

## Biologika

rheuma plus 2016 · 15:42–49  
 DOI 10.1007/s12688-016-0066-2  
 Online publiziert: 24. Mai 2016  
 © The Author(s) 2016. This article is available  
 at SpringerLink with Open Access



**Florian Thalhammer**

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, AKH Wien, Wien, Österreich

# Biologika und Infektionen

## Therapeutischen Erfolg und Nebenwirkungen abwägen

Biologika, v. a. monoklonale Antikörper, haben die Therapie vieler Erkrankungen revolutioniert und sind heute aus der Behandlung chronisch inflammatorischer oder auch autoimmunologisch bedingter Störungen nicht mehr wegzudenken.

Wenngleich jede dieser Substanzen durch einen spezifischen Wirkmechanismus charakterisiert ist, ist ihnen doch allen gemeinsam, dass sie supprimierend in das Immunsystem eingreifen. Je nachdem, an welcher Stelle und in welchem Ausmaß dies geschieht, ist mit dem Auftreten typischer Infektionen als Nebenwirkung zu rechnen [1, 2]. Andererseits wird durch den therapeutischen Erfolg gleichzeitig das krankheitsbedingte Grundrisiko vieler Patienten gesenkt, sodass wir es bei diesen Nebenwirkungen immer mit einem individuellen Nettoeffekt zu tun haben.

### Biologika und Nebenwirkungen

Aus der Vielfalt der in klinischen Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse, die mehr oder weniger eindeutig einer Substanz zugeordnet werden können, stechen allgemeine und opportunistische Infektionen als mit Abstand häufigstes Problem deutlich hervor [1, 3]. Inwieweit sich die einzelnen Wirkstoffklassen bezüglich des Risikos schwerer Infektionen tatsächlich unterscheiden, ist aus den vorliegenden Daten nur schwer zu ersehen. So wurde z. B. das Auftreten gewisser Infektionen, die unter den ersten Tumornekrosefaktor-alpha(TNF $\alpha$ )-Blockern für Aufsehen gesorgt hatten, bei der Prüfung späterer Biologika allein durch das Design der Zulassungsstudien mit ihren Einschlusskriterien verhindert. Patienten, die sich

für eine Biologikatherapie qualifizieren, bilden eine sehr heterogene Gruppe mit vielen Variablen, bei der das Ausmaß der Anfälligkeit aufgrund der individuellen Krankheitsaktivität kaum einzuschätzen ist. Dazu kommt, dass die spontane Dokumentation von Komplikationen nie lückenlos durchgeführt wird, das Konstrukt der klinischen Studien nicht immer der praktischen Realität entspricht und mehr auf die Beurteilung der Effektivität als auf das weit komplexere Infektionsrisiko ausgerichtet ist.

### Infektionsrisiko

Neben dem Grundrisiko haben sich bestimmte Parameter bzw. Zustände als Risikofaktoren etabliert. An erster Stelle steht wohl das Lebensalter des Patienten mit parallel ansteigendem Risiko, mit einer Hazard Ratio von 1,6 für die über 60-Jährigen bis zu einer von 2,4 bei Patienten, die das 80. Lebensjahr überschritten haben. Mit zunehmendem Alter und Immunoseneszenz muss nicht nur mit gehäufterem Auftreten, sondern auch mit schwereren Verläufen gerechnet werden. Auch der Impfschutz ist nicht mehr so ausgeprägt wie bei Jüngeren und die Betroffenen merken die Zeichen der Erkrankung oft erst sehr spät. Änderungen der Physiologie betreffen z. B. die Produktion und Mobilisation von Sekreten, was die Elimination mancher Erreger erschwert. Multimorbide Patienten werden häufiger hospitalisiert und kommen dadurch mit jeder Menge an Keimen in Berührung und der Ernährungszustand entspricht oft nicht den Ansprüchen des Organismus [4].

Auch das jeweils praktizierte Therapieschema könnte das Risiko beein-

flussen. Mithilfe einer großen Netzwerkmetaanalyse, in die die Daten aus 106 Studien Eingang fanden, wurde der Frage nachgegangen, ob die Biologikabehandlung das Infektionsrisiko gegenüber der Therapie mit traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD disease-modifying anti-rheumatic drugs) erhöht. Diese Annahme wurde bestätigt – für Schemata mit Hoch- und Standarddosierungen. Wurden Behandlungsstrategien mit niedriger Dosierung geprüft, gab es im untersuchten Kollektiv kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Es bleibt weiteren Untersuchungen zur Nutzen-Schaden-Korrelation vorbehalten, die Möglichkeit individualisierter Anwendungen der Biologika zu erkunden [5].

Mit welchen Infektionen muss gerechnet werden? Bei Analyse der Daten aus Zulassungsstudien zeigt sich ein breites Spektrum unterschiedlicher Infektionen, doch wird in diesem Rahmen die Frage der Kausalität nicht berücksichtigt, sodass viele nicht typische Infektionen, die auch ohne Anwendung von Biologika häufig auftreten, die Komplexität scheinbar erhöhen. Als typische Infektionen, die sicher im Zusammenhang mit der immunsuppressiven Biologikabehandlung stehen, gelten v. a. Tuberkulose, Infektionen mit atypischen Mykobakterien, viralen und mykotischen Erregern oder auch das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML; [6]).

Die Frage nach Unterschieden im Risikopotenzial der einzelnen Biologika ist, wie erwähnt, nicht einfach zu beantworten. Daten aus klinischen Studien (im Standarddosierungsbereich) weisen nur geringe Unterschiede in der Inzidenz

Hier steht eine Anzeige.



schwerer Infektionen unter verschiedenen TNF $\alpha$ -Blockern aus, die Auswertung von Langzeitdaten (bis zu 5 Jahre) aus dem holländischen Dutch-Rheumatoid-Arthritis-Monitoring(DREAM)-Register hingegen zeigte ein signifikant niedrigeres Risiko unter Etanercept gegenüber Adalimumab und Infliximab [7, 8].

### Warnhinweise und Risikofaktoren

Eindeutig hingegen ist der Zusammenhang in Bezug auf die Kortikoidgabe, bei der das Risiko mit der kumulativen Dosis zunimmt. Der Zuwachs für 5 mg Prednisolon täglich beträgt nach 3 Monaten 30 %, erreicht nach 6 Monaten 46 % und nach 36 Monaten 100 % [9–11].

Auch die neueren Klassen an Biologika sind nicht frei von erhöhten Risiken. Anakinra zeigt diese v. a. unter Hochdosis-therapie, Abatacept häufiger bei Kombination mit anderen Biologika, Tocilizumab weist ebenfalls eine signifikant erhöhte Infektionsrate auf, bei Divertikulitis in der Anamnese kann es zu Darmperforationen kommen [12–14].

### Risikoscore

Aufgrund der hohen Komplexität ist es sehr schwer, das Infektionsrisiko im Einzelfall vorherzusagen. Um dem abzuwehren, hat die Arbeitsgruppe des deutschen Rheumatoide-Arthritis-Beobachtung-der-Biologikatherapie(RABBIT)-Registers versucht, aus bekannten, verfügbaren Risikofaktoren einen Risikoscore für Infektionen zu erstellen, der inzwischen validiert wurde und im Internet frei verfügbar ist [15, 16].

### Zeitkurve mit frühem Gipfel

Verfolgt man die kumulative Inzidenz der Infektionen unter Biologikatherapie, erkennt man das Phänomen einer ausgeprägten Zeitkurve mit frühem Gipfel innerhalb der ersten 6 Monate mit anschließendem Abflachen der Kurve. Die Gründe dafür sind vielfältig. Zum einen geht es den Patienten mit der Zeit einfach klinisch besser, was schon ihr Grundrisiko senkt und außerdem eine Reduktion der Kortikosteroiddosis bewirkt. Zum

anderen könnte hier auch durch Patientenselektion ein sogenannter „healthy drug survivor effect“ bewirkt werden: Patienten mit hohem Risiko scheiden relativ früh aus der Anti-TNF-Kohorte aus [10, 17–19].

### Warnzeichen, Diagnose

Rechtzeitige Diagnose und zielgerichtete Therapie der Infektionserkrankungen erfordern Sorgfalt und Aufmerksamkeit. Subjektiv wahrnehmbare Symptome werden anfangs oft durch die Biologika unterdrückt, die klinische Symptomatik läuft nicht immer ganz so typisch wie erwartet ab. Fieber, Nachtschweiß, Schüttelfrost können als Warnzeichen fehlen, sodass sich z. B. eine Pneumonie nur durch anhaltende Abgeschlagenheit und Husten manifestiert.

Da es ein Charakteristikum der Biologika ist, mit typischen Erregern untypische Infektionen zu verursachen, muss mit klassischen Erregern an atypischen Lokalisationen gerechnet werden. Insgesamt dominieren als spezifische Infektionen Pneumonien, Haut- und Weichteilbefall, septische Arthritiden, Osteomyelitis und intraabdominale Lokalisationen. Anders gesagt, finden wir die typischen Organmanifestationen im Respirationstrakt und im Bereich der Haut und Weichteile, sowie die verschiedenen Formen der Tuberkulose.

Das Risiko opportunistischer Infektionen wird – ähnlich wie das der allgemeinen – durch Kortikosteroide deutlich erhöht. Auch hier scheint das Risiko unter Etanercept geringer zu sein als unter den TNF $\alpha$ -Blockern Adalimumab und Infliximab. Das Keimspektrum umfasst Bakterien (Mykobakterien, Nokardien), Pilze (Aspergillose, Candidiasis, Coccidioidomykosen, Pneumocystis jirovecii) und Protozoen (Toxoplasma und die v. a. in Südamerika auftretenden Trypanosomen), die Inzidenz liegt, nach französischen Registerdaten, bei 150–200 Infektionen pro 100.000 Patienten [1, 20–22].

### Mykobakterien und granulomatische Infektionen

Über den Zusammenhang zunehmender Tuberkuloseinzidenz mit Migrati-

rheuma plus 2016 · 15:42–49  
DOI 10.1007/s12688-016-0066-2  
© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

F. Thalhammer

### Biologika und Infektionen. Therapeutischen Erfolg und Nebenwirkungen abwägen

#### Zusammenfassung

Die Entwicklung biologisch hergestellter Wirkstoffe hat entscheidende neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnet. Vor allem monoklonale Antikörper sind aus der Therapie chronisch-inflammatorischer Erkrankungen und auch im onkologischen Bereich nicht mehr wegzudenken. Aufgrund ihrer Wirkung weisen sie ein jeweils spezifisches, individuelles Infektionsrisiko auf, senken dabei aber auch das krankheitsspezifische Grundrisiko. Biologika verursachen mit typischen Erregern untypische Infektionen.

#### Schlüsselwörter

Biologikum · Infektionsrisiko · Risikofaktoren · Endoprothesen · Impfen

### Biologics and infections. Balancing therapeutic success and side effects

#### Abstract

The development of biologically produced materials has opened up vital new treatment possibilities. In particular, outside of therapy for chronic inflammatory diseases and in the oncological field, monoclonal antibodies can no longer be ignored. Because of their effect, they each carry a specific, individual risk of infection, at the same time reducing the underlying disease-specific risk. With typical pathogens, biologics cause atypical infections.

#### Keywords

Biologic · Risk of infection · Risk factors · Endoprosthesis · Vaccines

onsströmen wird zurzeit viel diskutiert. Tatsächlich zeigt sich aber nur in der Gruppe der eher jüngeren (Personen bis etwa 40 Jahren) eine höhere Inzidenz in der Population der Personen mit nicht österreichischer Staatsbürgerschaft als bei Österreichern. Schon im mittleren Lebensalter überwiegen Inländer, die Randgruppen zugerechnet werden, während bei der von hoher

Inzidenz gekennzeichneten Alterstuberkulose (Gruppe 64+) Personen mit österreichischer Staatsangehörigkeit eindeutig dominieren. Es ist daher besonders wichtig, bei älteren Patienten an die Möglichkeit einer latenten Tuberkulose zu denken, denn das Risiko einer Reaktivierung einer ansonsten harmlosen inaktiven Tuberkulose ist unter immunsuppressiver Therapie, ganz besonders mit Anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern, deutlich erhöht. TNF $\alpha$  spielt für die Stabilisierung der tuberkulösen Granulome eine wichtige Rolle. Kommt es nun durch iatrogene Blockade dieser Wirkung zur Desintegration eines Granuloms, können die darin befindlichen säurefesten Stäbchen freigesetzt werden und erneut infektiöse Wirkung entfalten [23–25].

Es ist daher selbstverständlich, dass vor dem Beginn einer geplanten Biologikatherapie ein Tuberkulosescreening durchgeführt werden muss. Dazu gehören eine eingehende Anamnese, ein Immunreaktionstest (Interferon Gamma Release Assay, IGRA) sowie eine Röntgen-thoraxaufnahme. Bei begründetem Verdacht auf eine aktive Tuberkulose sollte neben Sputum, Bronchiallavage und Kultur auch auf eine histologische Abklärung nicht verzichtet werden. Jeder positive Befund bedeutet die Indikation zur Tuberkulosetherapie. Liegt im Röntgenbefund nur ein Hinweis auf eine alte Tuberkulose vor, kann, wenn eine ausreichende Behandlung adäquat durchgeführt und dokumentiert wurde, ohne Verzögerung die Behandlung mit dem Biologikum begonnen werden. Wenn keine nachweisbare Behandlung stattgefunden hat, muss eine Tuberkuloseprophylaxe mit Isoniazid (INH, 5 mg/kg Körpergewicht; maximal 300 mg) über 6–9 Monate durchgeführt werden. Leberparameter und Blutbild müssen unter INH regelmäßig alle 4 Wochen geprüft werden. Und nicht ganz vergessen sollte man, dass auch extrapulmonale Manifestationen einer Tuberkulose (Knochen, Urogenitaltrakt) vorkommen können. Auch andere, nicht-tuberkulöse granulomatöse Infektionen können mit erhöhter Inzidenz auftreten, wie z. B. durch Histoplasma (v. a. nach Aufenthalt in den USA), atypische Mykobakterien, Candida, Listerien oder

die in Kultur nur langsam wachsenden Nokardien.

Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) sind häufiger als die mit Mycobacterium tuberculosis. Sie können ein diagnostisches Problem darstellen, wachsen langsamer in Kultur und sind auch schwerer zu therapieren [1, 24, 26–34].

## Bakterielle Infektionen

Das Charakteristikum „typische Erreger mit atypischen Lokalisationen“ ist auch und besonders im Zusammenhang mit bakteriellen Infekten zu beachten. So liegen illustrative Berichte über Listerien-Arthritiden im Schultergelenk vor; Keime, die man dort nicht unbedingt erwarten würde [35]. Treten unter Biologikatherapie, besonders unter der Behandlung mit Anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern, Pneumonien auf, sollte man die Möglichkeit einer Legionelleninfektion nicht vergessen, denn das Risiko dafür ist bis zum 21-Fachen erhöht und die Erkrankung kann tödlich verlaufen. Breite Anamnese und ein Schnelltest (Harn-Antigen) können den Verdacht erhärten. Zwar erfasst der Schnelltest nur Keime der Sero-Gruppe 1, doch werden von diesen 90 % aller Legionelleninfektionen verursacht. Der Nachweis der Antikörper im Blut sichert die Diagnose ab. Die Therapie erfolgt mit Chinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin); Makrolide sollten nicht eingesetzt werden [36, 37].

Unter der Behandlung mit Cetuximab und ähnlichen Antagonisten des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR (Onkologie) kommt es zu akneartigen Hautausschlägen, die als Zeichen des klinischen Ansprechens betrachtet werden und daher nicht unerwünscht sind. Orale Tetracykline können wegen ihres entzündungshemmenden Effekts angewandt werden. Wenn der Ausschlag aber auf orale Antibiose nicht reagiert, sollte nach Staphylococcus-aureus-Superinfektion untersucht und bei positivem Befund unverzüglich behandelt werden [38].

Eculizumab, ein monoklonaler Antikörper zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) wirkt über eine Blockade der termina-

len Aktivierung des Komplementsystems und reduziert dadurch die Zerstörung der Erythrozyten, gleichzeitig wird dadurch aber auch die Abwehr des Körpers gegen Neisserien eingeschränkt. Im Rahmen klinischer Prüfungen wurden 3 Fälle von Meningokokkeninfektion, 2 bei geimpften und einer bei einem ungeimpften Patienten, beobachtet. Zur Prävention wird 2 Wochen vor Beginn der Behandlung die Impfung mit tetravalenter Meningokokken-Konjugat-Vakzine empfohlen. Da sich ein als protektiv geltender Antikörpertiter erst nach Wochen aufgebaut hat, ist in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie eine Nachimpfung zu empfehlen. Kopfschmerzen treten häufig sowohl als Impfreaktion wie auch als Nebenwirkung der Eculizumabtherapie auf. Bei bestehender Besiedelung des Nasopharynx wird eine Eradikation der Meningokokken mit Azithromycin, Chinolonen und Rifampicin durchgeführt, die bei neuem Nachweis nach 2 Wochen wiederholt wird [39].

## Biologika und Endoprothesen

Eine immer wieder gestellte Frage betrifft das Infektionsrisiko der Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen eine Endoprothese eingesetzt werden muss. Müssen Biologika und chemische DMARD abgesetzt werden und wenn ja, wann und für wie lange? Leider ist die Datenlage dazu nicht eindeutig und widersprüchlich. Zahlen aus einem großen Register zeigen – zumindest für das erste postoperative Jahr – ein erhöhtes Risiko für Protheseninfektionen unter TNF $\alpha$ -Blockade, während aktuelle Untersuchungen aus den USA keinen signifikanten Unterschied im postoperativen Infektionsrisiko zwischen Patienten, bei denen die Biologika pausiert wurden und denen, bei denen sie kontinuierlich weiter gegeben wurden, fanden. Auch Infektionen an der Eingriffsstelle und verzögerte Wundheilung traten nicht vermehrt auf. Ein endgültige Entscheidung steht noch aus, es finden sich aber in der Literatur jedenfalls noch gut publizierte Empfehlungen mit detaillierten Angaben zum Absetzen und Wiederbeginn der antirheumatischen Therapie im Umfeld einer Prothesenoperation. Eine

präoperative Abklärung durch einen Zahnarzt mit allfälliger Sanierung stellt aber sicher immer eine gute präventive Maßnahme dar [40–44].

### Neue Antirheumatika

Eine neue Gruppe oral verfügbarer antirheumatischer Substanzen greift nicht auf Zytokinrezeptorebene in das Immun-geschehen ein, sondern etwas tiefer in der Kaskade, im sog. JAK-STAT-Mechanismus. Bei Baricitinib, einem Vertreter dieser Klasse, wurden bei einer Beobachtung über 24 Monate keine Fälle von Tuberkulose, Herpes-zoster- oder opportunistischen Infektionen entdeckt. Langzeitdaten müssen diese Befunde noch bestätigen [45].

### Biologia und Virusinfektionen

#### Hepatitis-B-Virus

Nicht schlüssig ist auch die Datenlage zu Virusinfektionen unter Biologika, bei denen wir uns weitgehend mit Fallberichten zufriedengeben müssen. Relativ gut dokumentiert ist dabei das Problem der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung unter Immunsuppression. Die verschiedenen Biologika werden dort einer von 3 Risikoklassen zugeordnet. Hohes Risiko tragen z. B. B-Zell-depletierende Substanzen wie Rituximab oder Kortikosteroide in mittlerer und hoher Dosierung (> 4 Wochen), ein mittleres Risiko wird unter anderem den TNF $\alpha$ -Inhibitoren zugewiesen, während sich in der dritten Gruppe mit niedrigem Risiko die traditionellen Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin finden. Patientenseitig besteht erhöhtes Risiko bei HBV-surface-antigen(HBsAg)-Positiven und bei Personen mit okkulten HBV-Infektion (HBV-DNA-Nachweis), aber auch bei HBsAg-Negativen, die einen anti-HBc-positiven Befund aufweisen. Für diese Patienten wird eine begleitende antivirale Therapie mit Entecavir oder Tenofovir empfohlen, die 6–12 Monate nach Ende der immunsuppressiven Therapie abgesetzt werden kann [46–52].

#### Herpes-Zoster-Virus

Das Risiko einer Herpes-Zoster-Infektion ist unter Kortikosteroiden in Dosierungen > 10 mg/Tag deutlich erhöht; für die anti-TNF-Behandlung liegen in verschiedenen Kollektiven unterschiedliche Werte vor, doch scheint auch hier das Risiko erhöht zu sein. Für die Prophylaxe durch Herpes-Zoster-Impfung ist eine 50%ige Senkung der Inzidenzrat belegt, allerdings ist der Impfstoff nicht immer verfügbar. Für die Therapie steht Valaciclovir 1,0 g 3  $\times$  1 p. o. zur Verfügung [53–56].

#### Varizella-Zoster-Virus

Fingolimod, eingesetzt bei Multipler Sklerose, wirkt über Hemmung der Lymphozytenmigration aus lymphatischen Geweben. Aber genau diesem Wirkmechanismus ist es zuzuschreiben, dass unter dieser Therapie Fälle schwerer Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen aufgetreten sind. Deshalb wird empfohlen, Patienten mit negativem Antikörpertest eine VZV-Impfung zu verabreichen. Einen Monat nach dieser Impfung kann mit der Fingolimod-Behandlung begonnen werden. Sollte die Gesamtlymphozytenzahl unter  $0,2 \times 10^9/l$  sinken, muss die Therapie pausiert werden [47].

#### Epstein-Barr-Viren

Der Antikörper Visilizumab bindet an den CD3-Rezeptor aktivierter T-Zellen und führt zu deren Apoptose. Die Behandlung wird mit einem erhöhten Risiko einer Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion in Verbindung gebracht. Bei EBV-negativen Patienten besteht mit einiger Wahrscheinlichkeit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen. Es gibt keine Möglichkeit einer Prophylaxe und keine suffiziente Therapie [57, 58].

#### Enteroviren

Obinutuzumab, wie Rituxan ein gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, wird mit disseminierten Enteroviren-Infektionen (Coxsackie, Echo)

in Verbindung gebracht, die sich als Hepatitis-, Ödembildungs- und Dermatomyositis-ähnliches Syndrom, in einem Fall aber auch als Meningoenzephalitis, manifestierten. Frühe Diagnose und der Einsatz intravenöser Immunglobuline (IVIg) sind in dieser Situation das therapeutische Werkzeug [59].

### Biologika und Pilzinfektionen

Mykotische Infektionen sind eher als Raritäten einzustufen, sind aber durch hohe Mortalität (32 %) gekennzeichnet. Anhand von Fallberichten lassen sich für die Zeit von 1966 bis 2007 nur 281 Fälle invasiver Pilzinfektionen identifizieren. Klassifiziert nach Erregern finden sich, gleichmäßig verteilt, Aspergillose, Candida-Infektionen und Histoplasmosen. Bezüglich der Häufigkeiten und der Zeit bis zur Infektion unter Anti-TNF-Therapie liegen für die einzelnen Wirkstoffe sehr unterschiedliche Angaben vor [60].

### Biologika und Pneumocystis-Pneumonie

Die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP) ist eine gefürchtete, lebensbedrohende Infektionserkrankung bei Patienten mit beeinträchtigter Immunkompetenz. Bei immunkompetenten Personen führt die Infektion meist nur zur wahrscheinlich weit verbreiteten asymptomatischen Besiedelung. Das gesteigerte Risiko im Rahmen von inflammatorischen Erkrankungen (wie rheumatoide Arthritis) dürfte auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein; es gibt keinen Hinweis auf ein gesteigertes Risiko durch die Behandlung mit Biologika; unter Hochdosis-Kortikosteroiden ist die Inzidenz erhöht. Hohes Alter und vorbestehende Lungenerkrankungen erhöhen das Risiko, es gibt aber keinen quantitativen Risikomarker. Therapie der Wahl ist Cotrimoxazol (3  $\times$  40/200 mg/kg Körpergewicht) in Kombination mit Methylprednisolon. Wegen der einzigartigen Wirksamkeit von Cotrimoxazol in dieser extremen Situation sollte auf den Einsatz im medizinischen Alltag, z. B. bei Harnwegsinfekten, verzichtet und auf das dort

gut wirksame Trimethoprim zugegriffen werden. Patienten mit Allergie gegen Cotrimoxazol müssen unter stationären Bedingungen desensibilisiert werden. Wegen der vermuteten Möglichkeit einer aerogenen Mensch-zu-Mensch-Übertragung, sollten Erkrankte eigentlich isoliert werden, was jedoch in der Praxis nicht durchführbar ist. Ein japanisches Zentrum hat einen eigenen Weg der Prophylaxe erarbeitet und publiziert: Patienten mit potenziell höherem Risiko (Alter, Lungenkrankheiten, Hochdosis-Kortikosteroide), die für eine antirheumatische Therapie vorgesehen sind, werden einer Kurzzeitprophylaxe mit Cotrimoxazol unterzogen, bevor sie stationär oder tagesstationär betreut werden. Sobald innerhalb der Mitpatienten ein neuer PcP-Fall auftritt, wird die Kurzzeitprophylaxe für die ganze Kohorte durchgeführt [61–69].

### Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die PML ist eine durch reaktivierte JC-Viren (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion mit meist rasch tödlichem oder zu schwerer Behinderung führendem Verlauf. Durch Zerstörung der myelinproduzierenden Oligodendrozyten kommt es zur progressiven Demyelinisierung im Zentralnervensystem. Fallberichte liegen für Rituximab, das Multiple-Sklerose-Therapeutikum Natalizumab und das in der Hämatologie eingesetzte Brentuximab vor. Eine Möglichkeit zur präventiven Selektion bildet das Screening auf Anti-JCV-Antikörper, da bei positiv getesteten Patienten ein erhöhtes Risiko für die Reaktivierung unter Therapie besteht [70–72].

### Biologika und Impfungen

Vorweg – Totimpfstoffe unterliegen fast keiner Einschränkung. Einzig bei Rituximab ist zu berücksichtigen, dass die

Immunogenität für mindestens 6 Monate nach Behandlungsstopp reduziert ist. Lebendimpfungen sind bei fast allen immunsupprimierenden Therapien kontraindiziert. Es sollte daher vor Beginn einer geplanten Behandlung der Impfstatus erhoben werden. Was die Mumps-Masern-Röteln-Prophylaxe betrifft, so empfiehlt es sich bei vor 1975 Geborenen, die noch vorhandene Impfantwort zu kontrollieren. Bei Hepatitis C sollte man, wenn möglich, mit der Immunsuppression noch warten, weil diese Infektion innerhalb von 24 Wochen ausheilbar ist und danach eine Immuntherapie problemlos gegeben werden kann. Die Impfung gegen Pneumokokken senkt das Infektionsrisiko deutlich im Kollektiv, wobei aber aufgrund von Mutationen ein Restrisiko bestehen bleibt. Anders bei den Meningokokken, hier sollte, schon um das individuelle Risiko zu senken, bis zum 15. bzw. 20. Lebensjahr jeder geimpft worden sein. Über den persönlichen Vorteil hinaus handelt es sich hier um eine potenziell ausrottbare Erkrankung, da keine Shifts zu erwarten sind.

Hier steht eine Anzeige.



Impfungen mit Lebendstoffen, die nach der Beendigung einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt bzw. nachgeholt werden sollen, dürfen – mit wenigen Ausnahmen – erst nach einer bestimmten Wartezeit gegeben werden, die sich über Zeiträume von einem Monat (Methotrexat, Kortikosteroide) bis zu 12 Monaten (Rituximab) erstrecken [73, 74].

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. F. Thalhammer**

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, AKH Wien  
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
 florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Thalhammer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

### Literatur

- Boyman O, Comte D, Sperini F (2014) Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 10(10):612–627 (Oct)
- Koenders MI, Berg WB van den (2015) Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol Sci* 36(4):189–195 (Apr)
- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Meyboom RH et al (2010) Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Drug Saf* 33(10):865–878
- Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon et al (2012) Development and validation of a risk score for serious infections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 64(9):2837–2855 (Sep)
- Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S et al (2015) Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet pii: S0140-6736(14):61704–61709* (Epub ahead of print)
- Leeb B, Thalhammer F (2012) Consensus Statement Tuberkulose und Biologika. *Österr Ärztezeitung (Suppl Juli)*:1–16
- Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L et al (2015) Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 42(3):372–378 (Mar)
- Van Darter SA, Fransen J, Kievit W et al (2013) Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 72(6):895–900 (Jun)
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW et al (2012) 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* 71(7):1128–1133
- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al (2011) 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* 70:1914–1920
- Listing J, Gerhold K, Zink A (2013) The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 52:53–61
- Salliot C, Dougados M, Gossec L (2009) Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 68:25–32
- Gout T, Ostör AJ, Nisar MK (2011) Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 30(11):1471–1474 (Nov)
- Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al (2012) Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 51:852–857
- Zink A, Manger B, Kaufmann J et al (2014) Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 73(9):1673–1676. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203341
- Strangfeld A, Zink A (2014) Sicherheit unter Biologika – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *DMW* 139(37):1817–1820
- Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M et al (2007) Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56(9):2896–2904 (Sep)
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 50:124–131
- Alten R, Kaine J, Keystone E et al (2014) Long-term safety of subcutaneous Abatacept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 66(8):1987–1997 (Aug)
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46(9):2287–2293 (Sep)
- Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al (2011) Drug-specific risk of non-tuberculosis infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 70(4):616–623 (Apr)
- Baddley JW, Winthrop KL, Chen L et al (2014) Non-viral opportunistic infections in new users of TNF inhibitor therapy: results of the Safety assessment of biologic thERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis* 73(11):194–1948 (Nov)
- Diel R, Loddenkemper R, Niemann S et al (2011) Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med* 183(1):88–95 (Jan)
- Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al (2015) Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 14(6):503–509 (Jun)
- Zganiacz A, Santosuosso M, Wang J et al (2004) TNF-alpha is a critical negative regulator of type 1 immune activation during intracellular bacterial infection. *J Clin Invest* 113(3):401–413 (Feb)
- Leeb B, Thalhammer F (2011) Consensus Statement Tuberkulose und Biologika. *Österr Ärztezeitung (Suppl März)*:1–12
- Furst DE, Wallis R, Broder M et al (2006) Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 36(3):159–167 (Dec)
- Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE et al (2008) Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the emerging infections network. *CID* 46:1738–1740 (Jun)
- Brode SK, Jamieson FB, Ng R et al (2015) Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* 70(7):677–682 (Jul)
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al (2010) Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 69:522–528
- Campbell L, Chen C, Bhagat SS et al (2011) 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* 50:552–562
- Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N et al (2013) Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 72:482–492
- Winthrop KL, Baxter R, Liu L et al (2013) Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 72(1):37–42 (Jan)
- Lahiri M, Dixon WG (2015) Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29(2):290–305 (Apr)
- Schett G, Herak P, Graninger W et al (2005) Listeria-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 43(5):2537–2541 (May)
- Mariette X, Gottenberg J-E, Ravaud P et al (2011) Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology* 50:222–229
- Lanternier F, Tubach F, Ravaud P et al (2013) Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 144(3):990–998 (Sep)

38. Segaeert S, Chiritescu G, Lemmens L et al (2009) Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 45(Suppl 1):295–308
39. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung im Rahmen von EHEC-assoziiertem HUS. 03.06.2011
40. Goodman SM (2015) Rheumatoid Arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum* 44(6):627–632 (Jun)
41. Goodman SM (2015) Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging* 32(5):361–369 (May)
42. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al (2011) Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 70:1810–1814
43. Zahr Z, Spiegelman A, Cantu M et al (2015) Perioperative use of anti-rheumatic agents does not increase early postoperative infection risks: a Veteran Affairs' administrative database study. *Rheumatol Int* 35(2):265–272 (Feb)
44. Kadota Y, Nishida K, Hashizume K et al (2015) Risk factors for surgical site infection and delayed wound healing after orthopedic surgery in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 1–7
45. Keystone EC, Taylor PC, Drescher D et al (2015) Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 74:333–340
46. Cavallo R (2011) The laboratory of clinical virology in monitoring patients undergoing monoclonal antibody therapy. *Clin Microbiol Infect* 17:1781–1785
47. Winkelmann A, Löbermann M, Reisinger EC et al (2012) Fingolimod treatment for multiple sclerosis patients. Infectiological aspects and recommendations for vaccinations. *Article in German. Nervenarzt* 83(2):236–242 (Feb)
48. Nard F De, Todoerti M, Grosso V et al (2015) Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol* 7(3):344–361 (Mar)
49. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP et al (2015) American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148(1):215–219 (Jan)
50. Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Article in German. Z Gastroenterol* 49(7):871–930 (Jul)
51. Droz N, Gilardin L, Cacoub P et al (2013) Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with Immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res* 65(9):1504–1514 (Sep)
52. Kneitz C (2014) Infections during antirheumatic treatment. *Article in German. Dtsch Med Wochenschr* 139(31–32):1493–1495 (Aug)
53. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al (2009) Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 301(7):737–744 (Feb)
54. Zhang J, Xie F, Delzell E et al (2012) Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 308(1):43–49 (Jul)
55. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L et al (2013) Association between the initiation of anti-TNF therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 309(9):887–895 (Mar)
56. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H et al (2014) Herpes zoster and Tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 66(10):2675–2684 (Oct)
57. Plevy S, Salzberg B, Van Assche G et al (2007) A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 133(5):1414–1422 (Nov)
58. Guthery SL, Gross TG (2008) Assessing the risk of Epstein-Barr-virus-related Lymphoproliferative disorders before administration of Visilizumab. *Gastroenterology* 134(3):895–896 (Mar)
59. Dendle C, Gilbertson M, Korman TM et al (2015) Disseminated Enteroviral Infection Associated with Obinutuzumab. *Emerg Infect Dis* 21(9):1661–1663 (Sep)
60. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al (2008) Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 83(2):181–194 (Feb)
61. Sokulska M, Kicia M, Weslowska M et al (2015) Pneumocystis jirovecii – from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Rs* 114:3577–3585
62. Mori S, Sugimoto M (2012) Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 51:2120–2130
63. Mori S, Sugimoto M (2015) Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 9(S1):29–40
64. Chew LC, Maceda-Galang LM, Tan YK et al (2015) Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *J Clin Rheumatol* 21(2):72–75 (Mar)
65. Louie GH, Wang Z, Ward M (2010) Trends in hospitalizations for Pneumocystis pneumonia among patients with rheumatoid arthritis in the united states: 1996 to 2007. *Arthritis Rheum* 62(12):3826–3827 (Dec)
66. Kourbeti IS, Ziakas, Mylonakis E (2014) Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-Analysis. *CID* 58(12):1649–1657 (Jun)
67. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J et al (1990) A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med* 323(21):1451–1457 (Nov)
68. Hughes WT (2007) Transmission of Pneumocystis Species among Renal Transplant Recipients. *CID* 44:1150–1151 (May)
69. Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J (2008) Second-line salvage treatment of AIDS-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48(1):63–67
70. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R et al (2005) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 353:362–368 (Jul)
71. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA et al (2008) The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 30(1–2):90–98 (Feb-Mar)
72. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ et al (2014) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: A report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 120(16):2464–2471 (Aug)
73. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. BAG 2014 Feb
74. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A et al (2015) Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29(2):306–328 (Apr)

Hier steht eine Anzeige.

