

## Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 U. Lange, Bad Nauheim

F. Speth<sup>1</sup> · N. Wellinghausen<sup>2</sup> · J.-P. Haas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Garmisch-Partenkirchen

<sup>2</sup> MVZ Labor Dr. Gärtner & Kollegen, Ravensburg

# Medikamentöse Prophylaxe während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen

## Teil 2

Ausgangspunkt der nachfolgenden Empfehlungen ist es, diagnostische und prophylaktische Maßnahmen aus der Versorgung von Patienten mit primären Immundefekten (PID) abzuleiten, um Kinder und Jugendliche mit intensivierter Immunsuppression (IS) bei schwer verlaufender rheumatischer Grunderkrankung vor Infektionen zu schützen [1, 2, 3, 4].

PIDs können einer medikamentösen Immunsuppression nicht direkt gleichgesetzt werden, aber als Modellerkrankungen für Risikoinfektionen unter intensivierter IS dienen. Ein Zusammenhang zwischen PIDs und IS besteht z. B. dann, wenn ein monoklonaler Antikörper einen Rezeptor und dessen Signaltransduktion blockiert und dieser Signalweg gleichzeitig als Loss-of-function-Mutation einem PID zugeordnet werden kann (s. hierzu **Tab. 1**). Pathogenetische Ähnlichkeiten sind insbesondere zu inkompletten (hypomorphen) PID-Mutationen und deren Phänotypen sowie Erkrankungen mit verschiedensten Immundefizienzen, wie z. B. der „common variable immundeficiency“ (CVID), festzustellen [5]. Interessanterweise sind PID häufig begleitet von Autoimmunität. Dies weist auf eine immanente immunologische Regulationsstörung hin.

Leitlinien zur Diagnostik und Prophylaxe bei Immundefizienz (ID) und weiteren Aspekten dieses Themas gibt es von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

(GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI).

Die European League Against Rheumatism (EULAR) und die Ständige Impfkommission (STIKO) machen Vorschläge zu Impfungen bei Immundefizienz und Immunsuppression [6, 7]. Das American College of Rheumatology (ACR) hat in seinen „Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis“ 2011 ein laborchemisches Sicherheitsmonitoring vor und unter Medikation skizziert [8]. Die EULAR nennt Vorschläge zum immunologisch infektiologischen Monitoring von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) vor und unter medikamentöser Therapie [9]. Die aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis (2. Aufl.) 2011 enthält jedoch keine Stellungnahme zu immunologischen Eingangs- oder Verlaufsuntersuchungen oder einer Infektophylaxe. Prospektive Langzeitstudien wie auch andere kontrollierte Studien zur therapieassoziierten Mortalität und Morbidität rheumatischer Patienten fehlen. Auch Untersuchungen bezüglich der Wirtschaftlichkeit des Monitorings in Bezug auf Infektionskomplikationen liegen nicht vor. Somit können die hier beschriebenen Maßnahmen nicht als evidenzbasierte Empfehlungen, sondern vielmehr als aus der Praxis entstandene, an die aktuelle Literatur angepasste und immunologisch infektiologisch begründete Empfehlungen gesehen werden.

Infektionsprophylaktische Maßnahmen umfassen Impfungen und im Einzelfall eine antibiotische, antimykotische (ggf. einschließlich Wirksamkeit gegenüber *Pneumocystis jiroveci*) und/oder virostatische Prophylaxe. Vereinzelt ist der Einsatz von intravenösen Standardimmunglobulinen (IVIG) notwendig. In den vorliegenden Studien zu Infektionsrisiken bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und rheumatoider Arthritis (RA) unter Therapie mit „disease modifying drugs“ (DMARDs) plus Steroide oder Biologikakombinationen [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17] wurden bislang keine medikamentösen Infektionsprophylaxen eingesetzt (mit Ausnahme einer Isoniazid-Prophylaxe bei latenter Tuberkulose).

Dass eine Prophylaxe jedoch effektiv sein kann, zeigen Daten von Patienten mit angeborener Immunschwäche (Komplement-, Immunglobulinmangel, DiGeorge-Syndrom, septischer Granulomatose; [18, 19, 20, 21, 22]), erworbener Immunschwäche (Asplenie, HIV-Infektion; [23, 24, 25]) und iatrogenen Immunsuppression (Organtransplantierte und Leukämiepatienten; [26, 27]).

Für ausgewählte Patienten mit therapierefraktären rheumatischen Erkrankungen ergeben sich hieraus neue Pers-

Teil 1 dieses Beitrags mit dem Titel „Vorsorgeuntersuchungen während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen“ finden Sie in Ausgabe 08/13 von der Zeitschrift für Rheumatologie;  
 DOI 10.1007/s00393-013-1200-3

**Tab. 1** Gegenüberstellung medikamentöser und primärer Immundefekte mit gemeinsamen Infektionsrisiken. (Mod. nach [3, 4])

Medikamentöse Immunsuppression	Korrespondierende (P)ID	Gemeinsame Infektionsrisiken
CD20-AK (Rituximab) CD22-AK (Epratuzumab) BAFF/BLyS-Inhibition (Belimumab)	X-linked- und AR-Agammaglobulinämie CVID IgG-Subklassenmangel	Bekapselte Bakterien <i>Campylobacter</i> Enteroviren
TNF-Inhibition (löslicher TNF-R und TNF-AK)	„NF-κ-B essential modulator“ (NEMO)	Tbc (auch extrapulmonal) und MOTT
IL-1-Inhibition (löslicher IL-1-R und IL-1-AK)	„IL-1-receptor-associated kinase“ (IRAK-4) „Myeloid differentiation factor 88“ (MyD88)	Schwere putride bakterielle Infekte mit niedrigem CRP (Pneumonie, Osteomyelitis, Zellulitis)
IL-12/-23-Inhibition (Ustekinumab)	IL-12p40-Defizienz	MOTT Salmonellen
JAK-1-(2-)3-Inhibition (Tofacitinib)	Funktionelle Störungen der angeborenen und adaptiven Immunität bis hin zu SCID	Allgemeine Infektneigung erhöhtes Risiko für Tbc und Herpesviren
Hochdosistherapie mit Cyclophosphamid, CSA, MMF: CD3- und/oder CD4-Mangel	Late-onset-ADA- oder hypomorpher RAG-Defekt (mit B-Zell-Mangel, Autoimmunität) DiGeorge-Syndrom DNA-Reparaturdefekte Aids	Allgemeine Infektneigung für Bakterien, Viren, Pilze und Opportunisten

*ADA* Adenosin-Desaminase-Mangel, *AK* Antikörper, *AR* autosomal-rezessiv, *BAFF* B-Zell-Aktivierungsfaktor, *CSA* Cyclosporin, *MMF* Mycophenolat, *CVID* „common variable immunodeficiency“, *IL* Interleukin, *JAK* Janus-assoziierte Kinase, *MOTT* atypische Mykobakterien, *-R* Rezeptor, *RAG* Rekombination-Aktivierungsgen, *SCID* schwerer kombinierter Immundefekt, *(P)ID* (primärer) Immundefekt.

pektiven, die – bei entsprechender Infektionsprophylaxe – auch Mehrfachkombinationen aus DMARDs und/oder Biologikakombinationen als eine intensiviertere IS ermöglichen. Im Folgenden werden Konsequenzen aus weißem (Differenzial-) Blutbild, Immunglobulinspiegel, Komplement- und Milzfunktion für die Auswahl medikamentöser Infektionsprophylaxen behandelt. Abschließend wird ein Vorschlag für eine standardisierte Vorgehensweise bei Fieber unter IS skizziert.

Zunächst soll ein Überblick über infektiologische Risiken, bedingt durch die jeweilige rheumatische Grunderkrankung selbst und die gewählte medikamentöse IS, gegeben werden.

### Spezielle infektiologische Risiken und Krankheitsbilder unter Immunsuppression

#### Einfluss der rheumatologischen Grunderkrankung auf das Spektrum von Infektionserregern

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen Patienten mit JIA oder RA per se –

auch ohne IS – ein erhöhtes Infektionsrisiko [10, 11].

Bronchopulmonale und urogenitale Infektionen stellen neben Osteomyelitis und septischer Arthritis die häufigsten Infektionen dar und bedingen eine reduzierte mittlere Lebenserwartung bei Patienten mit RA [10, 28, 29]. Bezogen auf die immunologischen Besonderheiten der Erkrankung zeigen SLE-Patienten bei Infektionen ein Erregerspektrum, das vergleichbar ist dem eines primären Komplementdefekts, einer Hypogammaglobulinämie und einer (funktionellen) Asplenie (Letztere mit einer Inzidenz von ca. 4%). Abhängig von der Krankheitsaktivität des SLE erhöht sich somit das Risiko für extrazelluläre bekapselte Erreger. Bis zu 2% der adulten SLE-Patienten erleiden eine Pneumokokkensepsis [30]. Auch Infektionen durch *Staphylococcus aureus*, Gastroenteritiserreger wie *E. coli* und seltener Salmonellen (mit schweren systemischen Verlaufsformen [31]) sowie *Candida* oder *Pneumocystis jirovecii* kommen vor [30].

Die Grunderkrankung kann auch Einfluss auf die Häufigkeit von Medikamentennebenwirkungen mit potenziellen In-

fectionsrisiken als Folge haben: Zum Beispiel tritt eine Late-onset-Neutropenie (LON) nach Rituximab bei 3–5% der Patienten mit einer systemischen JIA oder RA auf. Bei Erwachsenen mit SLE und ANCA-Vaskulitiden ist die LON mit 25% signifikant häufiger zu beobachten [32, 33]. Bakteriämien und Sepsis sind bei diesen Patienten dementsprechend häufiger.

#### Einfluss der Immunsuppression auf das Spektrum von Infektionserregern

Die häufigsten Infektionen, die mit einer ausgeprägten (intensivierten) IS bei pädiatrischen und adulten rheumatologischen Patienten assoziiert sind, umfassen die im Abschnitt „Einfluss der rheumatologischen Grunderkrankung auf das Spektrum von Infektionserregern“ genannten, die auch schon ohne IS beobachtet werden, sowie zusätzlich Haut- und Weichteilinfektionen. Nach aktuellen Daten bergen vor allem eine Komedikation mit Steroiden und die Kombination mehrerer Biologika ein hohes Infektionsrisiko [11, 12, 13, 14, 15, 34]. Nachfolgend werden gängige Antirheumatika bezüglich ihrer spezifischen infektiologischen Risiken bewertet.

**Sulfasalazin und Hydroxychloroquin.** Sie erhöhen nach derzeitigem Stand das Infektionsrisiko nicht [35].

**Nichtsteroidale Antirheumatika.** Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wirken nicht direkt auf Effektoren des Immunsystems, können jedoch durch ihre entzündungshemmende und antipyretische Eigenschaft Hautinfektionen wie ein Erysipel und invasive HNO- und Harnwegsinfektionen initial verschleiern und dadurch den Verlauf ungünstig beeinflussen [36].

**Glukokortikoide.** Sie wirken übergreifend inhibierend sowohl auf Effektoren der angeborenen Immunität als auch auf die spezifische antikörperabhängige und zelluläre Immunantwort. Steroide erhöhen somit das Infektionsrisiko (JIA, RA) für klassische bakterielle und virale Infektionen [11, 14] und erweitern das Erregerspektrum um opportunistische Keime

wie *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* und Mykobakterien sowie Infektionen und Reaktivierungen von Herpesviren wie Varizella Zoster (VZV) und Zytomegalie (CMV; [12, 37]).

Dieser Effekt beginnt in der Dauertherapie bei Erwachsenen für Prednisolon ab einer Dosis von ca. 7,5–15 mg/Tag bereits ab 1 Behandlungsmonat [38, 39]. In der Kurzzeittherapie von Erwachsenen zeigt sich eine immunsuppressive Wirkung bei Prednisolon-Gaben >20 mg/Tag für mehr als 14 Tage bzw. ab einer Kumulativdosis >700 mg [40]. Prednisolon in einer Dosierung von 40 mg/Tag, führt bei erwachsenen SLE-Patienten zu einem ca. 4-fach erhöhten Infektionsrisiko [41].

Eine entsprechende Prophylaxe sollte insbesondere bei einer Langzeittherapie – patientenbezogen – getroffen werden, unterstützt durch individuelle immunologische Laborwerte, (s. unten). Es gibt Hinweise, dass Steroide in alternierender Gabe jeden zweiten Tag zu weniger Infektionen führen [42].

**Methotrexat, Leflunomid und Azathioprin.** Sie werden bezüglich ihrer Infektionsrisiken kontrovers diskutiert. Daten zu Kindern und Jugendlichen mit JIA liegen vor [11, 15, 16, 17] und decken sich mit Beobachtungen für Erwachsene mit RA. In einigen Studien erhöhen sie das Risiko für klassische Infektionen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte und Hautinfektionen. Häufige Erreger, die es hierbei zu berücksichtigen gilt, sind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, Klebsiellen, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, Salmonellen und seltener Pseudomonaden. Varizellen und Herpes Zoster können schwere Verlaufsformen zeigen [38, 43]. Opportunistische Infektionen treten nicht gehäuft auf. Bezüglich der potenziell erhöhten Infektionsgefährdung erfolgt durch die Autoren in der täglichen Praxis eine Sensibilisierung des Patienten und Hausarztes, und bei Verdacht auf Infektion wird zu einer zeitnahen und zunächst empirischen, dann erregeradaptierten bzw. virostatischen Therapie geraten.

Für Azathioprin erhöht sich das Infektionsrisiko im Einzelfall durch die bei diesem Medikament mögliche Leukopenie [44, 45].

Z Rheumatol 2013 · 72:896–909 DOI 10.1007/s00393-013-1203-0  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

F. Speth · N. Wellinghausen · J.-P. Haas

## Medikamentöse Prophylaxe während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen. Teil 2

### Zusammenfassung

Ziel einer modernen Rheumatherapie ist eine möglichst gute Kontrolle der Grunderkrankung. Dies wird im Einzelfall durch die Kombination verschiedener Wirkstoffe erzielt. Dabei ergibt sich eine immer umfangreichere Immunsuppression (IS). Im Sinne einer Risikobegrenzung wäre bei intensivierter IS eine standardisierte Überwachung auf immunologische Veränderungen wünschenswert. Dies kann anhand von Checklisten erfolgen (s. Teil 1 „Vorsorgeuntersuchungen während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen“). Eine individuelle Risiko-

stratifizierung der geplanten IS erlaubt eine Vorhersage von Infektionsrisiken und ermöglicht so eine auf den Patienten zugeschnittene Infektionsprophylaxe. Zusätzlich sollte ein standardisiertes Vorgehen betreffend Diagnostik und Therapie bei Fieber unter intensivierter IS vor weiteren Komplikationen schützen.

### Schlüsselwörter

Immunsuppressiva · Infektionsprophylaxe · Impfung · Juvenile idiopathische Arthritis · Autoimmunerkrankung

## Medicinal prophylaxis during intensified immunosuppression in children and adolescents. Part 2

### Abstract

The goal of modern antirheumatic therapy is to achieve an optimized disease control. This is individually achieved by an intensified immunosuppression (IS) frequently combining different immunosuppressive agents. Intensified IS should be accompanied by a standardized protocol to monitor immunological changes in the patient. This should include checklists (see Part 1 Screening during intensified IS in children and adolescents). An individual risk stratification according to the

planned IS allows a prediction of infectious disease risks for the patient and, thus, individual infection prophylaxis. In addition, standardized management of patients with fever while receiving intensified IS may prevent further complications.

### Keywords

Immunosuppression · Prevention of infection · Vaccination · Juvenile idiopathic arthritis · Autoimmune diseases

**Cyclosporin, Sirolimus und Mycophenolat.** Cyclosporin (Calcineurininhibitor), Sirolimus (mTOR-Inhibitor) und Mycophenolat sind als T-Zell-Suppressiva mit klassischen bakteriellen, aber auch viralen und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose assoziiert. Ein Tuberkulosescreening gilt somit auch für T-Zell-Inhibitoren und wird in Erwachsenen-Leitlinien zur Behandlung der Psoriasis, des SLE (unter Berufung auf die CDC-Leitlinien bei Immunsuppression) sowie für Organtransplantationen [bei jedoch deutlich höherer Cyclosporin (CSA)-Dosis] empfohlen [9, 46, 47, 48].

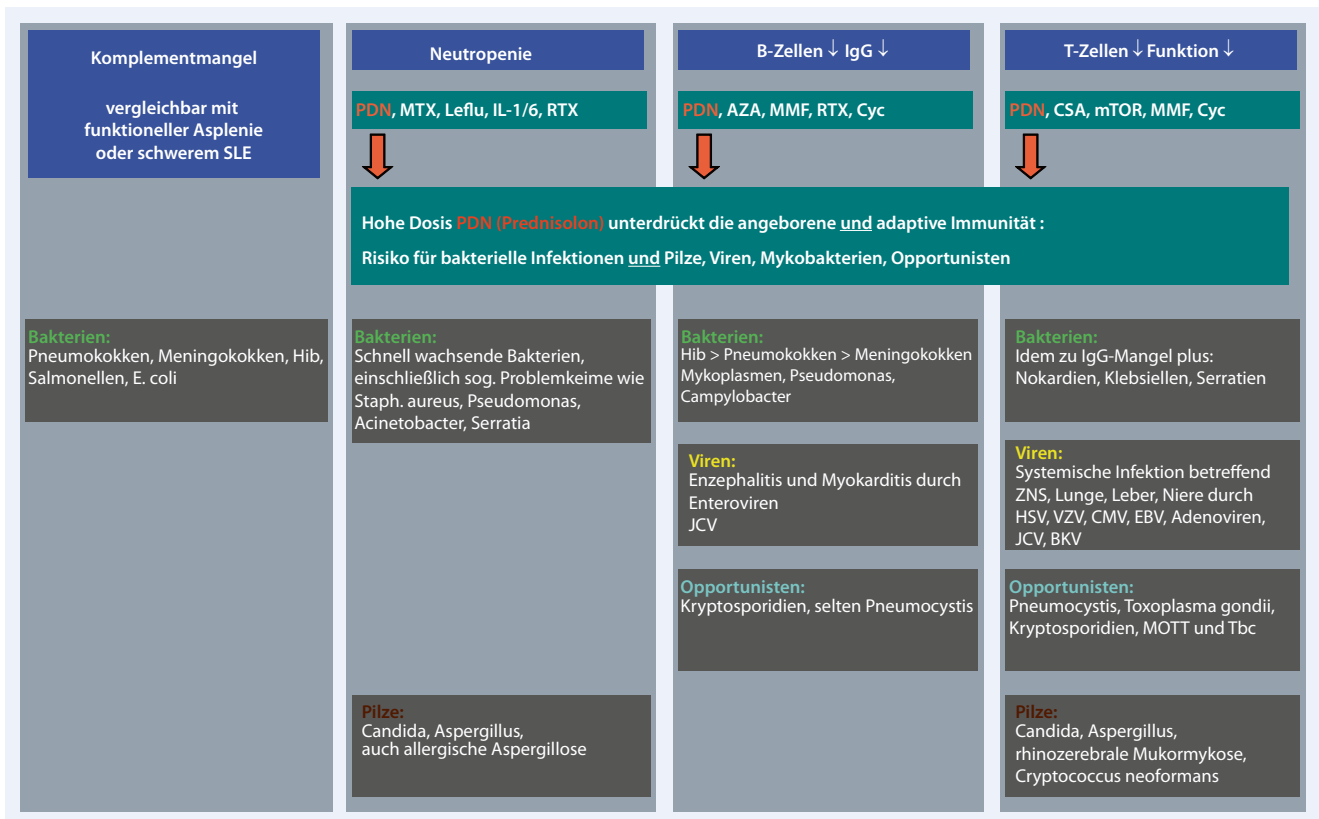
Daten aus der Dermatologie (bei Erwachsenen) zeigen für eine niedrige CSA-Dosierung zwischen 3 und 5 mg/kg/Tag ein gutes Sicherheitsprofil bezüglich Tuberkuloseaktivierung [49]. *Pneumocystis*-Pneumonien sind unter

CSA bei sJIA und RA vereinzelt beschrieben [50, 51].

Mycophenolat zeigt in vitro und in der Anwendung bei Organtransplantationen teils protektive Effekte bezüglich *Pneumocystis*-Infektionen [52, 53, 54].

Reaktivierungen von Herpesviren, vor allem CMV und VZV (Herpes Zoster) sind häufig [55]. Bei dieser Medikation ist es daher sinnvoll, Lymphopenie und hohe Medikamentenspiegel als Entscheidungshilfe für eine medikamentöse Prophylaxe heranzuziehen.

**TNF- $\alpha$ -Inhibitoren.** Schwere bakterielle Infektionen wie Pneumonie, Pyelonephritis und Hautinfektion mit typischen bakteriellen Erregern sind beschrieben. Daten liegen auch zur JIA vor [11, 15, 56, 57]. Infektionen durch Salmonellen können häufiger einen systemischen schwe-



**Abb. 1** ▲ Infektionsrisiken durch spezifische Infektionserreger. (Adaptiert nach [105]). AZA Azathioprin, BKV humanes Polyomavirus, CSA Cyclosporin A, Cyclo Cyclophosphamid, Hib *Haemophilus influenzae*, HSV Herpesvirus, IL-1/-6/TNF Antagonisten, JCV humanes Polyomavirus, Leflu Leflunomid, MMF Mycophenolat, MOTT atypische Mykobakterien, MTX Methotrexat, NNH Nasennebenhöhle, PDN Prednisolon, RTX Rituximab, mTOR Sirolimus/Everolimus

ren Verlauf nehmen [31]. Klinisch bedeutsam ist insbesondere ein 4- bis 10-fach erhöhtes Tuberkuloserisiko bei der RA mit Reaktivierung einer latenten Tuberkulose oder Manifestation einer Neuinfektion [40, 58, 59, 60]. Es besteht auch für Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (MOTT) ein erhöhtes Risiko [61]. Ferner sind Infektionen mit anderen intrazellulären Erregern wie Listerien und Nokardien, invasive Aspergillose sowie disseminierte Varizellen beschrieben [12, 38, 39, 57].

Das Infektionsrisiko ist bei zytotoxisch wirksamen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wie Infliximab und Adalimumab (auch für Tuberkulose und MOTT-Infektionen) etwas höher einzuschätzen [57, 61, 62].

**Abatacept, Rituximab, Tocilizumab und Anakinra.** Abatacept (CTLA-4-IgG), Rituximab (Anti-CD20-Antikörper), Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Antikörper) und Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antago-

nist; Letzteres in hohen Dosen >100 mg/Tag) prädisponieren bei Erwachsenen zu Infektionen mit einem Erregerspektrum vergleichbar dem bei TNF- $\alpha$ -Antagonisten. Zudem tritt gehäuft Herpes Zoster auf. Epstein-Barr-Viren (EBV) und CMV scheinen durch die genannten Biologika (einschließlich TNF- $\alpha$ -Inhibitoren) nicht zu reaktivieren, Rituximab wirkt bei EBV sogar therapeutisch. Vereinzelt sind Infektionen durch Mykobakterien (Ausnahme Rituximab s. unten), *Pneumocystis jirovecii* und *Aspergillus* beschrieben. Das Infektionsrisiko steigt bei Komorbiditäten wie pulmonalen und nephrologischen Grunderkrankungen, Diabetes mellitus und im Vorfeld auffälliger Infektionsanamnese [12, 63]. Steroidkomedikation erhöht auch bei den Biologika deutlich die Rate klassischer und opportunistischer Infektionen und sollte – wenn notwendig – niedrig dosiert und zeitlich begrenzt erfolgen. Bei vielen tausend Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lympho-

men unter Rituximab-Therapie (bis zu 4 Zyklen, über 2 Jahre) zeigten sich keine gehäuften Tuberkulosefälle [64]. Daher wird Rituximab als einziges Biologikum von einzelnen Experten auch dann empfohlen, wenn es Gründe gibt, die es verbieten, andere Biologika (wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren) einzusetzen, z. B. bei einer durchgemachten Tuberkulose und einem überwundenen Krebsleiden [62, 65, 66].

**Kombinationstherapie von Methotrexat und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren.** Die Kombinationstherapie von Methotrexat (MTX) und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren verändert das Infektionsrisiko für JIA- und RA-Patienten nicht wesentlich im Vergleich zu den Monotherapien („Infectious SAE were more frequent in the combination group but this did not reach statistical significance“; [15, 67]). Allerdings sollten Steroide auch hier nach Möglichkeit reduziert oder abgesetzt werden [38, 39, 67].

**Infobox 1** Indikationsimpfungen

- Meningokokken: 2-mal ACWY-Konjugatimpfstoff im Abstand von 2 Monaten, Booster evtl. alle 5 Jahre
- Pneumokokken: erst PCV13, nach 1 Jahr ggf. 1-malig PPV23, dann PCV13-Booster alle 3 bis 5 Jahre
- Hib: 1-mal Act-HIB®-Konjugatimpfstoff, Booster je nach Impfantikörper (s. oben)
- Pneumokokken- und Hib-Impf-AK-Kontrolle 4 Wochen nach Impfung (Meningokokken-Impf-AK nur optional im Referenzzentrum, s. Text)
- Antibiotika-(Penicillin-)Prophylaxe: trotz Impfung bei (funktioneller) Asplenie und Komplementmangel, insbesondere bei paralleler Hypogammaglobulinämie; Dauer individuell (z. B. nach allgemeiner Infektionsanfälligkeit) festzulegen

**Biologikakombinationen von Etanercept mit Abatacept oder Anakinra.** Diese Kombinationen zeigen bei der RA ein deutlich erhöhtes Risiko für Infektionen durch klassische bakterielle Erreger mit teils schweren Pneumonien begleitet von Neutropenien. Opportunistische Infektionen traten dabei nicht gehäuft auf [13, 34].

**Triple-Therapien aus Glukokortikoiden, DMARDs und Biologika.** Unter Triple-Therapien aus Glukokortikoiden, DMARDs und Biologika steigt das Risiko für eine Zostererkrankung bei der RA deutlich an ([37]; s. Abschnitt „Impfprophylaxe bei Immunsuppression“).

**Dauer der Immunsuppression.** Sie stellt einen wichtigen Aspekt im Hinblick auf das Infektionsrisiko dar. Für Glukokortikoide scheinen die Infektionskomplikationen mit der Dauer der Therapie zu steigen [39, 68, 69], bei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Rituximab zeigen erste Daten bei Erwachsenen einen Gipfel im ersten Jahr der Anwendung mit Rückgang im weiteren Verlauf [70, 71].

In **Abb. 1** wird die Assoziation von typischen Infektionserregern zu (primär oder sekundär) pathologischen Laborparametern des Immunsystems und der immunologischen Wirkungsweise einzelner Immunsuppressiva aufgezeigt.

## Prophylaxe und Supportivmedikation unter Immunsuppression

### Impfprophylaxe bei Immunsuppression

Erfordert die Schwere der rheumatischen Grunderkrankung eine intensive und/oder langfristige IS, kommen Indikations-, Riegelungs- und Kokonimpfungen zum Einsatz. Alternativ können im Einzelfall bei entsprechender Indikation IVIG gegeben werden. Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen eine deutlich schlechtere Durchimpfungsrate, als wünschenswert wäre [72]. Die Studienlage zu Impfungen bei Patienten mit PID und auch bei sekundärer „medikamentöser“ ID hat sich jedoch in den vergangenen Jahren erheblich verbessert. Patienten sollten daher keinesfalls generell von Impfungen ausgeschlossen werden.

### Totimpfungen

Totimpfstoffe erzeugen nach aktuellem Wissen keine Exazerbationen bzw. Schübe der Grunderkrankung gemäß den EULAR-Impfempfehlungen und deren Literatur-Recherche 2011 [6]. Wenn möglich, sollten planbare Impfungen nicht während aktiver Phasen der Grunderkrankung durchgeführt werden. Ausgenommen hiervon sind akut notwendige Indikations- und Riegelungsimpfungen. Optimal ist ein Impfzeitpunkt 2 bis 4 Wochen vor Beginn der IS. Ob in der Reduktionsphase der IS eine vulnerable Phase für Schübe nach Impfungen vorliegt, ist bislang nicht untersucht.

**Indikationsimpfungen mit Totimpfstoffen.** Die folgenden Empfehlungen orientieren sich an den Leitlinien der STIKO, DGRh und EULAR für Indikationsimpfungen (**Infobox 1**; [6, 7]).

**Influenza:** Die saisonale Immunisierung ist generell bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen indiziert. Auch bei Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie (z. B. nach Rituximab) und Gabe von IVIG erscheint sie sinnvoll. Die STIKO stellt hierzu fest, dass eine „T- und/oder B-zelluläre Restfunktion“ ausreichend ist [7]. Teilweise sind bei Kindern (bis ins Grundschulalter), die zum ersten

Mal im Leben geimpft werden, 2 Impfdosen (ohne Adjuvans) – im Abstand von 4 Wochen – empfohlen (s. Fachinformation der Hersteller). Alternativ könnten bei Kindern – gemäß Expertenrat – adjuvantierte Influenzaimpfstoffe eingesetzt werden („off-label“; [73]). Die saisonalen adjuvantierten Impfstoffe sind derzeit von der STIKO für Erwachsene ab 65 Jahre – gerade aufgrund deren reduzierter Immunantwort – empfohlen. Für das MF59-Adjuvans gibt es aber bereits seit 2006 Studiendaten bei Kleinkindern mit signifikant höheren Impftitern und der Ausbildung einer stabilen CD4-T-Helferzellantwort [74]. Bislang gibt es beim adjuvantierten Impfstoff keine Hinweise auf eine Induktion von Autoimmunität bei Gesunden (Kinder und Erwachsene) und in einer kleinen Serie bei JIA-Patienten [74, 75, 76]. Unter MF59 zeigten sich vergleichbare Impftiter bei Gesunden und JIA-Patienten unter DMARD-Therapie [75]. Bezüglich der Indikation für die jährliche Influenzaimpfung schätzt die STIKO die Möglichkeit, einen Schub bei RA oder SLE auszulösen, bei einer natürlichen Infektion mit dem Influenzavirus als hoch ein, auch wegen möglicher bakterieller Superinfektion mit konsekutiver Pause der IS [77].

**Pneumokokken, Meningokokken und Hib:** Empfohlen bei SLE, Komplementmangel, Hypogammaglobulinämie, (funktioneller) Asplenie, Gabe von Biologika mit immunsuppressiver Wirkung und einigen DMARDs wie Mycophenolat, Cyclosporin und hoch dosiertem Azathioprin.

**HPV:** Großzügige Indikation bei SLE und Polyarthrit (entsprechend der Alterszulassung).

**Riegelungsimpfungen:** In der Inkubationszeit sind nach Kontakt Impfungen gegen Pertussis und Hepatitis A [jeweils für 3 (bis 7) Tage nach Ansteckung] Erfolg versprechend. Bei Kontakt mit Pertussis wird zusätzlich Erythromycin als Prophylaxe empfohlen [78].

**Passive Tetanusprophylaxe:** Bei entsprechender Verletzung <6 Monate nach Rituximab indiziert (bzw. bis zur B-Zell-Rekonstitution).

**Erläuterungen zu den Impfempfehlungen für Indikationsimpfungen.** Risiko-

---

faktoren für schwere Verläufe impfpräventabler Erkrankungen sind neben Immunsuppression, die Hypogammaglobulinämie, die (funktionelle) Asplenie und der Komplementmangel.

*Risiko (funktionelle) Asplenie:* Neben der Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und Hib sollte initial auch eine Penicillinprophylaxe erfolgen. Dauer: mindestens 2 (bis 5) Jahre ([19]; s. auch Abschnitt „Medikamentöse Prophylaxe in Abhängigkeit von der Immunsuppression“).

*Risiko Komplementmangel:* Beim Komplementmangel von C2 und C4 steigt das Risiko für Erkrankungen mit Pneumokokken (50%), an zweiter Stelle *H. influenzae* und Meningokokken (jeweils 25%). Beim C3-Mangel dominieren Infektionen mit Meningokokken vor Pneumokokken, während *H. influenzae* kaum eine Rolle spielt. Ein Mangel der späten Komplementkomponenten C5–9 zeigt ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ausschließlich für Meningokokken. Bei homozygotem Komplementmangel treten Infektionen durch bekapselte Erreger bei 20–50% der Patienten auf. Eine Restaktivität, bei sekundärem Komplementmangel reduziert dieses Risiko. Reinfektionen sind möglich [18].

*Konjugatimpfstoffe:* Die STIKO empfiehlt unter IS den Einsatz von Konjugatimpfstoffen aufgrund des immunologischen Vorteils einer T-Zell-Gedächtnisbildung und damit Boosterfähigkeit der Impfantikörper bei Zweitimpfung. Hingegen kommt es bei wiederholten Impfungen mit Polysaccharidimpfstoffen zu einer Abschwächung (Hyporesponsiveness) der Impfantwort [79]. Wegen der kurzen Inkubationszeit ist das Vorhandensein zirkulierender Impfantikörper wichtig, um z. B. Infektionen mit invasiven Meningokokken zu verhindern, eine Gedächtnisantwort ist hier alleine nicht ausreichend. Deshalb stellt sich die (teils noch offene) Frage nach dem Intervall bis zur nächsten Auffrischungsimpfung.

*Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoff:* Die amerikanische Impfkommission ACIP (2011) und neuerdings auch die STIKO [77] empfehlen eine Zweifachimmunisierung mit dem tetravalenten ACWY-Meningokokken-Konjugatimpfstoff im Abstand von 2 Monaten – als Indi-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

kationsimpfung (s. oben) – ab dem ersten (Nimenrix®) bis zweiten Lebensjahr (Menveo®; [20, 80]). Die 3 neu im Impfstoff hinzugekommenen Serogruppen A, W und Y sind in Deutschland derzeit für ca. 6% der schweren Meningokokkeninfektionen verantwortlich. Eine Boosterimpfung wird gemäß ACIP alle 5 Jahre empfohlen [20]. Die STIKO verweist auf einen starken Abfall protektiver Antikörper nach 4 Jahren [80]. Eine Impftiterbestimmung ist nur im aufwendigen Serum-Bakterizidie-Test im Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken (Universitätsklinikum Würzburg) möglich (und derzeit nur als Privat- oder IGeL-Leistung abrechenbar). Aufgrund der Impflücke für Meningokokken der Gruppe B (ca. 73% der Infektionen) kann eine zusätzliche Penicillinprophylaxe notwendig und sehr effektiv sein [18, 19]. Mögliche Indikationen hierfür sind eine stattgehabte Meningitis, eine allgemeine Hypogammaglobulinämie und der komplette IgA-Mangel [81].

**Pneumokokken-Konjugatimpfstoff:** Die Weiterentwicklung der Pneumokokkenimpfstoffe machte immer wieder eine Neubewertung der Strategie unter IS erforderlich. Aktuell wird von der STIKO ein sequenzielles Vorgehen empfohlen: 1. Schritt Konjugat (PCV13)-, 2. Schritt Polysaccharidimpfstoff (PPV23) nach 1 Jahr (als Erweiterung des abzudeckenden Pneumokokken-Typen-Spektrums). Für den primären Einsatz des Konjugatimpfstoffs (Zulassung ab 07/13 auch bei >18 Jährigen) sprechen die T-Zell-Memory-Antwort mit Boosterfähigkeit (auch im Hinblick auf die anschließende Impfung mit PPV23) sowie eine Reduktion der Schleimhautbesiedelung. Das Robert Koch Institut urteilt: Eine Pneumokokken-Konjugatimpfung ist „im Einzelfall durchaus sinnvoll“ bei Patienten unter IS (entspricht nach Rücksprache STIKO der Formulierung: „bei Immundefizienz“), bei Komplementmangel oder (funktioneller) Asplenie [82]. Die Bestimmung der Pneumokokken-Impfantikörper ist obligat und sollten ca. 4 Wochen nach Impfung erfolgen. Boosterimpfungen mit dem Konjugatimpfstoff sind je nach Impfstoff-Herstellerangaben bzw. dem Ergebnis der Impftiterkontrolle alle (3 bis) 5 Jahre erforderlich.

**Haemophilus influenzae (Hib)-Konjugatimpfstoff:** Die *Haemophilus-influenzae*-Typ-b (Hib)-Grundimmunisierung wurde 1991 eingeführt. Eine monovalente Konjugatimpfung gegen Hib wird von der STIKO explizit bei Patienten mit (funktioneller) Asplenie [83], Komplementmangel und pharmakologischer IS empfohlen [7]. Ein Impfschutz baut sich auch bei Asplenie auf. Die Impftiter sinken jedoch nach 2 bis 3 Jahren ab, sodass unter einer Schutzwelle von 0,15 µg/ml eine Boosterimpfung für gefährdete Personen erwogen werden sollte.

## Lebendimpfungen

**Grundimmunisierung mit Mumps-Masern-Röteln-Varizellen (MMR-V)-Impfstoffen.** Grundsätzlich werden die MMR-V-Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen empfohlen, da ein gutes Sicherheitsprofil vorliegt [6]. Ist eine kurzfristige IS absehbar und liegt zumindest eine 1-malige Lebendimpfung vor, sollten zunächst Impf-AK bestimmt werden. Sind diese positiv, kann eine Boosterung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen: >1 Monat nach Kortisonstoß und >3 Monate nach Ende IS, >5 Monate nach IVIG (0,5 g/kg). Bei langfristiger IS ist eine Erstimmunisierung mit MMR-V derzeit gemäß STIKO nur vor Beginn der IS, in Therapiepausen und unter Low-dose-Steroidtherapie <2 mg Prednisolon (PDN)/kg KG/Tag, bzw. <20 mg PDN/Tag (gemäß STIKO), nicht jedoch unter DMARDs empfohlen. Absolute Kontraindikationen für Lebendimpfungen sind

- eine Hochdosissteroidtherapie (>20 mg/Tag für >14 Tage oder <1 Monat nach i.v.-Puls),
- eine Lymphopenie mit verminderten CD4-T-Helfer-Zellen und/oder
- eine T-Zell-Funktionsstörung.

MMR-V-Impfungen sollten immer 2-malig durchgeführt werden. Auch von der STIKO bewertete Daten zeigen eindeutig den Nutzen der 2-maligen Varizellen-Impfungen (mit dann ca. 90% T-Zell-Reaktivität), da Varizellen-Durchbruchserkrankungen signifikant häufiger bei 1-malig als bei 2-malig Geimpften auftreten [84, 85]. Zudem hat eine 2-mali-

ge Varizellen-Impfung bei Immunsupprimierten einen protektiven Effekt gegenüber der Entwicklung eines Herpes Zoster gezeigt [86]. Dieser Effekt ist vor allem aufgrund der – schon ohne IS – verdoppelten Häufigkeit von Herpes Zoster bei rheumatischen Grunderkrankungen wichtig [37]. Diese wichtige zweite VZV-Impfung kann gemäß EULAR auch unter MTX in einer Dosis <15 mg/m<sup>2</sup> und Low-dose-Steroiden „erwogen werden“. Deshalb empfiehlt sich bei unsicherer Anamnese bezüglich Windpockenerkrankung und Impfung in der Vorgeschichte die Durchführung einer Varizellen-Serologie. Der VZV-Impfhersteller fordert eine Lymphozytenzahl >1200/µl und den Ausschluss eines „Versagens der T-Zellfunktion“. In kleinen Beobachtungsstudien für VZV-Erstimpfungen unter IS zeigten sich – unter Einhaltung der genannten immunologischen Voraussetzungen – bislang keine relevanten Nebenwirkungen. Eine Alternative ist die 2-wöchige Pause der IS, wobei Low-dose-Steroide (s. oben) kein Hindernis darstellen.

Zu Antikörpertitern nach Masernimpfung liegen keine Grenzwerte vor, die einen sicheren Schutz vor einer Wildinfektion anzeigen, jedoch lässt sich auch unter IS häufig eine starke Serokonversion nachweisen. Aber auch niedrige Antikörpertiter sind erfahrungsgemäß schützend, wie der gute Effekt der passiven Immunisierung nach Masernexposition zeigt. Fehlt ein Masern-titer und ist der Patient nach Einführung der MMR-Impfung geboren, ist vermutlich kein Schutz vorhanden und (vorzugsweise) eine MMR-Impfung zu planen.

Bei Röteln korreliert der Schutz mit dem Antikörperrnachweis. Bei Mumps gilt es zu berücksichtigen, dass die im Immunoassay gemessenen Antikörpertiter nicht die Funktion neutralisierender Antikörper widerspiegeln. Der Nachweis einer Serokonversion nach Impfung ist jedoch wichtig.

**Postexpositionelles Vorgehen.** Postexpositionell kann das nachfolgend dargestellte Vorgehen empfohlen werden.

Entscheidend ist die Art der Ansteckung: Bei früher Inkubation innerhalb der Familie kommt die Riegelungsimpfung meist zu spät, wohingegen sie bei

Komplementmangel Asplenie (funktionell)	Neutropenie	Lymphopenie
Indikationsimpfungen für Pneumokokken, Meningokokken und Hib  Penicillinprophylaxe für mindestens 2(-5) Jahre	< 500/ $\mu$ l  Cotrimoxazol Ampho Moronal	< 500/ $\mu$ l → FACS: CD4(+) < 15% oder < 200/ $\mu$ l  Cotrimoxazol (bei Unverträglichkeit Azithromycin) Ampho Moronal Aciclovir (bei PDN > 7,5mg/d o. 0-1 VZV-Impfung o. Z.n. Zoster)
	< 100/ $\mu$ l  IS-Therapie absetzen (*) plus Itraconazol ggf. plus G-CSF (bei Fieber)	< 100/ $\mu$ l  IS-Therapie reduzieren plus Aciclovir und Itraconazol (o. Posaconazol) evtl. plus IVIG (Lungenerkrankung plus RSV-IgG) evtl. plus passager Azithromycin (MOTT: < 50/ $\mu$ l CD4(+))
(*) Steroide nicht unter NNR-Insuffizienzdosierung reduzieren		

**Abb. 2** ▲ Laborwertorientierte medikamentöse Infektionsprophylaxe. (Adaptiert nach [105]; CDC-Leitlinien zur Prävention bei HIV; Aciclovir-Prophylaxe [85]; Posaconazol-Prophylaxe [89]). FACS Lymphozytentypisierung mit Durchflusszytometrie, G-CSF Granulozytenstimulationsfaktor, Hib *Haemophilus influenzae*, IS Immunsuppression, IVIG intravenöse Standardimmunglobuline, Meningo Meningokokken, MOTT atypische Mykobakterien, PDN Prednisolon, Pneu Pneumokokken, RSV-IgG RSV-Hyperimmunglobulin

Kontakt mit einer Indexperson im Spätstadium der Erkrankung – z. B. in der Schule – noch effektiv sein kann.

**Masern:** Gemäß STIKO wird allen Personen ohne IS, die ungeimpft sind, in der Kindheit nur 1-mal geimpft wurden oder deren Impfstatus unklar ist, eine postexpositionelle Impfdosis (auch mit einem MMR-Impfstoff) innerhalb von 3 Tagen nach Kontakt empfohlen. Unter IS soll postexpositionell eine Immunglobulingabe bei gänzlich ungeimpften Personen erfolgen [87]. Die zweite MMR-Impfung ist neuen Daten zufolge auch bei JIA-Patienten unter MTX (teils plus Etanercept) sicher und effektiv [6, 88]. Sie ist – geplant oder postexpositionell – gemäß EULAR deshalb möglich, jedoch als „Off-label-Anwendung“ [6, 7]. Bei anderer IS sollte eine Einzelfallentscheidung, im Zweifel eine postexpositionelle IVIG-Gabe, erfolgen.

**VZV:** Eine Riegelungserstimpfung für VZV ist unter IS derzeit nicht zulässig. Die Entscheidung für eine passive Immunisierung oder eine Aciclovir-Prophylaxe erfolgt meist anhand der Intensität der IS und des aktuellen immunologischen Status des Patienten. Eine (Riegelungs-) Zweitimpfung ist entsprechend der obigen Ausführung für eine zweite MMR-

Impfung möglich und entsprechend der Fachinformation sogar „on-label“ wenn keine Lymphopenie vorliegt.

**Mumps:** IVIG bietet keinen sicheren Schutz, eine MMR-Impfung kann bei Adoleszenten, innerhalb von 3 bis 5 Tagen, mit den genannten Einschränkungen, erwogen werden [78].

**Röteln:** Die Riegelungsimpfung gilt als nicht effektiv. Es liegt kein Hyperimmunglobulin vor, die STIKO empfiehlt IVIG entsprechend der Empfehlung bei Schwangeren oder Masern (s. oben).

### Kokonimpfungen

Impfungen der Familienangehörigen und Betreuungspersonen gegen Influenza, Masern und Varizellen stellen eine sichere Maßnahme zur Prophylaxe ohne relevantes Ansteckungsrisiko für den Patienten dar. Seltene Fälle von übertragbaren Impfarizellen können mit Aciclovir gut behandelt werden, da der übertragende Impfling dann jeweils ein Exanthem zeigt [7]. Masernimpfviren sind vom Impfling nicht auf den Patient übertragbar [7].

## Medikamentöse Prophylaxe in Abhängigkeit von der Immunsuppression

Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung zeigen häufig pathologische Immunparameter als Ausdruck einer aktiven Grunderkrankung oder als Nebenwirkungen der medikamentösen IS. Die 4 häufigsten immunologischen Laborwertauffälligkeiten sind Komplementmangel, Neutropenie, Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie. In **Abb. 2** werden anhand von Cut-offs Vorschläge für eine kalkulierte medikamentöse Prophylaxe gemacht.

### Erläuterungen zur medikamentösen Prophylaxe unter Immunsuppression

**Standardimmunglobuline i.v. (IVIG) oder s.c.** Mögliche Grenzwerte für die IgG-Substitution sind IgG <500 mg/dl oder der schnelle Abfall einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie um >30% des IgG-Ausgangswertes innerhalb von 4 Wochen und/oder ein IgM <20 mg/dl [90, 91]. Ein IgA-Mangel wird meist gut toleriert. Sollte bei komplettem IgA-Mangel aufgrund von klinischer Infektions-



**Fallbeispiel 1**

Ein Patient mit der Grunderkrankung SLE und begleitender Lymphopenie, Komplementmangel und funktioneller Asplenie oder iatrogener Hypogammaglobulinämie durch B-Zell-Depletion (Rituximab) hat ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch bekapselte Bakterien. Erhält dieser Patient zudem noch eine Basistherapie mit Steroiden und DMARDs, steigt auch das Risiko für eine *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie.

*Vorschlag einer Infektionsprophylaxe:*

Indikationsimpfung mit Konjugatimpfstoffen für Pneumokokken, Meningokokken und Hib (vor Rituximab-Gabe). Eine passagere Gabe von Penicillin plus Cotrimoxazol kann zudem indiziert sein. Wenn begleitend eine pulmonale Gerüsterkrankung oder Infektionsneigung besteht evtl. auch IVIG-Gaben. Bei Remission der Grunderkrankung, Reduktion der IS und Wiederanstieg der immunologischen Laborwerte für Lymphozyten, Komplement und IgG/IgM sollte eine Überprüfung der medikamentösen Prophylaxe erfolgen.

**Fallbeispiel 2**

Kleinkind mit JIA-Oligoarthritis unter aktueller Medikation mit Indomethacin und 1 Woche nach 1-maligem Steroidstoß: erste Pyelonephritis durch *E. coli* mit starkem CRP-Anstieg auf 160 mg/l und Leukozytose 22.000/µl ohne Fieber (maximale Temperatur 38°C). Führende Klinik waren Bauchschmerzen mit Erbrechen, Tachykardie, Vigilanzminderung und Trinkunlust.

neigung unter IS doch die Indikation zur IgG-Gabe gestellt werden, sind IgA-arme Präparate i.v. (Gammagard®) oder am besten s.c.-IgG-Präparate mit hoher Konzentration (20%) zur Reduktion des Anaphylaxierisikos notwendig. Die IgG-Gabe reduziert ambulante Pneumonien um bis zu 75% [21], kann ausstehende Impfungen überbrücken, bietet aber keinen sicheren Schutz vor Infektionen mit *Bordetella pertussis*/*B. parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Enteroviren und der saisonalen Grippe [92].

**Cotrimoxazol.** Indikationen für eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol sind Neutropenie und Lymphopenie. Bei Erwachsenen mit Autoimmunerkrankungen und Lymphopenie ist das Erkrankungsrisiko für eine *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie relevant: Am häufigsten betroffen sind Patienten mit SLE, vor

Patienten mit RA, ANCA-positiven Vasculitiden und systemischer Sklerodermie (entsprechend 1–9/1000 Krankenhausaufenthalte/Jahr; [93, 94]). Die Mortalitätsrate einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie ist bei Patienten mit einer Autoimmunerkrankung höher als bei HIV-Patienten [95]. Unter Therapie mit Steroiden zeigt sich die höchste Koinzidenz mit *Pneumocystis-jiroveci*-Infektionen (90%), weitere Assoziationen bestehen für Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Azathioprin, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Rituximab. Bei SLE-Patienten mit Lymphopenie und aktiver Grunderkrankung erhöht sich das Risiko ab einer Gesamtlymphozytenzahl  $\leq 500/\mu\text{l}$ .

Für Erwachsene gibt es bereits Vorschläge, wann eine *Pneumocystis*-Prävention erfolgen sollte: Therapie mit Prednisolon  $>15$  mg/Tag für  $>3$  Monate und Gesamtlymphozyten  $<600/\mu\text{l}$  erfordern eine CD4-T-Zell-Bestimmung; bei CD4  $<200/\mu\text{l}$  wird eine *Pneumocystis*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol empfohlen [96].

**Dapson.** Dapson bietet im Rahmen einer Vasculitis- oder Pannikulitistherapie gleichzeitig Schutz vor *Pneumocystis*-Pneumonien. Dapson gilt gemäß AWMF-Leitlinie als eine Alternative zu Cotrimoxazol bei HIV-Patienten in der *Pneumocystis*-Prophylaxe (Erwachsene 100 mg 1-mal/Tag; [24]). Es liegen gute Erfahrungen bezüglich der Effektivität bei Kindern unter Chemotherapie vor [27]. Eine Dosisreduktion von 1 (bis 2) mg/kg KG/Tag auf 50 mg/m<sup>2</sup> nur 1-mal pro Woche zeigte in einer Studie kaum Nebenwirkungen trotz erhaltener Wirksamkeit [26].

**Azithromycin.** Azithromycin stellt eine weitere Alternative zu Cotrimoxazol dar, insbesondere bei Patienten mit Cotrimoxazol-Allergie (häufiger bei SLE-Patienten). Patienten mit Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie und pulmonaler Gerüsterkrankung können profitieren. Azithromycin vereint eine antiinflammatorische Eigenschaft mit einem antibiotischen Effekt. Es zeigt Wirksamkeit in der Primärprophylaxe von gängigen ambulant erworbenen Pneumonien, bei Lamblien, Infektionen mit atypischen Mykobakterien und *Pneumocystis* (Reduktion

um ca. 50%; [97]). Daten liegen auch bei Kindern mit HIV und Mukoviszidose vor [25, 98]. Allerdings ist zu beachten, dass eine prophylaktische Azithromycin-Gabe zu erhöhten Resistenzraten von häufigen bakteriellen Infektionserregern wie Streptokokken, *Moraxella catarrhalis* etc. führen kann.

**Penicillin-Prophylaxe.** Mögliche Indikationen sind Komplementmangel und Asplenie. Eine funktionelle Asplenie wird vor allem bei SLE-Patienten beobachtet [99]. Hinweise sind Milzatrophy und Howell-Jolly-Körperchen [100, 101]. Einen weiteren Risikofaktor stellt möglicherweise die sekundäre Amyloidose dar, z. B. bei sJIA-Patienten mit Splenomegalie (persönliche Erfahrung der Autoren). Diagnostische Möglichkeiten bezüglich funktioneller Asplenie bei Amyloidose mit aufsteigender Sensitivität sind Splenomegalie, Howell-Jolly-Körperchen (41%) und Szintigraphie [102]. Bei (funktioneller) Asplenie und Komplementmangel bieten weder Impfungen (aufgrund von Replacement und Impflücken) noch eine supportive Therapie mit Cotrimoxazol einen sicheren Schutz vor Pneumokokken- und Meningokokkeninfektionen. Bei entsprechender immunologischer Konstellation kann somit eine kombinierte Prophylaxe aus Cotrimoxazol und Penicillin notwendig sein (s. Fallbeispiel 1). Alternativen zu Penicillin sind niedrig dosiertes Amoxicillin (2-mal 10 mg/kg Körpergewicht) oder Erythromycin bei Penicillinallergie (1-mal 10 mg/kg Körpergewicht). Bei Auslandsreisen wird empfohlen, ein Cephalosporin der zweiten Generation als Notfalltherapie für hochfieberhafte Infekte mitzunehmen [23].

**Endokarditisprophylaxe.** Bei Patienten mit SLE und Antiphospholipidantikörpern (mit gehäuften Vegetationen an Herzklappen) oder Mitralinsuffizienz wird eine Endokarditisprophylaxe empfohlen. Einige Experten befürworten sogar eine generelle Endokarditisprophylaxe für SLE-Patienten bei Zahnarztbesuchen, auch ohne bekannte Risikofaktoren (und verweisen auf die diagnostische Lückenhaftigkeit genannter Risikofaktoren; [30]).

## Vorgehen bei fieberhaften Infektionen unter Immunsuppression

### Basisdiagnostik bei Fieber unter Immunsuppression

Bei Fieber unter IS sind ein schnelles Handeln und standardisiertes Vorgehen besonders wichtig, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden. Besondere Vorsicht gilt bei längerfristiger Therapie mit intensivierter IS der Stufe 2 (s. Teil 1, Abschnitt „Labordiagnostik vor Beginn der Immunsuppression“) und/oder bekannten immunologischen Risikofaktoren für eine bakterielle Sepsis wie Komplementmangel, Hypogammaglobulinämie oder (funktionelle) Asplenie. Hier kann es zur OPSI („overwhelming post-splenectomy infection“) kommen. Eine gute Aufklärung und Instruktion des Patienten sind essenziell. Der Arztbrief für den weiterbehandelnden Arzt vor Ort sollte eine Risikostratifizierung der aktuellen Immunsuppression beinhalten mit Formulierungen wie: „Der Patient ist aktuell als stark immunsupprimiert zu betrachten, es wurde ein sofortiger Arztkontakt bei Fieber vereinbart.“ Sind Keime mit speziellen Resistenzen beim Patienten bekannt, sollten Empfehlungen zur Antibiotikatherapie (bei Fieber) gemäß letztem vorliegendem Antibiotogramm im Arztbrief erfolgen bzw. Resistenzen dokumentiert werden.

**Cave:** Wichtige Warnzeichen wie Fieber und CRP-Erhöhung können unter Therapie mit IL-1-/6-Antagonisten und bei Hochdosissteroidtherapie fehlen oder inadäquat niedrig sein. NSAR (z. B. Indometacin) können bei Kleinkindern Fieberspitzen und Schmerzen als Warnhinweise bei HNO- und Harnwegsinfektionen verschleiern (s. Fallbeispiel 2).

Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes ist somit einer arteriellen Hypotonie mit begleitender Tachykardie und Vigilanzminderung – auch ohne Fieber – besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

**Vorschlag für ein Basislabor bei Fieber unter intensivierter Immunsuppression (Stufe 2).** Siehe hierzu Teil 1 „Vorsorgeuntersuchungen während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Ju-

gendlichen“: Blutbild mit manueller Differenzierung, CRP, Procalcitonin, Blutsenkung, IgG, IgM, Ferritin, Gerinnung (mit Fibrinogen), Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte. Bei Kollagenose und Vaskulitiden zudem C3, C4, CH50 und CK. Eine Erhöhung von Blutsenkung und IgG, bei nicht oder nur leicht erhöhtem CRP deuten auf einen Rheumaschub hin. Bei SLE-Schüben zeigen sich häufig eine Leuko-/Lymphopenie, ein Komplementverbrauch, eine deutliche Erhöhung der Blutsenkung und im Gegensatz zu chronischen Infektionen eher niedrige als hohe Thrombozyten. Eine starke Erhöhung von stabkernigen Granulozyten, CRP (>5–7 mg/dl), Procalcitonin und IgM weisen bei RA/JIA und SLE eher auf eine Infektion hin [103, 104]. Hohes Ferritin und niedriges Fibrinogen helfen bei der möglichen Differenzialdiagnostik des Makrophagenaktivierungssyndroms. Blutzucker und Elektrolyte geben Auskunft über eine mögliche Nebennierenrindeninsuffizienz bei schwer erkrankten Patienten mit Langzeitsteroidmedikation.

Eine Erregerdiagnostik vor Beginn der antibiotischen Therapie ist bei Patienten mit IS sehr wichtig. Empfehlenswert ist, je nach klinischem Beschwerdebild, die Abnahme eines Rachenabstrichs und/oder Sputums, Urinkultur (bei auffälligem Urinstatus) und Blutkultur. Optional, je nach klinischem Bild, auch Stuhlkulturen. Bei klinischem Verdacht auf eine atypische Pneumonie sind DNA-Nachweise von *Bordetella pertussis*/*B. parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* im respiratorischen Sekret oder Rachenabstrich sowie ein Legionellen-Antigen-Nachweis im Urin sinnvoll. Zur Virusdiagnostik kommen je nach Beschwerdebild DNA-/RNA-Nachweise von respiratorischen Viren wie Influenza oder bei Kindern auch RSV, Metapneumovirus etc. im respiratorischen Sekret oder Rachenabstrich, von CMV und EBV im Blut und VZV und Herpesvirus (HSV) im Bläscheninhalt infrage. Bei hämorrhagischer Zystitis ist ein BK-Virus-Nachweis im Urin (PCR) sinnvoll. Bei zentralen Symptomen ist ein JC-Virus-DNA-Nachweis im Liquor zu erwägen.

Serologien auf EBV, CMV und/oder VZV können bei Verdacht auf Primärinfektionen hilfreich sein. Bei Immunglo-

bulintherapie, Zustand nach Rituximabgabe oder deutlicher Einschränkung der humoralen Immunität sind Serologien jedoch nicht aussagekräftig und Antigen- oder PCR-Direktnachweise notwendig. Bei Diarrhö erfolgen Stuhlkulturen auf pathogene Keime, evtl. plus *Clostridium difficile* und Kryptosporidien. Eine Testung auf Rota-, Noro-, Entero- und ggf. Adenovirennachweise im Stuhl kann bei positiver Umgebungsanamnese ergänzt werden.

Seitens apparativer Diagnostik sind eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie Sonographie des Abdomens sinnvoll. Zu erwägen sind Echokardiographie und weitere Bildgebung wie MRT des Abdomens oder Schädels und evtl. ein PET-CT zur Fokussuche. Aktive Entzündungen durch eine Vaskulitis können im PET-CT ebenfalls gut differenzialdiagnostisch beurteilt werden.

### Antiinfektiöse Therapie und Umgang mit Immunsuppressiva bei Fieber

Die Entscheidung, ob eine Infektion oder ein Schub der rheumatischen Grunderkrankung vorliegt, ist in der Praxis oft schwierig. So kann ein Makrophagenaktivierungssyndrom oder ein sJIA- bzw. SLE-Schub einer schweren bakteriellen oder viralen Infektion gleichen. Auch die Parallelität eines im Rahmen einer akuten Infektion exazerbierten Schubes der Grunderkrankung ist möglich. Im Zweifelsfall kann in einer solchen Situation – parallel zu einer antimikrobiellen Therapie – vorübergehend mit Glukokortikoiden begonnen oder diese können gesteigert werden. Nach Erhalt der Ergebnisse aus den kulturellen Erregernachweisen (meist am dritten Tag) kann die doppelgleisige Therapie dann korrigiert werden (Empfehlung der Autoren).

**Antimikrobielle Therapie.** Eine kalkulierte oral antibiotische Therapie sollte gemäß aktuellen Empfehlungen für das jeweilige Krankheitsbild erfolgen. Zum Einsatz kommen u. a. Amoxicillin-Clavulansäure, Cephalosporine der zweiten Generation und Gyrasehemmer. Bei schlechtem Allgemeinzustand sind eine sofortige stationäre Einweisung und der Beginn

## Infobox 2

- Steroide potenzieren das Infektionsrisiko von DMARDs und Biologika und erweitern das Erregerspektrum um opportunistische Infektionen. Das Risiko steigt mit der Dauer der Steroidtherapie.
- Ein erhöhtes Tuberkuloserisiko besteht nicht nur bei Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, sondern auch bei anderen Biologika sowie bei hoch dosierten T-Zell-Suppressoren (s. Teil 1, Abschnitt „Erläuterung zur Auswahl der Laborwertüberwachung bei Immunsuppression“).
- Hib-, Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung können auch bei Therapie mit Biologika und DMARDs wie Cyclosporin und Mycophenolat indiziert sein.
- Eine Penicillinprophylaxe (und Cefuroxim-Stand-by-Selbstmedikation) kann bei Asplenie, Hypogammaglobulinämie oder Komplementmangel trotz Impfungen notwendig sein.
- Bei SLE-Patienten sollte eine großzügige Endokarditisprophylaxe erfolgen.
- Eine verschleierte Sepsissymptomatik ohne Fieber (und teils inadäquater CRP-Erhöhung) ist unter Therapie mit NSAR, Steroiden, IL-1- oder IL-6-Antagonisten möglich.

einer i.v.-antibiotischen Therapie ohne Zeitverzögerung – möglichst binnen 1 h – erforderlich. Hierbei ist eine telefonische Anmeldung des Patienten in der Klinik ratsam. Auf Reisen sollten Patienten mit Hypogammaglobulinämie, Komplementmangel oder (funktioneller) Asplenie bei Fieber eine Stand-by-Selbstmedikation z. B. mit Cefuroxim [2-mal (250–)–500 mg] mitführen, die bis zum Erreichen der nächsten Klinik in Anlehnung an die DGHO-Leitlinie für Asplenie [23] eingenommen werden kann (Empfehlung der Autoren).

**i.v.-Regime.** Mögliche i.v.-Regime sind das *Pseudomonas*-wirksame Piperacillin/Tazobactam, ggf.

- plus ein Aminoglykosid bei Kindern mit Verdacht auf gramnegative Sepsis oder
- plus Vancomycin bei Verdacht auf grampositive Sepsis und Fremdkörpern wie Port-a-Cath oder künstlichem Gelenkersatz.

Wenn nach 3 Tagen (eskalierter) antibiotischer Therapie kein Behandlungserfolg sichtbar wird, sind in Abhängigkeit der Ergebnisse der bakteriellen Diagnostik auch Virusinfektionen, Mykosen und opportunistische Keime (z. B. Mykobakterien) zu berücksichtigen.

**Immunsuppressiva bei Fieber bzw. Infektion.** Das Procedere bezüglich der immunsuppressiven Therapie ist abhängig von

- der derzeitigen Aktivität der Grunderkrankung und
- den individuellen Risiken für Organschäden bei einem Schub der Grunderkrankung.

Die kurzfristig zuverlässigste Steuerung der „Tiefe“ einer Immunsuppression kann durch Kortison erfolgen (Empfehlung der Autoren). Glukokortikoide verbinden einen schnellen und breit wirksamen Effekt auf praktisch alle Autoimmunerkrankungen mit einer kurzen und damit gut steuerbaren Wirkdauer. Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Glukokortikoiden muss auch die Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei Stress bedacht werden: Empfohlen sind mindestens 40–60 mg/m<sup>2</sup>/Tag Hydrocortison, entsprechend 10–15 mg/m<sup>2</sup>/Tag Prednisolon in 3 Einzeldosen/Tag. Bei Fieber unter IS sollte eine kurz wirksame IS wegen der Gefahr des Rebounds eher belassen (z. B. Steroide) oder leicht reduziert (z. B. Anakinra), lang wirksame IS sollten eher pausiert werden (z. B. Methotrexat, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren).

### Fazit für die Praxis

- Der zunehmende Einsatz intensiver IS-Regime wie DMARD-Kombinationen, teils in Verbindung mit Biologika, erfordert eine standardisierte Form des laborchemischen Monitorings und der Infektprävention, insbesondere bei Patienten mit organischen oder immunologischen Komorbiditäten und bei längerfristiger Kommedikation mit Steroiden.
- Checklisten für die Infektionsanamnese, körperliche Untersuchung, Risikostratifizierung der IS und immunologische Laborkontrollen (s. Teil 1

des Beitrags „Vorsorgeuntersuchungen während intensiver Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen“) ermöglichen eine individualisierte Infektionsprävention.

- Eine gezielte Infektionsprophylaxe, sowohl medikamentös als auch durch Immunisierungen, sowie ein standardisiertes Vorgehen bei Auftreten von Komplikationen können die individuelle Morbidität und Mortalität senken (Infobox 2).
- Den mittel- und langfristigen Nutzen der vorgeschlagenen Strategie können nur prospektive Beobachtungen exakt ermitteln und beziffern.

### Korrespondenzadressen



**Dr. F. Speth**

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR)  
Gehfeldstr. 24,  
82467 Garmisch-Partenkirchen  
Speth.Fabian@  
rheuma-kinderklinik.de



**Prof. Dr. J.-P. Haas**

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Stellvertretender Vorsitzender der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Berlin  
Gehfeldstr. 24,  
82467 Garmisch-Partenkirchen  
Haas.Johannes-Peter@  
rheuma-kinderklinik.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren geben für sich und ihren Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Marodi L, Casanova LC (2010) Can primary immunodeficiencies help to provide insights into infectious risks of therapeutic antibodies? *Nat Rev Immunol* 10:299–300
2. Abunin M (2010) An overview of infectious complications in children on new biologic response-modifying agents. *Ped Health* 4(5):509–517
3. O’Shea JJ, Holland SM, Staudt LM (2013) JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med* 368:161–170

4. Marodi L, Casanova JL (2010) Primary immunodeficiencies may reveal potential infectious diseases associated with immune-targeting mAb treatments. *J Allergy Clin Immunol* 126(5):910–917
5. Agarwal S, Cunningham-Rundles C (2009) Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 9(5):347–352
6. Heijstek MW, Wulffraat NM (2011) EULAR recommendations for vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70(10):1704–1712
7. STIKO, 2005 Bulletin (Sonderdruck): Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz
8. Beukelman T, Nivedita M, Ruperto N et al (2011) American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:4465–4482
9. Mosca M, Tani C, Aringer M et al (2010) European league against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and observational studies. *Ann Rheum Dis* 69(7):1269–1274
10. Doran MF, Gabriel SE (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46:2287–2293
11. Beukelman T (2012) Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64(8):2773–2780
12. Salliot C, Gosse L (2009) Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 68:25–32
13. Genovese MC, Bekker P (2004) Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with methotrexate. *Arthritis Rheumatism* 50(5):1412–1418
14. Bernatsky S, Suissa S (2007) Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46:1157–1160
15. Giannini EH (2009) Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 60:2794–2804
16. Silverman E (2005) Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 352(16):1655–1666
17. Foeldvari I (2010) Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 37(8):1763–1767
18. Figueroa JE, Densen P (1991) Infectious disease associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4(3):359–395
19. Malcolm L, Brigden MD (2001) Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician* 63:499–508
20. Centers of Disease Control and Prevention (CDC), Morbidity and Mortality Weekly Report (2010) Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(3):72–76
21. Busse PJ, Cunningham-Rundles C (2002) Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 109(6):1001–1004
22. Ehl S (o J) API-Leitlinien: Di George-Syndrom. <http://www.immundefekt.de/digeorge.shtml> und Wahn V, Roesler J, Seger R API-Leitlinie: Störung der Granulozytenfunktion. <http://www.immundefekt.de/granulozyt.shtml>
23. Engelhardt M, Haas PS, Heimpel H, Kern W (2009) Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie. *Onkopedia Leitlinien*. <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/praevention-von-infektionen>
24. Thoden J (2011) S2k-AWMF-Leitlinie „Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten“ (Leitlinie 055/006): Dapsone als Alternative empfohlen. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-006.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-006.html)
25. Hughes WT (2005) Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. *Clin Infect Dis* 40(1):136–145
26. Maltezou HC (1997) Dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20(10):879–881
27. Prasad P (2008) *Pneumocystis pneumonia* in children receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 50(4):896–898
28. Au K, Strand V (2011) High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:785–791
29. Vandenbroucke JP, Cats A (1984) Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 11:158–161
30. Ginzler EM, Dvorkina O (2002) Infections in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH et al (Hrsg) *Dubois lupus erythematosus*, Chapter 45, 6. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 901–910 und 1312–1313
31. Pena-Sagredo JL, Farinas MC, Perez-Zafrilla B et al (2009) Non-typhi salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol* 27:920–925
32. Alexeeva EI (2011) Efficacy and safety of repeated courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 30:1163–1172
33. Tesfa D (2011) Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 63(8):2209–2222
34. Weinblatt M, Goldman A (2007) Selective costimulation modulation using abatacept in patients with rheumatoid arthritis while receiving etanercept. *Rheum Dis* 66:228–234
35. Smitten AL, Chan KA et al (2008) The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35(3):387–393
36. Weng TC, Toh HS (2011) Ibuprofen worsens streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect* 44(6):418–423
37. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al (2007) The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 57:1431–1438
38. Greenberg JD, Hochberg MC (2010) Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infections outcomes including opportunistic infections in the CORONNA registry. *Ann Rheum Dis* 69(2):380–386
39. Grijalva CG, Griffin RM (2010) Initiation of rheumatoid arthritis treatments and risk of serious infections. *Rheumatology* 49:82–90
40. De Keyser F (2011) Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev* 7:77–87
41. Yuhara T, Kashiwagi H (1996) Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 35(8):629–636
42. Perez F, Fernandez NF (1993) Infection and systemic lupus erythematosus: analysis of a series of 145 patients. *Rev Clin Esp* 193:105–109
43. Andrew McLean-Tookey (2009) Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology* 48:867–871
44. Ginzler E, Seleznick M (1978) Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 21(1):37–44
45. Takatsu N (2009) Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 24(7):1258–1264
46. Doherty SD, Hsu S, National Psoriasis Foundation (2008) National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 59(2):209–217
47. Aguado JM, Doblas A, Munoz P (2009) Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 48(9):1276–1284
48. Screening for Tuberculosis and Tuberculous Infection in High-Risk Populations Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001642.htm>
49. Behnam SM (2005) Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol* 4(2):189–194
50. Ravelli A (1996) Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 128(2):275–278
51. Dawson T (1992) *Pneumocystis carinii* pneumonia following cyclosporine A and methotrexate treated rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19(6):997
52. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995) Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345:1321–1325
53. Azevedo LS (2005) Mycophenolate mofetil may protect against pneumocystis carinii pneumonia in renal transplanted patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 47(3):143–145
54. OZ HS (1997) Novel anti-pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus and dexamethasone. *J Infect Dis* 175:901–904
55. Mak A, Lau CS (2009) Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 48:944–952
56. Lovell DJ (2008) Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1496–1504

57. Pain EC, McCann LJ (2009) Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics* 3:127–139
58. Brassard P, Suissa S (2006) Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 43:717–722
59. Diel R, Krüger K (2009) Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-alpha Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 68:411–416
60. Keystone EC (2011) Challenge in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 38:1234–1243
61. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, LoBue PA (2009) Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 15:1556–1561
62. Tubach F, Salmon D, Ravaud P et al (2009) Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 60:1884–1894
63. Koike T, Yamanaka H (2011) Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 70:2148–2151
64. Mohrbacher A (2005) B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res Ther* 7(Suppl 3):S19–S25
65. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M et al (2008) Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 47:932–933
66. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH et al (2008) Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 47:738–739
67. Horneff G, Schmeling H et al (2009) Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 68(4):519–525
68. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ (1989) Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. *Rev Infect Dis* 11:954–963
69. Wollheim FA (1984) Acute and long-term complications of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol Suppl* 54:27–32
70. Askling J, Klareskog L et al (2007) Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 66(10):1339–1344
71. Tony HP, Burmester G (2011) Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 13(3):R75
72. Minden K, Niewerth M, Borte M et al (2007) Immunization in children and adolescents with rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 66(2):111–118
73. Adam D (2011) Grippeimpfung bei Kindern: Adjuvantierte Vakzine ist hochwirksam und sicher. *Dtsch Arztebl* 108(48):A-2607/B-2178/C-2150
74. Banzhoff A, Stoddard JJ (2012) Effective influenza vaccines for children: a critical unmet medical need and a public health priority. *Hum Vaccin Immunother* 8(3):398–402
75. Dell'Era L, Corona F, Daleno C et al (2012) Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 30(5):936–940
76. Vesikari T et al (2011) Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med* 365:1406–1416
77. STIKO (2012) Influenza: Sollten ältere Menschen grundsätzlich einen adjuvantierten saisonalen Impfstoff gegen Influenza erhalten? Was muss bei der Impfung von Personen mit Autoimmunerkrankungen beachtet werden? (Stand 07.09.2012) [www.rki.de](http://www.rki.de)
78. Heiniger U (2000) Inkubationsimpfungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 148:274–283
79. Poolman J, Borrow R (2011) Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 10:307–322
80. STIKO (2012) Hinweis zur Impfung mit dem Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoff; Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken. *Epidemiol Bull* 32
81. Farron F, Pelet B (1996) Chronic meningococemia and IgA deficiency in an adolescent. *Arch Pediatr* 3(2):149–151
82. STIKO (2012) Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiol Bull* 7
83. STIKO (2002) Zur Hib-Impfung für Patienten mit Asplenie. *Epidemiol Bull* 10(41)
84. STIKO (2009) Indikation zur 2. Varizellen-Impfempfehlung. *Bulletin* 32
85. Arvin AM (1996) Varizella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 9(3):361–381
86. Sartori AM (2004) A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis* 8(5):259–270
87. STIKO (2010) zur Masernimpfung bei Ausbruchsgeschehen: Erstveröffentlicht im *Epidemiologischen Bulletin* 29/2006; überarbeitet nach Veröffentlichung der aktuellen STIKO-Empfehlung zur Masernimpfung bei Erwachsenen (Stand: Juli 2010)
88. Borte S, Liebert UG, Borte M (2009) Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 48:144–148
89. Cornely OA (2007) Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356:348–359
90. Goldstein MF (2008) Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol [Epub 2008 Nov 24]*
91. Furst DE (2009) Serum immunoglobulins and risk of infection: How low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 39(1):18–29
92. Planitzer CB, Farcet MR, Ochs HD, Kreil TR (2011) Neutralization of different echovirus serotypes by individual lots of intravenous immunoglobulin. *J Med Virol* 83(2):305–310
93. Minowa K (2009) Examination of availability of the criteria for protective therapy against Pneumocystis pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 32(4):256–262
94. Ward MM, Donald F (1999) Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 42:780–789
95. Nuesch R (1999) Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 29:1519–1523
96. Sowden E, Carmichael AJ (2004) Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 4(42):1–6
97. Dunne MW, Bozzette S (1999) Efficacy of azithromycin in prevention of Pneumocystis carinii pneumonia: a randomised trial. *Lancet* 354(9182):891–895
98. Respalda N (2005) Prevalence of colonisation and genotypic characterisation of Pneumocystis jirovecii among cystic fibrosis patients in Spain. *Clin Microbiol Infect* 11(12):1012–1015
99. Piliero P (1990) Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 7:196–198
100. Dillon AM (1982) Splenic atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 96(1):40–43
101. Görg C (2003) The small spleen: sonographic patterns of functional hyposplenia or asplenia. *J Clin Ultrasound* 31(3):152–155
102. Powsner RA (1998) Scintigraphic functional hyposplenicism in amyloidosis. *J Nucl Med* 39(2):221–223
103. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubnitz M, Brunkhorst FM (2000) Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 26(Suppl 2):S199–S201
104. Williams RC, Harmon ME, Burlingame R (2005) Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 32:454–461
105. Stiehm ER, Ochs HD (2004) Immunologic disorders in infants and children (textbook). Saunders, Philadelphia



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

## Addendum zu den DGRh-Impfempfehlungen

Ergänzend zu den Beiträgen der Ausgabe 07/2013 der Zeitschrift für Rheumatologie mit dem Titel „Impfempfehlungen der Kommission für Pharmakotherapie der DGRh“; DOI 10.1007/s00393-013-1154-5 und „Impfung bei erwachsenen Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen“; DOI 10.1007/s00393-013-1155-4 möchten wir auf folgende Neuerungen seit Verlassen der Originalartikel hinweisen. Eine überarbeitete Version der Beiträge ist für die Homepage der DGRh vorgesehen.

- Herpes zoster: Der Lebendimpfstoff Zostavax® ist in Deutschland seit 2006 für Erwachsene >50 J. zugelassen und seit 09/2013 verfügbar. Laut Fachinformation besteht allerdings eine Kontraindikation unter Immunsuppression einschließlich systemischer Steroidtherapie, so dass aktuell der Einsatz unter Immunsuppression nur nach sorgfältiger Abwägung des Risiko-Nutzenverhältnisses und nach schriftlicher Aufklärung des Patienten erfolgen sollte. Vor Immunsuppression erscheint die Impfung Varicella-zoster-seropositiver Patienten >50 J. mit rheumatischen Erkrankungen in Anlehnung an die EULAR Empfehlung sinnvoll. Die Empfehlung beruht auf Expertenmeinungen und es liegen zu diesem Zeitpunkt keine ausreichenden Daten für rheumatische Patienten mit oder ohne immunsuppressive Therapie vor. Die Kostenübernahme ist im Einzelfall mit der Kasse zu klären, da dies bislang nicht in der Schutzimpfungsrichtlinie enthalten ist.
- Haemophilus influenzae b: Der Einzelimpfstoff für Haemophilus influenzae b (ActHib®) ist problemlos im Rahmen der angegebenen Indikationen zu verschreiben und über Parallelimport erhältlich.
- Pneumokokken: Der Konjugatimpfstoff Prevenar® ist in Deutschland seit 07/2013 für Erwachsene ohne Altersbeschränkung zugelassen und wurde durch den GBA in die Schutzimpfungsrichtlinie aufgenommen. Entsprechend einer Stellungnahme der STIKO (EB 7/2012) sowie in Anlehnung an eine Leitlinie der DGHO von 2013 zum Einsatz bei Splenektomie / funktioneller Asplenie erscheint für Patienten unter immunsuppressiver Therapie ein geändertes Impfschema mit primärer Impfung mit Konjugatimpfstoff (PCV), gefolgt von einer einmaligen Boosterimpfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPV) innerhalb des ersten Jahres und frühestens nach 2 Monaten sinnvoll. Bei PPV vorgeimpften Patienten wird eine Auffrischung mit PCV nach 1 Jahr empfohlen. Bei fortbestehender Indikation erscheinen Auffrischungen alle 5 Jahre mit dem Konjugatimpfstoff sinnvoll. Weitere Untersuchungen hierzu folgen.
- Influenza: Seit 09/2012 ist in Deutschland ein attenuierter Influenza Lebendimpfstoff (Fluenz®) für Kinder von 2 – 17 Jahren zugelassen. Bei Angehörigen mit rheumatischen Erkrankungen unter Immunsuppression besteht das Risiko einer Übertragung des Impfvirus, so dass der Kontakt zum Geimpften 2 Wochen vermieden oder auf Totimpfstoffe ausgewichen werden sollte.

Korrektur: Tab.1: Impfung gegen: Meningokokken - Immunisierung ungeimpfte Erwachsene: 2-mal Konjugat (Alternativ 1-mal Konjugat und Titerkontrolle) - Auffrischung: keine Angaben.

Korrektur: Goldacker et al, S.692 2. Spalte: „Aufgrund der klinischen Notwendigkeit einer effektiven Prophylaxe wurde von einem Expertenkomitee des American College of Rheumatology (ACR) am 01.08.2008 eine Stellungnahme zur Varizellenimpfung...“ lautet korrekt, „...zur Zosterimpfung...“

K. Warnatz, S. Goldacker und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh