



CME

Zertifizierte Fortbildung

Infektionsprophylaxe bei rheumatologischen Erkrankungen

Christian Kneitz¹ · Klaus Krüger²

¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis Schwerin, Schwerin, Deutschland

² Rheumatologisches Praxiszentrum, München, Deutschland

Zusammenfassung

Infektionen spielen für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Das Infektionsrisiko wird zum einen durch allgemeine Faktoren wie das Alter des Patienten und vorhandene Komorbiditäten, zum anderen krankheitsbezogen durch die Aktivität der Grunderkrankung selbst und durch die laufende – insbesondere immunsuppressive – Therapie bestimmt. Dementsprechend zählen zu wichtigsten risikoverringern Maßnahmen eine optimale Kontrolle über die Krankheitsaktivität und die Erfassung und optimale Behandlung eventuell vorhandener Komorbiditäten. Notwendig ist außerdem die Erkennung und besondere Überwachung von Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, wie z. B. schweren Infektionen in der Anamnese. Weiterhin kann die Wahl der antirheumatischen Therapie das Risiko beeinflussen: risikosteigernd wirken besonders Glucocorticoide (GC), eher risikosenkend bei guter Krankheitskontrolle und optimiertem Einsatz DMARDs („disease-modifying anti-rheumatic drugs“). Schließlich sorgen prophylaktische Maßnahmen wie Schutztherapien und optimierter Impfstatus für eine Verringerung des Infektionsrisikos.

Schlüsselwörter

Infektionsmanagement · Infektionsrisiko · Antirheumatische Medikamente · Impfungen · Komorbiditäten

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen
zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrages ...

- sind Sie in der Lage, das Infektionsrisiko eines Patienten mit rheumatischer Erkrankung abzuschätzen,
- gelingt es Ihnen, individuelle Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion zu identifizieren,
- können Sie den Einsatz von Antibiotika und Immunglobulinen zur Verminderung des Infektionsrisikos evaluieren,
- ist es Ihnen möglich, den Impfstatus von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu optimieren.

Einleitung

Infektionen bestimmen neben kardiovaskulären Erkrankungen die Morbidität und Mortalität von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen in besonderer Weise. Dabei wird das **Infektionsrisiko** durch die Grunderkrankung selbst, vorhandene Komorbiditäten, das Alter sowie die immunsuppressive Therapie bestimmt. Sowohl durch eine geeignete Auswahl der Medikamente wie auch das sorgfältige Erfassen vorbestehender Infektionen, ggf. auch deren Prävention, und die Durchführung von Impfungen kann das Infektionsrisiko vermindert werden. Im Folgenden soll der Leser dieser Arbeit lernen, eine Risikoabschätzung aufgrund anamnestischer und klinischer Parameter durchführen zu können und Maßnahmen zur Verminderung des Infektionsrisikos zu ergreifen.

Allgemeine Maßnahmen

Die aktuellen Erfahrungen mit der COVID-19-Pandemie haben besonders deutlich gezeigt, wie wichtig allgemeine Schutzmaßnahmen wie das Einhalten eines Mindestabstandes, ausreichende Händehygiene und das Tragen von Mund-Nase-Masken sind. Der Begriff des „**social distancing**“ hat hierdurch eine besondere Bedeutung gewonnen. Aktuelle Studien zeigen, dass durch diese Maßnahmen die Ansteckung durch das **COVID-19-Virus** vermindert werden kann [1]. Diese Maßnahmen können auch zur Vermeidung vieler anderer Infektionen wesentlich beitragen.

Verminderung des Infektionsrisikos

Das Infektionsrisiko eines Patienten wird durch eine Vielzahl von Parametern bestimmt. Hierbei spielt die **Grunderkrankung** selbst eine wichtige Rolle. Auch wenn es schwierig ist, sichere Aussagen hierzu bei den einzelnen Erkrankungen zu treffen, ist davon auszugehen, dass es bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (das Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist in etwa doppelt so hoch wie bei Gesunden [2]) geringer als bei Kollagenosen und Vaskulitiden ist. Das Risiko, eine schwere Infektion zu erleiden, wird außerdem durch die nachfolgend aufgeführten Parameter bestimmt.

Aktivität der Erkrankung

Sowohl für die **rheumatoide Arthritis** wie auch für die **Granulomatose mit Polyangiitis** (GPA) konnte gezeigt werden, dass das Risiko schwerer Infektionen in Remission deutlich abnimmt [3]. Wird bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Auftreten einer schweren Infektion die Therapie mit einem Biologikum beendet, weisen demnach Patienten mit rheumatoider Arthritis ein deutlich höheres Infektionsrisiko auf als diejenigen, die eine Fortführung der Behandlung erhielten.

Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes, neurologische Erkrankungen u. a.)

Komorbiditäten bestimmen das Risiko schwerer Infektionen. Dies gilt in besonderer Weise für Patienten, die mehrere Komorbiditäten

Infection prophylaxis in rheumatic diseases

Infections affect morbidity and mortality of patients suffering from rheumatic diseases in an important way. Risk of infection is influenced generally by age and existing comorbidities as well as especially by activity of the rheumatic disease and immunosuppressive treatment. Correspondingly best possible reduction of disease activity and elimination or at least successful treatment of comorbidities are able to reduce infection risk. Patients at high risk of infection should be identified and be monitored in an intensified way. Furthermore risk is influenced by antirheumatic treatment, e.g. enhanced by long-term glucocorticoid treatment, reduced by optimised use of disease-modifying antirheumatic drugs leading to best possible disease control. Finally protective antibiotic or antiviral treatment (e.g. in case of latent tuberculosis or hepatitis) as well as optimised vaccination status are able to reduce risk of infection further.

Keywords

Infection management · Infection risk · Antirheumatic drugs · Vaccination · Comorbidities

ten aufweisen wie Vorliegen einer Lungenerkrankung (z. B. COPD [chronisch obstruktive Lungenerkrankung]) und/oder eines Diabetes mellitus. Vor allem die Ausbildung von **Bronchiektasien** scheint hier ein besonderer Risikofaktor zu sein [4]. In zahlreichen Studien konnten weitere Begleiterkrankungen definiert werden, die sich bezüglich des Infektionsrisikos als ungünstig erweisen. Dies gilt z. B. für Patienten mit einer **schweren Niereninsuffizienz**. Hier ist auch der durch eine ausgeprägte Proteinurie mitbedingte Mangel an Immunglobulinen besonders zu beachten. Eine besonders wichtige „Komorbidität“ stellen eine **abgelaufene schwere Infektion**, besonders eine Sepsis, oder auch infizierte Osteosynthesen oder Prothesen, die häufig nicht vollständig sanierbar sind, dar. Generell ist nach einer durchgemachten schweren Infektion das Risiko für eine erneute Infektion im kommenden Jahr deutlich erhöht.

Alter

Der Begriff der **Immunoseneszenz** beschreibt die Veränderungen des Immunsystems mit zunehmendem Lebensalter und gilt als wichtigster Faktor für die zunehmende Infektionsneigung von Älteren [5]. Als deutlicher Hinweis auf die Immunoseneszenz ist die in zahlreichen Studien gezeigte Abschwächung der Immunantwort auf Impfungen zu werten. Dabei ist einschränkend anzumerken, dass diese Alterung des Immunsystems nicht bei allen Patienten in klinisch relevantem Umfang eintritt. Keinesfalls sollten diese Überlegungen dazu führen, dass älteren Patienten eine adäquate Basistherapie vorenthalten wird und sie durch repetitive Steroidtherapien einem besonders hohen Infektionsrisiko ausgesetzt werden.

► Merke

Das Risiko einer schweren Infektion wird durch die Grunderkrankung selbst, deren Aktivität sowie von Komorbiditäten und dem Alter der Betroffenen bestimmt.

Immunsuppressive Therapie

Die Intensität der Immunsuppression bestimmt hier in besonderer Weise das Risiko für die Entstehung schwerer Infektionen: So ist eine Therapie mit **Cyclophosphamid** in der Regel mit einem deutlich höheren Infektionsrisiko assoziiert als eine Basistherapie mit Methotrexat. Dabei spielen sowohl die Schwere der Grunderkrankung (bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis deutlich geringer als bei Patienten mit Lupus-Nephritis) als auch die Therapie eine entscheidende Rolle. Das Risiko von „banalen“ Infektionen ist auch bei chronischen Gelenkerkrankungen um mindestens 50% erhöht, hier hauptsächlich getrieben durch die **Kortikosteroiddosis** und **Biologika**, während sich eine Therapie mit Basistherapeutika wie Methotrexat oder anderen traditionellen DMARDs („disease-modifying anti-rheumatic drugs“) auf das Infektionsrisiko kaum auswirkt. Eine auf der Basis des deutschen RABBIT-Registers durchgeführte Analyse zeigt, dass v. a. eine hohe Kortikosteroiddosis und das Vorliegen von Komorbiditäten das Risiko, eine schwere Infektion zu erleiden, erhöhen (www.biologika-register.de, hier „Risikoscore“). Gelingt es, durch eine Biologikatherapie die Aktivität der Erkrankung gut zu kontrollieren und die Steroiddosis zu reduzieren, kann hierdurch das Infektionsrisiko sogar vermindert werden [6]. Dabei gilt es zu beachten, dass auch eine geringe Prednisolon-Dosis gerade bei älteren Patienten das Infektionsrisiko signifikant ansteigen lässt (verdoppelt nach 3 Jahren Low-dose-Therapie mit 5 mg Prednisolon [7]). Somit sollten Kortikosteroide gerade bei älteren Patienten – sofern überhaupt erforderlich – in der niedrigsten effektiven Dosis eingesetzt werden. Dies belegt nochmals, dass es in der Regel nicht sinnvoll ist, eine Basistherapie zugunsten einer Steroidtherapie zu vermeiden oder suboptimal zu dosieren.

Einzelne Therapien können das Risiko für spezielle Infektionen erhöhen. So steigt das ohnehin schon erhöhte Risiko für **Herpeszoster-Infektionen** bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einer Therapie mit JAK(Januskinase)-Inhibitoren an.

► Merke

Das Erreichen einer stabilen Remission und das Vermeiden wiederholter oder dauerhafter Therapien mit Kortikosteroiden sind entscheidende Faktoren zur Minimierung des Infektionsrisikos.

Medikamentöse Prophylaxe

Antibiotikaprophylaxe

Eine prophylaktische Therapie zur Vermeidung schwerer Infektionen mit Antibiotika wird bei der Therapie rheumatologischer Erkrankungen im Allgemeinen nicht empfohlen, da die Entstehung von **Resistenzen** befürchtet wird. Aktuell wird ein derartiges Vorgehen in Situationen mit einer erhöhten Gefährdung für den Patienten wie bei einem schweren Immunglobulinmangel nach B-Zell-Depletion oder besonders ausgeprägten Risikosituationen (z.B. Cotrimoxazol bei Patienten mit GPA nach Therapie mit Rituximab [8]) diskutiert. Generell gibt es zu diesem Vorgehen keine eindeutigen Empfehlungen, wobei bei besonderen Risikokonstellationen wie rezidivierenden schweren Infektionen, schwerer Lymphopenie (z.B. auch im Rahmen einer HIV[„human

immunodeficiency virus“-]Infektion) oder passager (z.B. venöse oder arterielle Katheter) bzw. permanent (z.B. Prothesen) eingebrachtem Fremdmaterial eine Antibiotikaprophylaxe erwogen werden kann. Die infrage kommende Antibiotikatherapie sollte sich hierbei an dem zu erwartenden Keimspektrum oder – besser noch – einem **Antibiogramm** des nachgewiesenen Erregers orientieren.

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe

Diagnostik

Die Diagnose einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) basiert neben klinischen Kriterien auf typischen pulmonalen Infiltraten und im Idealfall auf dem Erregernachweis aus der **bronchoalveolären Lavage** (BAL), der mikroskopisch erfolgt.

Prophylaxe

Da die manifeste Erkrankung mit einer hohen Letalität assoziiert ist, wird bei Patienten mit einem erhöhten Risiko (**Infobox 1**) eine prophylaktische Therapie mit **Cotrimoxazol** empfohlen [9]. Einschränkung ist anzumerken, dass aufgrund einer ungenügenden Studienlage lediglich für die PJP-Prophylaxe bei Therapie mit Patienten mit ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden mit Cyclophosphamid eine ausreichende Evidenz vorliegt. Weiterhin ist aufgrund der nicht unerheblichen möglichen Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie zwischen Nutzen und Risiken abzuwägen. Von mehreren Autoren wird die Ausdehnung auf andere rheumatologische Erkrankungen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Risikofaktoren (**Infobox 1**) und der Intensität der immunsuppressiven Therapie (besonders Höhe der Steroiddosis, Cyclophosphamid, Rituximab) diskutiert [9, 10]. Eine generelle Empfehlung ist aufgrund der begrenzten Datenlage nicht möglich. Eventuell kann eine Minimierung des Risikos von Nebenwirkungen der Therapie mit Cotrimoxazol durch eine niedrigere Dosis erreicht werden.

Diagnose und Therapie der latenten Tuberkulose

Diagnostik

Mit dem Vorliegen einer latenten Tuberkulose ist in Deutschland je nach Region bei 5–10% der Patienten zu rechnen. Der Zusammenhang zwischen einer Therapie mit TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)-Blockern – v. a. mit den Antikörpern gegen **TNF- α** – und dem Auftreten bzw. der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose ist bekannt. Durch geeignete **Screeningmaßnahmen** (Anamnese, Thoraxröntgenaufnahme, IGRA[Interferon-Gamma-Release-Assay]-Testung) gelingt es, die allermeisten Fälle einer latenten Tuberkulose zu identifizieren und vor Einleitung einer Therapie mit einem Biologikum eine antibiotische Therapie einzuleiten. Hierbei ist zu beachten, dass neben den beiden zur Verfügung stehenden IGRAs und Tb-Elisot-Test, die die Produktion von Interferon- γ mittels eines ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) messen, nach wie vor auch der Tuberkulinhauttest noch zur Verfügung steht, der allerdings bei gegen Tuberkulose Geimpften aufgrund seiner fehlenden Differenzierung zwischen Antwort auf den Impfstoff und eine Infektion nicht verwendet werden sollte.

Infobox 1

Risikofaktoren für das Auftreten einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP). (Nach Winthrop et al. [9])

- Lymphopenie, CD4-Verminderung
- CYC-, RTX- oder Anti-TNF-Therapie
- GC >60 mg

Therapie

Hierdurch konnte das Risiko einer TB(Tuberkulose)-Reaktivierung stark vermindert werden. Als Substanzen zur prophylaktischen Therapie sind **Isoniazid** (5 mg/kgKG [Körpergewicht] täglich, maximal 300 mg über 9 Monate) und **Rifampicin** (10 mg/kgKG über 4 Monate, maximale Dosierung 600 mg täglich) in vergleichbarer Weise geeignet. Während in der Rheumatologie mehr Erfahrungen mit der Isoniazid-Prophylaxe vorliegen, zeigt eine aktuelle Studie, in der INH (Isoniazid) mit Rifampicin in dieser Indikation verglichen wurde, Vorteile für Rifampicin bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen (NW) und der Compliance auf. Die zunehmende Erfahrung im Einsatz von Biologika lässt vermuten, dass das Risiko einer **TB-Reaktivierung** unter Therapie mit Rituximab, Abatacept und Tocilizumab vermutlich deutlich geringer als unter Therapie mit TNFi (Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Hemmer) liegt.

Besonders zu beachten ist, dass

- unter immunsuppressiver Therapie es zu einem Versagen der IGRAs kommen kann, besonders dann, wenn eine Lymphopenie vorliegt,
- nicht alle Erreger atypischer Mykobakteriosen im IGRA erfasst werden, sodass hier eine diagnostische Lücke existieren kann,
- auch bei negativem TB-Screening das Risiko einer Neuinfektion durch Mykobakterien unter Therapie mit TNFi erhöht ist, was z.B. bei der Auswahl von Reisezielen in Regionen mit hoher TB-Inzidenz beachtet werden sollte,
- Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen unter Therapie mit Tuberkulostatika häufig sind und besonders beachtet werden müssen (z.B. Verminderung des Wirkspiegels von Tofacitinib bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin).

Weitere Informationen zur Interpretation des Tuberkulose- und Hepatitiscreenings vor immunsuppressiver Therapie wurden kürzlich in einer CME-Fortbildung von B. Ehrenstein [11] ausführlich dargestellt, sodass wir an dieser Stelle auf diese Arbeit verweisen.

Prophylaxe von Hepatitiden**Diagnostik**

Infektionen mit Hepatitisserregern sind mit einer sehr unterschiedlichen Prävalenz weltweit verbreitet. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis spezifischer Antikörper, wobei es erforderlich ist, vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie zu prüfen, ob eine **Hepatitis B oder C** vorliegt. In den letzten Jahren wurde außerdem immer wieder von **Hepatitis-E-Fällen** berichtet, die ggf. in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden sollten.

Für die Diagnose einer Hepatitis B sollte die Bestimmung von Anti-HBs, Anti-HBc und HBs-Ag erfolgen. Bei Hinweisen auf eine aktive Hepatitis B (HBs-Ag positiv) ist zusätzlich die Bestimmung von

HBV(Hepatitis-B-Virus)-DNA (Desoxyribonukleinsäure) erforderlich [11].

Prophylaxe

Hepatitis C. Grundsätzlich ist in vielen Fällen eine erfolgreiche Behandlung möglich geworden, sodass es kaum noch erforderlich ist, Patienten bei bestehender aktiver Hepatitis C immunsuppressiv zu behandeln. Kleinere Studien und Fallberichte zeigen, dass dies für die Behandlung mit TNFi (möglichst kurz wirksame Substanzen sinnvoll), Tocilizumab, Abatacept und Rituximab in der Regel möglich ist, wenn eine immunsuppressive Therapie erforderlich ist. Ein kritisches Abwägung von Nutzen und Risiken und eine **engmaschige Überwachung** sind hier erforderlich. Somit ist eine die Immunsuppression begleitende virostatische Therapie nur noch selten erforderlich.

Hepatitis B. Eine akute oder okkulte Hepatitis B stellt für viele Patienten nach wie vor eine erhebliche Bedrohung dar. Einzelfallberichte dokumentieren schwere Verläufe nach Aktivierung einer vorbestehenden Hepatitis B z.B. durch Rituximab oder eine Steroidtherapie. Gibt es Hinweise auf eine aktive Hepatitis B, ist eine immunsuppressive Therapie nur unter prophylaktischer Einnahme von **Virostatika** möglich, wobei hier auf die neueren Substanzen wie Entecavir oder Tenofovir zurückgegriffen werden sollte. Für einige Immunsuppressiva, wie z.B. Rituximab, wird auch bei einer okkulten Hepatitis B eine prophylaktische Therapie mit einem Virostatikum gefordert. Sollte die immunsuppressive Therapie beendet werden, ist es wichtig, die virostatische Therapie zumindest für weitere 4 Wochen fortzuführen, bevor diese beendet werden kann.

► Merke

Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sind Screeninguntersuchungen auf Hepatitis B und C, ggf. auch Hepatitis E erforderlich.

Immunglobulinsubstitutionstherapie bei sekundärem Antikörpermangelsyndrom

Ein durch B-Zell-depletierende Therapien ausgelöster **Immunglobulinmangel** kann mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert sein. Vor allem Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie, die eine Behandlung mit Cyclophosphamid und Rituximab erhalten haben, weisen gehäuft ein deutlich erniedrigtes Ig(Immunglobulin)G auf. So zeigt eine Studie von Puechal bei Patienten mit GPA nach 2-jähriger Erhaltungstherapie mit Rituximab in 58% eine signifikante Erniedrigung des IgG, bei 7% war es zu einer schweren Verminderung mit einem IgG von unter 4g/dl gekommen [12]. Eine internationale Expertengruppe stellte kürzlich eine Konsensempfehlung für die Immunglobulinsubstitutionstherapie („immunglobulin replacement therapy“ [IGRT]) bei sekundärer Hypogammaglobulinämie unter B-Zell-gerichteter Therapie (in der Regel Rituximab) bei rheumatologischen Erkrankungen vor [13]. Das Ausmaß der Hypogammaglobulinämie, das Auftreten von schweren Infektionen, der Nachweis einer gestörten Antikörperreaktionen auf Polysaccharidantigene und schlechtes Ansprechen auf eine Antibiotikaprophylaxe werden als Kriterien

für die Einleitung einer Substitutionstherapie aufgeführt und können so einen Anhalt für die Therapieentscheidung in der Praxis liefern. Die Entscheidung, eine Immunglobulinsubstitutionstherapie zu beginnen, hängt demnach nicht nur vom Ausmaß des **IgG-Mangels** ab, wobei ab einem IgG unter 4 g/dl von einer schweren Immunglobulinverminderung auszugehen ist.

► **Merke**

Die systematische Erfassung spezieller Risikokonstellationen, wie z. B. das Vorliegen chronischer Infektionen oder ein Immunglobulinmangel, ist erforderlich, um ggf. prophylaktische Maßnahmen ergreifen zu können.

Impfungen

Ein **optimierter Impfstatus** ist eine der wichtigsten Waffen gegen das erhöhte Infektionsrisiko des immunsupprimierten Rheumatisers. Die **Tab. 1** gibt einen Überblick darüber, welche Impfungen im Einzelnen zu diesem optimierten Status zu rechnen sind. Grundlage dafür sind die jährlich aktualisierten Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission), die in der Regel auch den Zulassungstatus der einzelnen Impfungen definieren [14]. Weitere Hilfe bieten die kürzlich aktualisierten Impfempfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) [15]. Leider ist bisher in Deutschland in der Realität nur ein kleiner Teil der immunsupprimierten Patienten tatsächlich mit dem notwendigen Impfschutz versehen, wie mehrere Untersuchungen zeigen (Beispiele [16, 17]).

Wann impfen?

Optimalerweise sollte der **Impfstatus** vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie aktualisiert und komplettiert werden [15]. Es wird dadurch gewährleistet, dass die **Impfantwort** nicht durch eine laufende derartige Therapie reduziert wird (s. unten). In der Realität werden jedoch viele Patienten bereits unter Therapie stehen, wenn erstmals Impfungen geplant werden bzw. regelmäßige Impfungen (z. B. Influenza) wieder anstehen – glücklicherweise ist auch unter laufender Gabe bei vielen Immunsuppressiva die Impfantwort ausreichend (s. unten). Vorzugsweise sollte nicht in Phasen hoher Krankheitsaktivität geimpft werden [15]. Es empfiehlt

sich, den Impfstatus des einzelnen Patienten jährlich zu überprüfen. Ein Recall-System in der Patientendatenbank mit Verweis auf anstehende Impfungen bedeutet zwar initial mehr Arbeit, hat sich in unseren Zentren aber als auf die Dauer zeitsparend und sehr nützlich erwiesen.

► **Merke**

Vorzugsweise sollte eine Optimierung des Impfstatus vor Beginn der immunsuppressiven Therapie erfolgen, unter fast allen Immunsuppressiva (abgesehen von Rituximab) kann aber auch während der Therapie geimpft werden.

Sinnvolle und kontraindizierte Impfungen

Lebendimpfstoffe sind unter laufender immunsuppressiver Therapie in der Regel kontraindiziert. Bei **Lebendimpfung** vor einer solchen Therapie sollte der Therapiebeginn frühestens nach 4 Wochen erfolgen. Ist bei laufender Immunsuppression eine Lebendimpfung geplant (z. B. Gelbfieberimpfung bei vorgesehener Reise), muss das Immunsuppressivum vorher ausreichend lange abgesetzt werden. Dies kann bei einzelnen Substanzen mit langer Wirkdauer (z. B. Rituximab, Leflunomid) große Probleme bereiten und ist nach Therapie mit Rituximab frühestens nach 12 Monaten möglich (ausführliche Übersicht bei [18]). In jüngster Zeit wird diskutiert, ob eine **Masern-Mumps-Röteln-Impfung** unter bestimmten Bedingungen bei Immunsupprimierten möglich ist, in der Pädiatrie hat sich diese Maßnahme als unproblematisch erwiesen [19].

Die obligatorisch oder unter bestimmten Voraussetzungen sinnvollen Impfungen mit **abgetöteten Vakzinen** für den Rheumapatienten unter (oder vor) Immunsuppression sind in **Infobox 2** zusammengefasst. Als immunsupprimiert gelten alle Patienten unter DMARD-Therapie mit Ausnahme von Hydroxychloroquin und Sulfasalazin, allerdings gilt nach Expertenkonsensus auch niedrig dosiertes Methotrexat als gering immunsuppressiv [18]. Für die Glukokortikoid(GC)-Therapie gilt laut EULAR Empfehlungen [15] eine Dosis ab 20 mg Prednisolon-Äquivalent ab einer Therapiedauer von 2 Wochen als immunsuppressiv.

Infobox 2

Grundregeln für die Impfung von immunsupprimierten Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen. (Mod. nach [15])

- Impfstatus und Indikationen für Impfungen sollten jährlich evaluiert werden
- Der Patient sollte über den Impfplan und die Indikationen dafür aufgeklärt werden, Impfungen sollten auf der Basis einer partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen
- Impfungen sollten möglichst in einer Phase guter Krankheitskontrolle erfolgen
- Nach Möglichkeit sollten Impfungen vor Beginn der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden, dies gilt insbesondere bei geplanter B-Zell-depletierender Therapie
- Impfungen mit Totvakzinen können auch bei laufender DMARD- und GC-Therapie durchgeführt werden
- Lebendimpfungen sollten unter immunsuppressiver Therapie (bis auf Ausnahmen, s. Text) nicht erfolgen

Tab. 1 Sinnvolle Impfungen für den immunsupprimierten Rheumapatienten (Einzelheiten s. Text)	
Impfung	Bemerkungen
Influenza	Obligatorische Empfehlung, jährlich
Pneumokokken	Obligatorische Empfehlung nach festem Schema
Tetanus/Diphtherie/Keuchhusten	Obligatorische Empfehlung alle 10 Jahre
Zoster (Totvakzin)	Obligatorische Empfehlung bei Risiko (wenn verfügbar)
FSME	In Risikogebieten
Meningokokken	Indikationsimpfung
Hepatitis B	Indikationsimpfung

FSME Frühsommer-Meningoenzephalitis

Die in den übergeordneten Prinzipien der EULAR-Empfehlungen klargestellten Grundregeln sind in **Infobox 2** kurz zusammengefasst.

Können Impfungen beim Rheumatiker negative Auswirkungen haben?

Impfungen können mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein, das gilt grundsätzlich für Nicht-Immunsupprimierte ebenso wie für Patienten unter Immunsuppression. Ein gesteigertes Risiko unter Immunsuppression wurde immer wieder diskutiert, konnte aber in Studien nie belegt werden [18, 20]. Nach derzeitigem Stand des Wissens sind somit Impfungen bei Rheumapatienten unbedenklich möglich, insbesondere wenn sie in einer Phase der **guten Krankheitskontrolle** durchgeführt werden.

► Merke

Impfungen werden von Patienten unter Immunsuppression genauso gut vertragen wie bei Nicht-Immunsupprimierten.

Welche DMARD-Therapie hat relevante Auswirkungen auf die Impfantwort?

Nach B-Zell-depletierender Therapie mit **Rituximab** ist von einer anhaltend deutlich verringerten und vermutlich für einige Impfstoffe meist unzureichenden Impfantwort auszugehen. Wie lange dieser Zustand anhält, ist von Patient zu Patient verschieden. Hier ist besonders wichtig, den Impfstatus möglichst vor Therapiebeginn zu optimieren, was für alle empfohlenen Totvakzine gilt. Im Unterschied dazu wird in der Regel bei laufender Therapie mit den meisten anderen („biological“)DMARDs eine ausreichende Impfantwort auf die in **Tab. 1** als obligatorisch eingestuften Impfungen entwickelt. Unter **Abatacept** scheint die Impfantwort geringer und bei einzelnen Patienten nicht ausreichend zu sein [21]. Unter den cs („conventional synthetic“)DMARDs kann **Methotrexat** die Immunogenität der Influenza- wie auch Pneumokokkenimpfung in geringem Maße negativ beeinflussen [22]. Möglicherweise wirkt sich hier eine kurze, z. B. 2-wöchige Therapiepause, die in der Regel die Stabilität der Krankheitseinstellung nicht gefährdet, positiv aus [23]. In der Gruppe der ts („targeted systemic“)DMARDs ist die Impfantwort unter **Tofacitinib** auf Pneumokokken-Konjugat-Vakzin (PCV-13) und Tetanus-Toxoid-Vakzin – untersucht bei Psoriasispatienten – bei den meisten Patienten gut [24]. Eine entsprechende Untersuchung unter Baricitinib ergab eine gute Impfantwort auf PCV-13 bei 68%, einen über 2fachen Anstieg des Antitetanustiters bei 74% der Patienten [25].

Im Gegensatz zu den empfohlenen Standardimpfungen ist die Datenlage bei den nur unter bestimmten Bedingungen empfohlenen Impfungen deutlich schlechter – nach den wenigen existierenden Daten könnte z. B. die Impfantwort bei Hepatitis- und FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis)-Impfung unter dem empfohlenen Impfschema zu gering sein und zusätzliche Gaben erfordern [26, 27]. Unter Immunsuppression sollten daher die **Impftiter** nach diesen Impfungen überprüft und ggf. höhere Impfdosen verwendet werden [28].

Fazit für die Praxis

- Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen weisen – insbesondere bei schlecht kontrollierter Grunderkrankung und laufender Immunsuppression – ein erhöhtes Infektionsrisiko auf.
- Neben der Aktivität der Grunderkrankung erhöhen insbesondere allgemeine Risikofaktoren wie Alter und Komorbiditäten, schwere Infektionen in der Anamnese und dosisabhängig begleitende Glukokortikoidtherapie dieses Risiko.
- Sorgfältiges Screening auf bestimmte Infektionen (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B) vor Therapie, großzügiger Einsatz von Schutztherapien bzw. Antibiotika und ggf. Immunglobulinen in Situationen mit erhöhter Gefährdung, bestmögliche Behandlung von Komorbiditäten und ein optimierter Impfstatus gehören zu den wichtigsten Maßnahmen, um das individuelle Risiko zu reduzieren.
- Der Impfstatus sollte regelmäßig überprüft und ggf. aktualisiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Kneitz
Rheumatologische Schwerpunktpraxis Schwerin
Beethovenstr. 3, 19053 Schwerin, Deutschland
christian.kneitz@rheuma-schwerin.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. C. Kneitz: A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorare: AbbVie, Biogen, Celltrion, Chugai, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. – Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: AbbVie, Celltrion, Chugai, Gilead. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt, Klinikum Südstadt Rostock bis 2018, seitdem niedergelassener Rheumatologe | Mitgliedschaften: Vorstand Verband der rheumatologischen Akutkliniken bis 2018, Vorsitzender Regionalverband Mecklenburg-Vorpommern im BDRH. K. Krüger: A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorare: AbbVie, Biogen, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. – Beratungstätigkeit: AbbVie, BMS, Celgene, Hexal, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassener Internist und Rheumatologe – eigenes Praxiszentrum München | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Berufsverband der Rheumatologen.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Chu DK et al (2020) Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 395:1973–1987
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46:2287–2293
3. Accortt NA, Lesperance T, Liu M et al (2018) Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 70(5):679–684
4. Puéchal X, Génin E, Bienvenu T et al (2014) Poor Survival in Rheumatoid Arthritis Associated with Bronchiectasis: A Family-Based Cohort Study. *Plos One* 9(10):e110066
5. Gavazzi G, Krause HK (2002) Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2:659–666
6. 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
7. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME 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* 71:1128–1133
8. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al (2018) Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 77:1440–1447
9. Winthrop KL, Baddley JW (2018) Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis* 7:631–633
10. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EBP (2018) Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 77:644–649
11. Ehrenstein B (2018) Interpretation of tuberculosis and hepatitis screening before immunosuppressive treatment. *Z Rheumatol* 77:493–507
12. Puechal X, Judici M, Calich AL et al (2019) Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Baillieres Clin Rheumatol* 58:401–409
13. Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C et al (2019) Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases, epub ahead of print, Bd. 2019
14. Ständige Impfkommision (2019) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 34:313–364. <https://doi.org/10.25646/6233.7>
15. Furer V, Rondaan C, Heijstek M et al (2020) (2019) 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 79:39–52
16. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, Röll P, Scharbatke EC, Ostermeier E, Voll RE, Schäfer A, Tony HP (2012) Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 32:1533–1539
17. Krasselt M, Ivanov JP, Baerwald C, Seifert O (2017) Low vaccination rates among patients with rheumatoid arthritis in a German outpatient clinic. *Rheumatol Int* 37:229–237
18. Wagner N et al (2019) Impfen bei Immundefizienz Bundesgesundheitsbl [doi.org/https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1](https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1)
19. Uziel J, Moshe V, Onozo B et al (2020) Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: Multicenter, retrospective data collection. *Vaccine* 38:2198–2201
20. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N et al (2011) Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 10:341–352
21. Friedman MA, Winthrop KL (2017) Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North. Am*, Bd. 43, S 1–13
22. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI (2018) A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 45:733–744
23. Park JK, Mj KCY et al (2020) Effect of short-term methotrexate discontinuation on rheumatoid arthritis disease activity: post-hoc analysis of two randomized trials. *Clin Rheumatol* 39:375–379
24. Winthrop KL, Korman N, Abramovits W et al (2018) T-cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate-to-severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol* 78:1149–1155
25. Winthrop KL, Bingham CO III, Komocsar WJ et al (2019) Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* 21:102
26. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R et al (2019) Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol* 25:329–334
27. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L et al (2016) Tick-Borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* 34:650–655
28. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MC, Nieto-Gomez P et al (2020) Vaccination in patients under monoclonal antibody treatment: an updated comprehensive review. *Expert Rev Vaccines* 10:1–18



Infektionsprophylaxe bei rheumatologischen Erkrankungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-zeitschrift-fuer-rheumatologie

? Welcher der folgenden Impfstoffe ist ein Lebendimpfstoff?

- rekombinante Zoster Vakzine
- Varicella-Zoster-Virus1, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)
- Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, 23-valent
- Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13valent)
- rekombinanter Hepatitis B Impfstoff

? Wie hoch ist das Risiko eines RA(rheumatoide Arthritis)-Patienten unter einer Low-dose-Prednisolon-Therapie (ca. 5 mg) über 3 Jahre, an einer schweren Infektion zu erkranken?

- Nicht erhöht
- 2fach erhöht
- 4fach erhöht
- 10fach erhöht
- 100fach erhöht

? Wie erfolgt die Prophylaxe der latenten Tuberkulose mit Rifampicin?

- 2 Monate 10 mg/kgKG (Körpergewicht)
- 4 Monate 10 mg/kgKG (Körpergewicht)
- 9 Monate 10 mg/kgKG (Körpergewicht)
- 12 Monate 10 mg/kgKG (Körpergewicht)
- 18 Monate 10 mg/kgKG (Körpergewicht)

? Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bestimmen Sie die Antikörper gegen Hepatitis B und finden Antikörper gegen HbS und HbC. Welche Aussage ist am ehesten richtig?

- Der Patient hat eine aktive Hepatitis B.
- Der Patient ist nicht gegen Hepatitis B geimpft.
- Der Patient hat vermutlich eine abgelaufene Hepatitis B.
- Der Patient ist wahrscheinlich infektiös.
- Der Patient hat eine abgelaufene Hepatitis C.

? Bei der Beurteilung eines humoralen Immundefektes bei Immunsuppression sind klinische Parameter entscheidend. Dennoch ist auch der IgG(Immunglobulin)G-Spiegel ein wichtiger Parameter. Ab welchem IgG-Spiegel wird bei Vorliegen eines sekundären Antikörpermangelsyndroms von einer Expertengruppe eine Immunglobulinsubstitutionstherapie empfohlen?

- Unter 1 g/l
- Unter 2 g/l
- Unter 3 g/l
- Unter 4 g/l
- Unter 5 g/l

? Welche der folgenden Impfungen sollte bei immunsupprimierten Patienten obligatorisch erfolgen?

- Gelbfieber
- Masern-Mumps-Röteln
- Pneumokokken
- Hepatitis A
- Haemophilus influenzae B

? Bei welcher der folgenden Impfungen ist damit zu rechnen, dass die empfohlene Impfdosis bei Immunsupprimierten nicht ausreicht?

- Hepatitis B
- Zoster-Totvakzin
- Pneumokokken
- Tetanus
- Gelbfieber

? Welche der folgenden DMARD („disease-modifying anti-rheumatic drugs“)-Therapien ist nicht bzw. kaum immunsuppressiv?

- Azathioprin
- Mycophenolat-Mofetil
- Adalimumab
- Sulfasalazin
- Abatacept

? Bei Ihnen stellt sich eine 57-jährige Patientin mit einer schweren organbedrohenden entzündlichen rheumatologischen Systemerkrankung vor. Es soll eine Therapie mit Cyclophosphamid (Bolus i.v.) und hoch dosiertem Prednisolon gestartet werden. Welche Prophylaxe sollte am ehesten eingeleitet werden?

- Cotrimoxazol
- Tenofovir
- Isoniazid
- Immunglobuline
- Vancomycin (i.v.)

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Unter welchem der folgenden Therapieschemata ist das Infektionsrisiko am höchsten? (s.c.: subkutan)

- Belimumab 200 mg s.c. 1-mal/Woche
- Methotrexat 15 mg s.c. 1-mal/Woche
- Abatacept 125 mg s.c. 1-mal/Woche
- Tocilizumab 162 mg s.c. 1-mal/Woche
- Prednisolon 20 mg 1-mal/Tag



Der neue Kurs: **CLL**

DGIM Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin



- ✓ Leitlinienorientiert und fallbasiert
- ✓ Optimiert für Smartphones
- ✓ Zertifiziert mit 3 Punkten

Diesen CME-Kurs finden Sie auf
» **DGIM-eAkademie.de**

Das Fortbildungs-Portal der DGIM: Kostenfrei für alle Mitglieder und e.Med-Abonnenten

