Erkrankung	Therapie	Vortherapien	Immunglobulinspiegel	Besonderheiten
61 w	RA	Abatacept+Lef	5	IgG 558, IgM 52	
83 m	RA	MTX	0	IgG 555, IgM 48	
85 w	RA	Steroid	0	IgG 685, IgM 56,2	
68w	PsA	Tocilizumab+Lef	6	IgG 556, IgA 81,2	
75 w	RA	Tocilizumab+Lef	5	IgG 653, IgM 58,4	Rituximab in Vortherapie
67 w	PMR	Leflunomid	1	IgG 666, IgM 16,8	Diabetes Typ I
50 w	RA	Rituximab	4	IgG 613, IgA 82,2, IgM 54,8	15 Zigaretten/Tag
61 w	RA	MTX	3	IgG 763, IgM 59,7	
83 w	Gicht	Colchicin, Steroid	1	IgG 598, IgA 68,5	
68 w	Arthrose	Keine	Keine	IgG 660, IgM 51,3	Carbamazepin Therapie
61 w	Myositis	MTX, Steroid	Keine	IgG 634, IgM 45,3	Paraneoplastisch, im Verlauf metast. Karzinom diagnostiziert

Verwendete Abkürzungen in der Tabelle:

RA: Rheumatoide Arthritis, PsA: Psoriasis Arthritis, PMR: Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis, Lef: Leflunomid

Normbereiche der Immunglobulinspiegel: IgG 800-1800 mg/dl, IgA 90-450 mg/dl, IgM 60-250 mg/dl

3.10 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Hypogammaglobulinämie

Ein größerer Anteil von Patienten mit Hypogammaglobulinämie im Vergleich zur Gesamtzahl der Befragten (68 von 282, 24,5%) zeigten sich bei einer Therapie mit Leflunomid (11 von 19 Patienten, 57,9%), einer Therapie mit Rituximab (5 von 9 Patienten, 54,5%) und mindestens 5 unterschiedliche Therapien vor der aktuellen antirheumatischen Therapie (6 von 11 Patienten, 54,5%).

Bei einer Therapie mit Abatacept und Certolizumab hatten alle behandelten Patienten eine Hypogammaglobulinämie. Hier waren allerdings nur jeweils 2 Patienten mit der Substanz behandelt worden. Eine im Vergleich zur Gesamtzahl der Befragten niedrigere Rate an Hypogammaglobulinämie wiesen Patienten auf, die mit Infliximab behandelt wurden. Hier hatte nur 1 von 28 Patienten (3,6%) eine Hypogammaglobulinämie.

Tabelle 9 Zeigt die Assoziation einer Hypogammaglobulinämie mit den unterschiedlichen unten aufgeführten Parametern. Die fettgedruckten Werte stellen die signifikanten Unterschiede dar. Kursiv gedruckte Werte stellen einen Hinweis für eine Assoziation dar, ohne das Signifikanzniveau ($\leq 0,05$) zu erreichen.

	Normale Immunglobuline (%)	Reduzierte Immunglobuline (%)	P - Wert
Geschlecht			
Männlich	72 (34,7%)	22 (32,8%)	
Weiblich	135 (65,2%)	45 (67,2%)	0,770a
Alter			
< 60 Jahre	127 (83%)	26 (17%)	
> 60 Jahre	80 (66,1%)	41 (33,9%)	0,001b
Therapien			
Steroide	141 (78,8%)	38 (21,2%)	
Kein Steroid	65 (69,1%)	29 (30,9%)	0,079c
DMARD	116 (69,9%)	50 (30,1%)	
Kein DMARD	89 (84%)	17 (16%)	0,009d
MTX	84 (73%)	31 (27%)	0,049e
Leflunomid	6 (40%)	9 (60%)	< 0,0001f
Biologikum			
Anti - TNF	67 (83,7%)	13 (16,3%)	0,042g
Infliximab	27 (96,4%)	1 (3,6%)	0,009h
Tocilizumab	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0,820i
Rituximab	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,054j
Dauer der Erkrankung < 1 Jahr	28 (87,5%)	4 (12,5%)	
Dauer der Erkrankung > 1 Jahr	179 (74%)	63 (26%)	0,094k
Raucher	41 (20,5%)	11 (16,9%)	
Nicht - Raucher	159 (79,5%)	54 (83,1%)	0,528l
Stationäre Infekte	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,320m
Vermehrte nicht schwere Infekte	23 (71,9%)	9 (28,1%)	0,607n
Infektanfälligkeit (schwere + nicht schwere Infekte)	36 (76,6%)	11 (23,4%)	0,918o

Berechnungen verglichen:

^a männliche versus weibliche Patienten

^b Patienten jünger als 60 Jahre versus Patienten älter als 60 Jahre

^c Glukokortikoidtherapie (unabhängig von Dosis) versus keine Glukokortikoidtherapie

^d DMARD-Therapie versus keine DMARD-Therapie

^e Methotrexat-Therapie versus keine DMARD-Therapie

^f Leflunomid-Therapie versus keine DMARD-Therapie

^g Anti-TNF-alpha-inhibierende Therapie versus alle anderen Therapien

^h Infliximab-Therapie versus keine Biologika-Therapie

ⁱ Tocilizumab-Therapie versus keine Biologika-Therapie

^j Rituximab-Therapie versus keine Biologika-Therapie

^k Erkrankungsdauer unter einem Jahr versus länger als ein Jahr

^l Raucher versus Nicht-Raucher

^m Patienten mit schweren Infekten versus normale oder reduzierte Immunglobulinspiegel

ⁿ Patienten mit nicht-schweren Infekten versus normale oder reduzierte Immunglobulinspiegel

^o Patienten mit vermehrter Infektanfälligkeit (schwer und nicht-schwer) versus normale oder reduzierte Immunglobulinspiegel

3.11 Impfungen

Im Fragebogen erfolgte zusätzlich die Erhebung des Impfstatus der Patienten der Rheumaeinheit. Von den 291 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten, machten 131 keine Angabe zum Impfstatus. Die übrigen 160 waren in 78 Fällen gegen Influenza geimpft und in 53 Fällen gegen Pneumokokken und Influenza. Zwei Patienten gaben an, auch gegen Meningokokken geimpft worden zu sein. Somit waren 45% der Patienten gegen Influenza geimpft, 18% zusätzlich gegen Pneumokokken.

4. Diskussion

Zwei Drittel der Teilnehmer unserer Studie waren weiblich, ca. ein Drittel männlich. Diese Verteilung zwischen den weiblichen und männlichen Befragten spiegelt die Häufung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der weiblichen Bevölkerung wider. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Therapien, mit einem großen Prozentsatz der Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, spiegelt die Bedeutung des Methotrexat als das „Anchordrug“ in der antirheumatischen Therapie wider (Manger B, Checkliste Rheumatologie, 4. Auflage, 2012).

Dennoch gab es auch einen (überraschend) hohen Anteil an Patienten ohne DMARD Therapie. Der große Anteil der Patienten (41%), die keine DMARD Therapie erhalten haben, erklärt sich daraus, dass sich die Zahl zusammensetzt aus den Patienten, die nur mit Steroiden behandelt wurden (z.B. die Gruppe der Patienten mit Arteriitis temporalis/PMR), denen, die Biologika als Monotherapie erhalten (gebräuchlich im Bereich der Spondylarthropathien) und aus der kleineren Gruppe, die während der Befragung keine Therapie erhielt, aber in der Vortherapie mit Immunsuppressiva behandelt wurde.

Infektanfälligkeit

Für unsere Studie wurde eine pathologische Infektanfälligkeit definiert, wie in den meisten vorliegenden Studien zu Infekten unter immunsuppressiver Therapie, als das Auftreten eines Infektes, welcher einen stationären Aufenthalt notwendig gemacht hat. Weiterhin wurde eine Pneumonie, welche ambulant behandelt wurde, als schwerer Infekt und somit als eine pathologische Infektanfälligkeit gewertet. Bezüglich des Auftretens von nicht-schweren Infekten unter antirheumatischer Therapie gibt es deutlich weniger Studien. Dies liegt wahrscheinlich zum einen daran, dass die Definition einer pathologischen Infektanfälligkeit bei nicht-schweren Infekten nicht genau festgelegt ist, dass die Dokumentation und Verifizierung eines schweren Infektes deutlich einfacher und exakter ist und zum anderen dass die Häufigkeit und das Auftreten von schweren Infekten für das Sicherheitsprofil der Medikamente wichtiger erscheint.

Aufgrund der in der Einleitung erwähnten älteren epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von Atemwegsinfekten in der Bevölkerung des US-Bundesstaates Michigan wurde für unsere Studie eine bestimmte Anzahl an nicht-schweren Infekten als pathologisch gewertet. Da eine Erkältung bzw. ein grippaler Infekt erfahrungsgemäß auch bei ansonsten Gesunden häufiger im Jahr auftreten kann, wurde hier die Grenze zwischen normal und auffällig bei 4 oder mehr Erkältungen pro Jahr gezogen. Infekte der oberen und unteren Atemwege (wie Sinusitis, Otitis, Bronchitis) und Harnwegsinfekte, bei denen auch eher von einer bakteriellen

Genese ausgegangen werden kann, treten seltener pro Jahr auf, daher wurde hier die Grenze bei 3 oder mehr dieser Infekte angenommen.

In dieser Studie konnte eine Inzidenz von 7,17 schweren Infektionen/100 Patientenjahre errechnet werden. Somit liegt unsere Inzidenz über der in der jüngeren Literatur beschriebenen Anzahl der schweren Infekte. In der Studie von Widdifield und Mitarbeitern wurde eine Inzidenz von 4,64 schwere Infekte/100 Patientenjahre bei RA Patienten älter als 66 Jahre (Widdifield J et al., Arthritis Care Res 2013) bei Smitten und Mitarbeitern eine noch niedrigere Rate von 3,86 schwere Infekte/100 Patientenjahre beschrieben (Smitten AL et al., Rheumatol 2008). Auch die aktuellen Auswertungen der Daten aus dem RABBIT-Register (Strangfeld A et al., Ann Rheum Dis 2011) zeigen unter Therapie mit TNF-alpha-Blockern eine Rate von 4,8 schweren Infektionen/100 Patientenjahre im ersten Jahr und eine Reduktion der Anzahl im dritten Jahr auf 2,2/100. RA-Patienten unter DMARD Therapie haben in der Auswertung des RABBIT-Registers eine niedrige Rate von 2,3 schwere Infekte/100 Patientenjahre. Im Unterschied zu diesen Daten stehen die älteren Daten von Doran und Mitarbeitern (Doran MF et al., Arthritis Rheum 2002), die die Patientendaten bis zum 01.01.2000 auswerteten. In dieser Arbeit wurden 9,57 schwere Infekte/100 Patientenjahre berichtet. In einer älteren Auswertung des RABBIT-Registers (Listing J et al., Arthritis Rheum 2005) wurde eine Inzidenz von 6,4 schwere Infekte/100 Patientenjahre unter Etanercept-Therapie errechnet. Somit stehen unsere Daten zwischen den jüngeren und älteren Daten der Literatur.

Eine mögliche Ursache für den Unterschied mit den jüngeren Daten könnte an der Definition der schwerwiegenden Infekte in unserer Studie liegen. Wenn nur Patienten mit einem stationären Aufenthalt aufgrund eines Infektes berechnet werden (und nicht zusätzlich die ambulant behandelten Pneumonien), dann ergibt sich eine Inzidenz von 5,4 schwere Infekte/100 Patientenjahre.

Eine weitere mögliche Ursache, warum unsere Rate an schweren Infekten höher ist, wäre, dass in unserer Kohorte nicht nur Patienten mit RA eingeschlossen wurden. In der statistischen Auswertung unserer Daten zeigte sich ein 5-fach erhöhtes Risiko für schwere Infekte bei Patienten mit einer Vaskulitis. Somit könnten die Vaskulitis-Patienten die Rate erhöht haben.

Ein Grund, warum die Patienten mit Vaskulitis (ein Teil der insgesamt 23 Patienten mit Vaskulitis waren ANCA-assoziierte Vaskulitiden) signifikant häufiger schwere Infekte hatten, könnte zum einen an der häufigen Beteiligung der Lunge und der Nasennebenhöhlen bei diesen Erkrankungen liegen, die wiederum für Infekte in diesen Körperregionen prädisponieren könnte (Wall N et al., Nat Rev Nephrol 2012). Zum anderen werden die ANCA-assoziierten Vaskulitiden zu Beginn der Erkrankung meist sehr intensiv mit Cyclophosphamid und hochdosierten Glukokortikoiden behandelt. Bei beiden Therapien ist eine höhere Infektrate beschrieben. Allerdings hatten in unserer Kohorte zum Zeitpunkt der Befragung kein Patient mit einer Vaskulitis eine aktuelle Cyclophosphamid-Therapie. Dennoch könnte eine Vortherapie mit diesen Substanzen einen Einfluss auf die erhöhte Infektrate in den letzten 12 Monaten vor der Befragung gehabt haben.

Vergleichbar mit den Daten, die Sacha Bernatsky und Mitarbeiter gezeigt hatten (Bernatsky S et al., Rheumatology 2007) wo es zu einem moderaten Anstieg der Infektrate unter Therapie mit Azathioprin kommt, konnte auch in unserem Patientenkollektiv signifikant häufiger eine Infektanfälligkeit bei Therapie mit Azathioprin gezeigt werden. In unserer Studie konnte ein 8,5-fach erhöhtes Risiko für schwere Infekte im Vergleich zu Patienten ohne DMARD Therapie, korrigiert nach Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung, gezeigt werden. Dies bedeutet nicht, dass die Patienten gar keine Therapie hatten, sondern nur keine Therapie mit einem DMARD. Somit zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine erhöhte Infektrate unter Azathioprin, auch im Vergleich mit Biologika-Monotherapie und Glukokortikoid-Monotherapie. Dieser Zusammenhang könnte auch dadurch bedingt sein, dass unter den Patienten mit Azathioprin-Therapie verhältnismäßig mehr Patienten mit einer Vaskulitis waren.

Im Unterschied zu Bernatsky und Mitarbeitern (Bernatsky S et al., Rheumatology 2007), sowie Dixon und Mitarbeitern (Dixon WG et al., Ann Rheum Dis 2012; Dixon WG et al., Ann Rheum Dis 2011) konnten wir keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Infektrate und einer Glukokortikoidtherapie feststellen. Dies mag an den relativ niedrigen durchschnittlichen Glukokortikoiddosen bei den Patienten unseres Kollektivs liegen. Es wurden zum Zeitpunkt der Befragung nur 6 Patienten mit einer Glukokortikoiddosis von mehr als 15mg pro Tag behandelt. Bei Vergleich der Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie von 10mg oder mehr pro Tag im Vergleich zu allen anderen Patienten zeigte sich aber ebenfalls kein Zusammenhang mit einer Infektanfälligkeit.

Die höchste Rate an Infekten konnte für eine Therapie mit Cyclophosphamid gezeigt werden (Bernatsky S et al., Rheumatology 2007). Nur einer der Patienten unserer Studie hatte eine aktuelle Cyclophosphamid-Therapie (seit 7 Monaten). Die Patientin war an einer Sklerodermie erkrankt und gab überhaupt keine Infekte in den letzten 12 Monaten an. Aufgrund der zu geringen Anzahl kann hier keine Aussage über eine vermehrte Infektanfälligkeit bei Cyclophosphamid-Therapie anhand unserer Daten getroffen werden.

In unserer Studie zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen schweren Infekten bei einer Therapie mit Tocilizumab. Dies ist im Widerspruch zu bisher publizierten Daten (Campbell L et al., Rheumatology 2011; Weinblatt M et al., Arthritis Rheum 2003 und Genovese M et al., N Engl J Med 2005), die eine gleichwertige oder sogar niedrigere Infektrate bei Tocilizumab im Vergleich zu TNF-alpha-Blockern und anderen Biologika berichteten.

Rauchen von Zigaretten kann die Abwehr gegenüber Mikroorganismen auf der Schleimhaut der Atemwege beeinträchtigen und somit zu vermehrten Infekten führen (Garmendia J et al., Eur J Respir 2012). Dennoch zeigte sich, für uns unerwartet, in unserer Studie kein Unterschied in der Infektanfälligkeit von Rauchern und Nicht-Rauchern.

Hypogammaglobulinämie

In unserem Patientenkollektiv war bei 24,5% der Patienten eine Reduzierung der Serum-Immunglobuline nachweisbar. Da es bisher keine Studien zu Immunglobulinspiegeln bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gibt, unabhängig von der Therapie, kann hier nicht mit Zahlen aus der Literatur verglichen werden. Insgesamt hat uns aber die Häufigkeit einer Hypogammaglobulinämie in unserem Patientenkollektiv überrascht.

Ein Teil der Patienten mit Hypogammaglobulinämie könnte als Ursache eine Proteinurie und dadurch Eiweißverlust gehabt haben. Hier wären insbesondere Patienten mit einer Nephritis bei systemischem Lupus erythematoses oder ANCA-assoziierten Vaskulitiden betroffen, welche ebenfalls in unserer Patientenkohorte eingeschlossen wurden. Eine andere Möglichkeit wäre eine durch Antiepileptika verursachte Hypogammaglobulinämie (Azar AE et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 und Hayman G et al., BMJ 2002). Nur wenige unserer Patienten gaben eine Komedikation an. Eine Patientin gab eine Therapie mit Carbamazepin an, diese Patientin hatte auch eine kombinierte Hypogammaglobulinämie (für IgG und IgM).

Wie eingangs erwähnt, wurde eine Goldtherapie der RA ebenfalls mit Hypogammaglobulinämien assoziiert (Lorber A et al., Arthritis Rheum 1978; So AK et al., Ann Rheum Dis 1984; Hunter T, Ann Rheum Dis 1985). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Trend zu einer häufiger nachweisbaren Hypogammaglobulinämie bei Gold in der Vortherapie, es konnte aber kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Möglicherweise auch dadurch bedingt, dass in der aktuellen antirheumatischen Therapie Gold keine Rolle mehr spielt und die Patienten vor vielen Jahren auf andere Therapien umgestellt wurden.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Alter der Patienten und dem Nachweis einer Hypogammaglobulinämie gezeigt werden. Patienten älter als 60 Jahre wiesen ein 4-fach erhöhtes Risiko für den Nachweis einer Hypogammaglobulinämie auf, im Vergleich zu jüngeren Patienten. Diese Ergebnisse decken sich mit einer bereits über 40 Jahre zurückliegenden Publikation von Buckley und Mitarbeitern (Buckley CE, J Immunology 1970), welche ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den Immunglobulinspiegeln (hier als „relative Hypogammaglobulinämie“ bezeichnet) in unterschiedlichen Altersgruppen feststellen konnten. Der durchschnittliche IgM-Wert war bei den über 60 Jährigen niedriger, bei IgG konnte bereits ab der dritten bis zur sechsten Dekade eine Abnahme der Werte gezeigt werden. Dennoch konnte kein Zusammenhang zwischen einer Infektanfälligkeit und dem Alter der Patienten (gruppiert nach Altersgruppen oder älter als 60 Jahre) in unserer Studie gezeigt werden. Somit spiegelt sich die signifikant häufiger nachweisbare Hypogammaglobulinämie nicht in einer signifikant höheren Infektrate wieder.

Interessanterweise zeigte sich eine starke Assoziation einer Therapie mit Leflunomid und dem Nachweis einer Hypogammaglobulinämie. Dieser Zusammenhang wurde bisher nicht beschrieben. Ein experimentell genutztes Metabolit-Analogon des Leflunomid (alpha-cyano-beta-methyl-beta-hydroxy-N-(2, 5-dibromophenyl)propenamide) ist ein potenter Inhibitor der Bruton-Tyrosine-Kinase (BTK) (Vassilev A et al., J Biol Chem 1999). Mutationen im BTK Gen auf der anderen Seite verursachen wieder ein Antikörpermangelsyndrom, nämlich die

X-chromosomale Agammaglobulinämie (Rawlings DJ et al., Immun Rev 1994). Diese Wirkung könnte eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtung sein.

Die zentrale Hypothese dieser Studie war, ob eine Reduzierung der Immunglobulinspiegel mit einer vermehrten Infektanfälligkeit einhergeht. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Hypogammaglobulinämie und schweren Infekten. Bei den Patienten mit schweren Infekten ergab sich sogar ein niedrigerer Anteil (13% im Vergleich zu 24,5% im Gesamtkollektiv) mit einer Hypogammaglobulinämie.

Möglichweise sind diese Ergebnisse dadurch erklärt, dass in unserem Patientenkollektiv nur eine geringe bis mäßige Erniedrigung der Immunglobuline nachweisbar war. Studien zu Hypogammaglobulinämie bei primären Immundefekten gehen erst bei deutlich reduzierten Immunglobulinspiegeln (Furst DE et al., Semin Arthritis Rheum 2008) z.B. unter 300 bis 500 mg/dl von einem signifikant erhöhten Risiko für Infekte (vor allem der Atemwege) aus. In unserem Patientenkollektiv gab es nur eine Patientin, die einen IgG-Wert unter 500 mg/dl aufwies (453 mg/dl).

Unsere Daten legen nahe, dass es (viele) andere Einflussfaktoren für schwere Infekte bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unter Therapie geben muss. An unterschiedlichen Immundefektsyndromen konnte studiert werden, dass eine fehlende oder gestörte T-Zellaktivierung von B-Zellen zu einer pathologischen Infektanfälligkeit führt. Dies konnte z.B. bei der ICOS-Defizienz (Warnatz K et al., Blood 2006) und bei Hyper-IgM-Syndromen gezeigt werden (Bhushan A et al., Immunol Res 2001). Durch eine Mutation im STAT3-Gen kommt es beim autosomal dominanten Hyper-IgE-Syndrom zu einer Reduktion der Th17-Zellen und somit zu einer pathologischen Infektanfälligkeit (Yang PF et al., Arthritis Res Ther 2012). Viele Mechanismen, in die die antirheumatischen Therapien, sowohl DMARDs als auch Biologika, eingreifen, sind noch nicht bekannt.

Insgesamt zeigt sich, dass eine (geringe bis mäßige) Reduzierung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM ein häufiges Ereignis bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unter antirheumatischer Therapie darstellt. Diese Veränderungen scheinen aber nicht zu einer erhöhten Rate an Infekten beizutragen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Beeinflussung des Immunsystems durch die immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen kann zu einer Erhöhung der Infektrate führen. Seit Mitte der 1980er Jahre ist beschrieben, dass immunsuppressive Therapien wie Gold und Penicillamin zu einer Hypogammaglobulinämie führen können. Biologikatherapien, allen voran Rituximab, beeinflussen direkt die Bildung von Immunglobulin-sezernierenden Zellen der B-Zell-Reihe und können so zu einer Reduktion der Serum-Immunglobuline führen.

Ziel unserer Studie war es, die Häufigkeit einer Hypogammaglobulinämie unter antirheumatischer Therapie zu untersuchen und die Frage zu beantworten, ob eine Hypogammaglobulinämie unter antirheumatischer Therapie mit einer Erhöhung der Infektrate einhergeht.

Methoden:

Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung der Rheumaeinheit des Klinikums der Universität München wurden mit einem Fragebogen zu Art und Anzahl ihrer Infekte in den letzten 12 Monaten befragt. Zum Zeitpunkt der Befragung wurden einmalig die Serum-Immunglobulinspiegel für IgG, IgA und IgM bestimmt.

Ergebnisse:

Der Fragebogen wurde von insgesamt 282 Patienten ausgefüllt. Die Mehrheit der Patienten war an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt (48%). 42% aller Patienten erhielten eine Therapie mit Methotrexat, 40% eine Biologikatherapie. Eine Reduktion mindestens eines der Immunglobuline (IgG, IgA oder IgM) war bei 24,5% der Patienten zu finden. In den meisten Fällen war die Reduktion gering bis mäßiggradig. Eine Inzidenz von 7,2 schweren Infektionen/100 Patientenjahre konnte errechnet werden. Es gab keinen Zusammenhang zwischen schweren Infekten und dem Auftreten einer Hypogammaglobulinämie. Zweiunddreißig Patienten hatten eine Infekthäufung mit nicht-schweren Infekten (definiert als 4 oder mehr Erkältungen, 3 oder mehr Sinusitiden oder Bronchitiden oder 3 oder mehr Harnwegsinfekte in einem Jahr). Diese zeigten ebenfalls keine signifikante Korrelation mit einer Hypogammaglobulinämie. Patienten älter als 60 Jahre hatten signifikant häufiger erniedrigte Immunglobulinspiegel im Vergleich zu jüngeren Patienten ($p < 0,001$). Patienten unter Therapie mit Leflunomid hatten eine fast 8-fach erhöhte Inzidenz für eine Hypogammaglobulinämie, wohingegen eine Rituximabtherapie mit einem 3,5-fachen Risiko für eine Hypogammaglobulinämie assoziiert war. Unter einer TNF-alpha-inhibierender Therapie gab es im Vergleich zu anderen Biologika- und DMARD-Therapien weniger häufig reduzierte Immunglobulinspiegel.

Schlussfolgerungen:

Eine Hypogammaglobulinämie für mehrere oder ein Immunglobulin (IgG, IgA, IgM) fand sich bei einem Viertel der befragten Patienten der Rheumaeinheit unter immunsuppressiver Therapie. Insgesamt hatten 15 Patienten in den letzten 12 Monaten eine schwere Infektion, die stationär behandelt werden musste, allerdings zeigten nur 2 dieser Patienten eine Hypogammaglobulinämie.

Unsere Studie zeigt, dass eine Hypogammaglobulinämie recht häufig bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auftritt. Diese korreliert aber nicht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit.

5.1 Englische Zusammenfassung

Hypogammaglobulinemia is frequent in patients under immunosuppressive therapy but does not correlate with susceptibility to infections

Background:

An increased risk of infection is one of the most frequent side effects of immunosuppressive therapy for rheumatic diseases.

A decrease in the gammaglobulin serum fraction has been demonstrated in the early 1980ies in patients treated with gold and penicillamine. Recent biologic therapies like rituximab, which directly affects the formation of immunoglobulin-secreting B cells, can also induce hypogammaglobulinemia.

We wanted to address the question how often hypogammaglobulinemia was found in a cohort of patients from our outpatient clinic with different rheumatic diseases and varying immunosuppressive therapies. The second question was whether a decrease in serum immunoglobulins lead to an increase in the yearly infection rate.

Methods:

A questionnaire regarding all infections in the last 12 months was handed out to the patients of our outpatient clinic. The serum immunoglobulin levels for IgG, IgA and IgM were analyzed simultaneously to the questioning.

Results:

A total of 282 patients with rheumatic diseases completed the questionnaire. The majority (48%) of these patients had rheumatoid arthritis. 42% of the patients received methotrexate, 40% of the patients were treated with biologics.

A decrease in either IgG, IgA and/or IgM was present in 24,5% of the patients. The immunoglobulin deficiency was mild to moderate in most cases. Serious infections occurred in a frequency of 7,2 in 100 patient-years. There was no correlation between serious infections and the presence of hypogammaglobulinemia. 32 patients with an increased frequency of non-serious infections (defined as more than 4 common colds or more than 3 sinusites, 3 bronchites or 3 urinary tract infections per year) also showed no significant correlation with hypogammaglobulinemia. Patients over 60 years of age had significantly more often decreased immunoglobulin-levels than younger patients ($p < 0.001$). Patients under treatment with leflunomide showed an almost 8-fold increased incidence for hypogammaglobulinemia, while rituximab treatment was associated with a 3,5-fold increased risk. Patients with TNF-inhibitor medication had significantly less frequently decreased immunoglobulin-levels ($p = 0.05$).

Conclusion:

Hypogammaglobulinemia is frequently observed in patients with rheumatic disease under immunosuppressive therapy. Nevertheless, patients in our study with hypogammaglobulinemia do not have more serious or non-serious infections than patients with normal immunoglobulin-levels.

6. Literaturverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge):

Abbas Abul, Lichtman Andrew, Pober Jordan
Cellular and Molecular Immunology
Fourth Edition
WB Saunders Company, 2000.

Ahn S, Cunningham-Rundles C
Role of B cells in common variable immune deficiency.
Expert Rev Clin Immunol. 2009 Sep;5(5):557-64.

Anderson Kenneth N., Anderson Lois E., Glanze Walter D.
Mosby's Medical Dictionary
Eighth Edition
Elsevier, 2009.

Azar AE, Ballas ZK.
Reversible panhypogammaglobulinemia associated with the antiepileptic agent levetiracetam
Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Jul;101(1):108-9.

Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I.
The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID).
Turk J Pediatr. 2005 Jul-Sep;47(3):239-46.

Bearden CM, Agarwal A, Book BK, Vieira CA, Sidner RA, Ochs HD, Young M, Pescovitz MD.
Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174.
Am J Transplant. 2005 Jan;5(1):50-7.

Bernatsky S, Hudson M, Suissa S.
Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis.
Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1157-60.

Bhushan A, Covey LR.
CD40:CD40L interactions in X-linked and non-X-linked hyper-IgM syndromes.
Immunol Res. 2001;24(3):311-24.

Besada E, Bader L, Nossent H.
Sustained hypogammaglobulinemia under rituximab maintenance therapy could increase the risk for serious infections: a report of two cases.
Rheumatol Int. 2011 Dec 30.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V.
Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials.
JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85.

Bruton O.C.
Agammaglobulinemia
Pediatrics, Vol 9, No 6, pp. 722-727, 1952

Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, Webster AD.
Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 2003 Aug;48(8):2146-54.

Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ.
Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials.
Rheumatology (Oxford). 2011 Mar;50(3):552-62.

- Carroll MC.
2 **The complement system in regulation of adaptive immunity.**
Nat Immunol. 2004 Oct;5(10):981-6.

Cooper N, Arnold DM.

The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases.

Br J Haematol. 2010 Apr;149(1):3-13.

Cryan EM, Stevens FM, Skehill R, Bourke M, Grimes H, McCarthy CF.

Immunoglobulins in healthy controls: HLA-B8 and sex differences.

Tissue Antigens. 1985 Oct;26(4):254-8.

Deture FA, Deardourff SL, Kaufman HE, Centifanto YM.

A comparison of serum immunoglobulins from patients with non-neoplastic prostates and prostatic carcinoma.

J Urol. 1978 Oct;120(4):435-7.

Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre MP.

Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis.

Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1128-33.

Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S.

The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study.

Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):956-60.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE.

Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study

Arthritis Rheum. 2002 Sep;46(9):2287-93.

Farmand S, Baumann U, Bernuth H, Michael Borte, Elisabeth, Förster-Waldl, Karsten Franke, Pirmin Habermehl, Petra Kapaun, Gerd Klock, Johannes, Liese, Reinhard Marks, Rainer Müller, Thomas Nebe, Tim Niehues, VolkerSchuster, Klaus Warnatz, Torsten Witte, Stephan Ehl, Ilka Schulze

Primäre Immundefekte (PID), Diagnostik von

Leitlinie, S2k , AWMF-Register Nr.: 027-050, 01.12.2011

Fagraeus A.

The plasmacellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro.

J Immunol. 1948;58:1-13.

Furst DE.

Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go?

Semin Arthritis Rheum. 2009 Aug;39(1):18-29.

Furst DE.

The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis.

Semin Arthritis Rheum. 2010 Apr;39(5):327-46.

Garmendia J, Morey P, Bengoechea JA.

Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions.

Eur Respir J. 2012 Feb;39(2):467-77.

Genovese M, Becker J, Schiff M et al

Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition.

N Engl J Med 2005;353:1114-23.

Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K.

Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Dec;97(6):717-30.

Gottenberg JE, Ravaut P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Godeau B, Guillevin L, Le Loët X, Hachulla E, Schaevebeke T, Sibilia J, Baron G, Mariette X; AutoImmunityandRituximabregistryand French Society ofRheumatology.

Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry.

Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2625-32.

Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H.
Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
Clin Exp Immunol. 1992 Sep;89(3):374-7.

Gudmundsson S, Jensson O.
Frequency of IgA deficiency in blood donors and Rh negative women in Iceland.
Acta Pathol Microbiol Scand C. 1977 Apr;85(2):87-9.

Guillemin F, Bene MC, Aussedat R, Bannwarth B, Pourel J.
Hypogammaglobulinemia associated with goldtherapy: evidence for a partial maturation blockade of B cells.
J Rheumatol. 1987 Oct;14(5):1034-5.

Hayman G, Bansal A
Antibody deficiency associated with carbamazepine
BMJ. 2002 Nov 23;325(7374):1213.

Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Wong RM, Shizuru JA, Horning SJ.
Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma.
Blood. 2004 Feb 1;103(3):777-83.

Hunter T.
Hypogammaglobulinaemia associated with goldtherapy.
Ann Rheum Dis. 1985 Mar;44(3):212.

Janeway Charles A, Travers Paul, Walport Mark, Shlomchik Mark
Immunobiology,
Fifth Edition
Garland Publishing, 2001.

Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F
Epilepsy and IgA Deficiency – the effect of sodium valproate
S Afr Med J. 1977 Oct 8;52(16):642-4

Kinsella TD, Espinoza L, Vasey FB.
Serum complement and immunoglobulin levels in sporadic and familial ankylosing spondylitis.
J Rheumatol. 1975 Sep;2(3):308-13.

Keyser de FD.
Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective.
Curr Rheumatol Rev. 2011 Feb;7(1):77-87.

Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F.
Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis.
Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3896-908.

Koistinen J
Selective IgA deficiency in blood donors.
Vox Sang. 1975;29(3):192-202.

Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC.
Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):613-20.

LeBien TW, Tedder TF.
B lymphocytes: how they develop and function
Blood. 2008 Sep 1;112(5):1570-80.

Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A.
Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents.
Arthritis Rheum. 2005 Nov;52(11):3403-12.

Lorber A, Simon T, Leeb J, Peter A, Wilcox S.
Chrysotherapy. Suppression of immunoglobulin synthesis.
Arthritis Rheum. 1978 Sep-Oct;21(7):785-91.

Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H.
Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years.
J Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;125(6):1354-1360.e4.

Manger Bernhard, Schulze-Koops Hendrik
Checkliste Rheumatologie
4. Auflage
Georg Thieme Verlag, 2012

Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group.
Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate.
Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2817-29.

McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG
Antigen-specific memory B cell development.
Annu Rev Immunol. 2005;23:487-513.

Mikuls TR.
Co-morbidity in rheumatoid arthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Oct;17(5):729-52.

Monto AS, Sullivan KM.
Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved.
Epidemiol Infect. 1993 Feb;110(1):145-60.

Naz SM, Symmons DP.
Mortality in established rheumatoid arthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Oct;21(5):871-83.

Nuñez C, Nishimoto N, Gartland GL, Billips LG, Burrows PD, Kubagawa H, Cooper MD.
B cells are generated throughout life in humans.
J Immunol. 1996 Jan 15;156(2):866-72.

Peter Hans-Hartmut
Klinische Immunologie
Band 9 aus
Innere Medizin der Gegenwart, Herausgeber Gerok Wolfgang
Urban & Schwarzenberg, 1991.

Rawlings DJ, Witte ON
Bruton's tyrosine kinase is a key regulator in B-cell development.
Immun. Rev. 138: 105-119, 1994.

Roll P, Muhammad K, Schumann M, Kleinert S, Einsele H, Dörner T, Tony HP.
In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B-cell compartment.
Arthritis Rheum. 2011 May;63(5):1255-64. doi: 10.1002/art.30242.

Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M.
Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients.
Rheumatology (Oxford). 2007 Feb;46(2):327-34.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA.J
The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis.
Rheumatol. 2008 Mar;35(3):387-93.

So AK, Peskett SA, Webster AD.
Hypogammaglobulinaemia associated with goldtherapy.
Ann Rheum Dis. 1984 Aug;43(4):581-2.

Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Klopsch T, Zink A, Listing J.
Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient?
Ann Rheum Dis. 2011 Nov;70(11):1914-20.

Strangfeld A, Manger B, Eisterhues C, Krause A, Listing J, Zink A,
Validierung des RABBIT Risikoscores für schwerwiegende Infektionen
Abstract RA.09, Kongress Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2012.

Stiehm E, Ochs H.D, Winkelstein J.A
Kapitel „Primary Immunodeficiencies“ in Immunologic Disorders in Infants and Children
Elsevier Saunders, 2004.

Torre de La I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JC, Cambridge G.
Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics.
Rheumatology (Oxford). 2012 May;51(5):833-40.

Torre de la I, Moura RA, Leandro MJ, Edwards J, Cambridge G
B-cell-activating factor receptor expression on naive and memory B cells: relationship with relapse in patients with rheumatoid arthritis following B-cell depletion therapy.
Ann Rheum Dis. 2010 Dec;69(12):2181-8.

Vassilev A, Ozer Z, Navara C, Mahajan S, Fatih M, Uckun
Bruton's Tyrosine Kinase as an Inhibitor of the Fas/CD95 Death-inducing Signaling Complex
J Biol Chem. 1999 Jan;274(3):1646-1656.

Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, Schlesier M, Voll RE, Thiel J.
Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides.
PLoS One. 2012;7(5):e37626. Epub 2012 May 21.

Wall N, Harper L.
Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis.
Nat Rev Nephrol. 2012 Sep;8(9):523-32.

Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, van Dongen JJ, Orłowska-Volk M, Knoth R, Durandy A, Draeger R, Schlesier M, Peter HH, Grimbacher B.
Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency.
Blood. 2006 Apr 15;107(8):3045-52.

Weinblatt M, Keystone E, Furst D et al
Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial.
Arthritis Rheum 2003;48:35–45.

Widdifield J, Bernatsky S, Paterson J, Gunraj N, Thorne J, Pope J, Cividino A, Bombardier C.
Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Mar;65(3):353-61.

Williams A, Scott DL, Greenwood A, Huskisson EC.
The clinical value of measuring immunoglobulins when assessing penicillamine therapy in rheumatoid arthritis.
Clin Rheumatol. 1988 Sep;7(3):347-53.

Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B.
An update on the hyper-IgE syndromes.
Arthritis Res Ther. 2012 Nov 30;14(6):228.

Anhang zu 2.1

PATIENTENINFORMATION ZUR TEILNAHME AN EINER WISSENSCHAFTLICHEN STUDIE

Name der Studie:

Infektanfälligkeit unter antirheumatischer Therapie in Korrelation mit Serum-Immunglobulinspiegeln

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden mit Medikamenten zur Behandlung Ihrer rheumatischen Erkrankung therapiert oder stehen vor Beginn einer Behandlung. Diese Medikamente beeinflussen Ihr Immunsystem. Wir möchten mehr über die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen dieser Medikamente erfahren und verstehen. Wir möchten Sie daher heute fragen, ob Sie bereit sind, mit dem Ausfüllen dieses Fragebogens und der Bestimmung von 3 Blutwerten (IgG, IgA und IgM) an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Worum geht es?

Patienten sind während einer Rheumatherapie anfälliger für Infektionen, z.B. der Atemwege mit Bakterien oder Viren. Unter dieser Therapie können sich in unterschiedlichem Ausmaße auch bestimmte Blutwerte (die Immunglobuline – IgG, IgA und IgM) verändern. Das Ziel ist es, das Infektionsrisiko und die Auswirkungen für Rheumapatienten zukünftig besser einzuschätzen zu können, um ggfs. bessere, auf Sie zugeschnittene Therapieentscheidungen treffen zu können.

Was wird genau untersucht?

Wir bitten Sie uns heute und eventuell in 12 Monaten den beigefügten Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich werden bei dem heutigen Ambulanzbesuch zusammen mit den routinemäßig bestimmten Blutwerten die Immunglobuline im Blut bestimmt. Hierzu ist keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich.

DATENSCHUTZERKLÄRUNG

Sämtliche Informationen, die im Verlauf der Studie von Ihnen eingeholt werden und mit Ihnen in Zusammenhang gebracht werden können, werden vertraulich behandelt. Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Ihre Angaben werden gespeichert und primär durch eine Zahlenfolge verschlüsselt (pseudonymisiert), die weder Ihren Namen noch Ihre Initialen noch das Geburtsdatum oder Teile davon enthält. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr.med.univ. C. Neumann und Studienleiter Prof. Dr. H. Schulze-Koops

Nach Abschluss der Datenerhebung werden alle Informationen, aus denen ein Rückschluss auf Ihre Person möglich wäre, irreversibel gelöscht. Die Unterlagen werden in den Räumen der Rheumaeinheit der Medizinischen Poliklinik bis zum Abschluss der Datensammlung aufbewahrt. Keinesfalls werden personenbezogene Daten weitergegeben. Eine Veröffentlichung in einer medizinischen Fachzeitschrift erfolgt in einer Weise, die keinen Rückschluss auf Einzelperson zulässt.

Die Teilnahme ist freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme zurückziehen. Die Nicht-Teilnahme oder die spätere Rücknahme Ihrer Einwilligung wird keinerlei Nachteile für Sie haben und auch den Behandlungsverlauf nicht beeinflussen.

7 Eidesstattliche Versicherung

NEUMANN geb. Rautenberg, Carla

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Infektanfälligkeit unter antirheumatischer Therapie in Korrelation
mit Serum - Immunglobulinspiegeln“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

8 Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops für die Möglichkeit der Promotion bei Ihm bedanken. Ich bin Ihm sehr dankbar für seine Unterstützung und die positive Kritik.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. Nicole Berens-Riha, meinem Ehemann Jens und Prof. Dr. Jochen Schopohl danken.

Auf dem Wege zum Licht

Auf dem Wege zum Licht lasset keinen zurück.
Führt jeden mit euch, der vergessen vom Glück.
Dem die Ampel verlosch, dem die Glut nie gebrannt,
Das Kind, das den leitenden Stern nie gekannt.

Sie taumeln in Nacht und Verlassenheit. -
Ihr begnadeten Pilger der Ewigkeit,
Führt alle mit euch in Liebe und Pflicht.
Lasset keinen zurück auf dem Wege zum Licht!

Peter Rosegger
Aus der Sammlung Mein Lied