

## 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

# Vorsorgeuntersuchungen während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen

## Teil 1

Kinder und Jugendliche mit therapierefraktären rheumatischen Erkrankungen erhalten oftmals eine Kombinationstherapie mit mehreren Immunsuppressiva, wobei Wechselwirkungen ausgeprägt und im Detail häufig nicht vorher absehbar sein können. Durch diese iatrogene Immunsuppression (IS) kann eine nicht unerhebliche Infektionsgefährdung für den Patienten resultieren, die präventive Maßnahmen erforderlich macht. Prospektive Studien zum Infektionsrisiko sind bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen nur sehr eingeschränkt möglich oder aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Dennoch gibt die verfügbare Literatur fundierte Hinweise zum Infektionsrisiko unter IS. Von besonderer Bedeutung sind hierbei Registerdaten zur Medikamentensicherheit, wie das „Biologika in der Kinderrheumatologie“ (BIKER, „Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics longterm Observation“, JuMBO). Darüber hinaus lassen sich aus den Therapiestudien der Kinder- und Jugendhämatookologie Erkenntnisse zu einigen Medikamenten ableiten, die auch in der Kinderrheumatologie zum Einsatz kommen. Das Infektionsrisiko eines Patienten unter IS (s. auch Teil 2 des Beitrags) lässt sich nur auf Basis einer individuellen Risikostratifizierung abschätzen [1, 2]. Diese Stratifizierung impliziert die rheumatische Grunderkrankung, organische Komorbiditäten und den immunologischen Ansatzpunkt der aktuellen IS. Vereinfacht wird dies durch den Einsatz von Checklisten für die Infektionsanamnese, die kör-

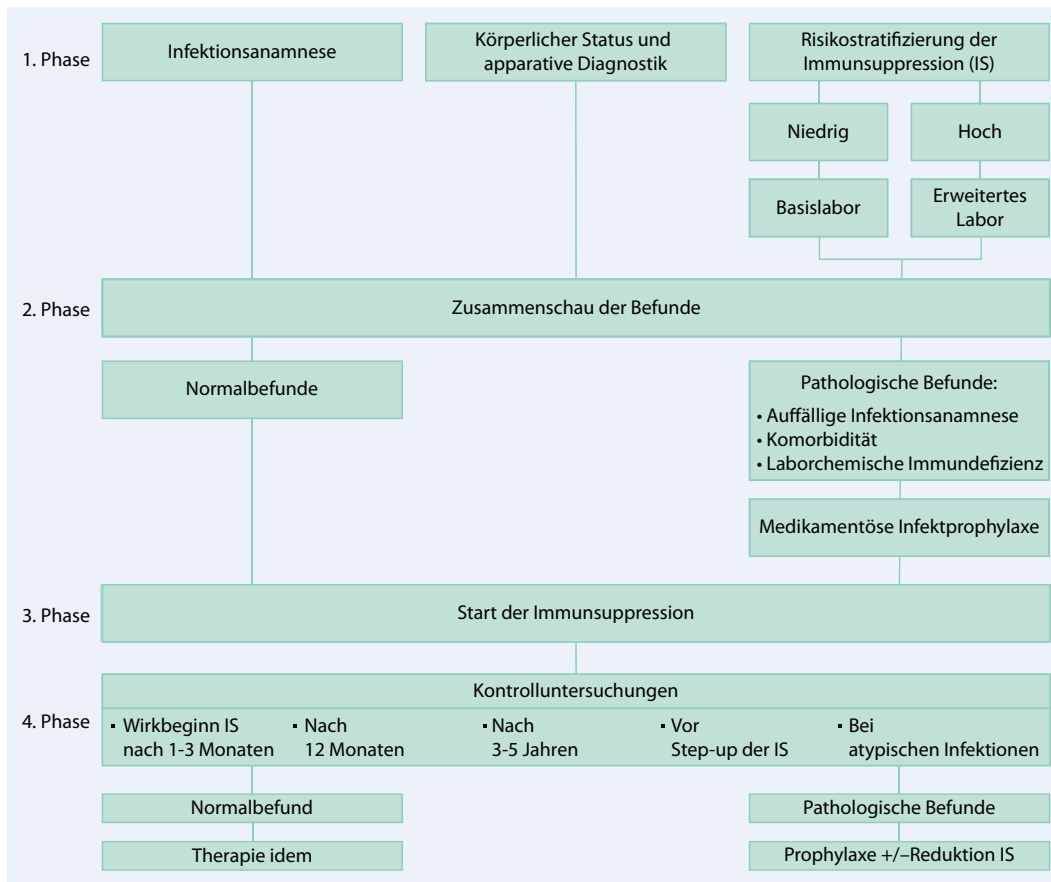
perliche und apparative Eingangsuntersuchung sowie immunologische Laborkontrollen gestaffelt nach der Intensität der IS. Aufgrund bislang fehlender Evidenz zur Vorsorge und Prophylaxe bei Kindern mit medikamentös bedingter Immundefizienz (ID) wurden diese Checklisten anhand theoretischer Überlegungen, retrospektiver Daten zu Infektionen unter IS sowie praktischer Erfahrung der Autoren erstellt und sollen eine Diskussionsgrundlage darstellen.

Als rheumatische Beispielerkrankungen werden die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und rheumatoide Arthritis (RA) als Gelenkerkrankungen und der (juvenile) systemische Lupus erythematosus (SLE) als Systemerkrankung berücksichtigt. Den diagnostischen Checklisten wird eine Übersicht vorangestellt, in der Infektionsrisiken durch die Autoimmunerkrankung selbst, durch immunologische und organische Komorbiditäten sowie durch die notwendige medikamentöse IS aufgezeigt werden.

### Infektionsrisiken durch die Autoimmunerkrankungen selbst

Bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wird ein erhöhtes Risiko für Infektionen beobachtet. Arthritispatienten (JIA und RA) haben verglichen mit Gesunden – auch ohne IS – eine auf knapp das Doppelte erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch klassische bakterielle Erreger, die eine stationäre Behandlung notwendig machen (RA: 19,6 vs. 12,9/100 Per-

sonenjahre; [3, 4, 5]). Auch Herpes Zoster tritt sowohl bei kindlichen wie auch erwachsenen Arthritispatienten – bereits ohne IS – doppelt so häufig auf [6]. Ursächlich vermutet werden ID, wie ein reduziertes T-Zell-Rezeptor-Repertoire, eine verminderte Natürliche-Killer (NK)-Zell-Funktion und eine geringere IgM-Produktion durch stimulierte B-Zellen. Das Ausmaß der immunologischen Auffälligkeiten und somit die klinische Infektionsneigung korrelieren dabei mit der Schwere der RA auch unabhängig von der IS [3, 6, 7, 8, 9, 10]. Noch ausgeprägter gilt dies für Patienten mit Kollagenosen und Vasculitiden, wie das Beispiel des SLE exemplarisch zeigt. Hier führen Infektionen zu ca. 14% der jährlichen Hospitalisierungen und 20–30% der Todesfälle. Das Risiko steigt mit dem Aktivitätsgrad des SLE, bedingt durch Lymphopenie, Komplementmangel und eine ggf. vorhandene funktionelle Asplenie. Klassische generalisierte Vasculitiden nehmen aus infektiologischer Sicht aufgrund der Aggressivität der Therapie eine Sonderrolle ein. So sind nach Daten der European Vasculitis Study Group Infektionen im ersten Jahr nach Diagnosestellung einer ANCA-positiven Vasculitis (bei Erwachsenen) mit 48% Anteil an der Gesamtleblichkeit häufiger als bei SLE-Patienten und assoziiert mit Neutropenie und Lymphopenie [11, 12]. Bei der Sklerodermie und der Dermatomyositis spielen neben den Risiken durch die medikamentöse IS als Besonderheit auch trophische Störungen der Haut (Gangrän und Kalzinosen) so-



**Abb. 1** ◀ Übersicht zum Inhalt der Diagnostik-Checkliste bei Immunsuppression

wie mögliche pulmonale Vorschädigungen durch interstitielle Fibrose, Mikroaspirationen (bei Ösophagusmotilitätsstörung) oder restriktive Einschränkungen der Lungenfunktion (durch Muskelschwäche) eine begünstigende Rolle bei Infektionen einschließlich opportunistischer Erreger [13, 14, 15, 16].

Der Einsatz von IS zeigt eine ambivalente Wirkung. Einerseits wird das Immunsystem iatrogen gehemmt, andererseits kann eine gute Kontrolle der Grunderkrankung durch Immunmodulation (z. B. Methotrexat, Hydroxychloroquin) helfen, Infektionsrisiken zu reduzieren [3, 17]. Weitere Informationen hierzu finden sich in Teil 2, Abschnitt „Einfluss der rheumatologischen Grunderkrankung auf das Spektrum von Infektionserregern“.

### Infektionsrisiken durch organische und immunologische Komorbiditäten

Daten von Erwachsenen zeigen, dass organische Komorbiditäten wie strukturelle Veränderungen im Lungenparenchym,

Herzvitien und Nierenfunktionsstörungen das Infektionsrisiko erhöhen und sollten daher vor Beginn einer IS erfasst werden [7, 18]. Immunologische Komorbiditäten wie ein Komplementmangel sind häufig und relevant, da sie Autoimmunität und Infektionsneigung gleichzeitig bedingen können ([19]; Details in Teil 2, Abschnitt „Impfprophylaxe bei Immunsuppression“). Ein umfassender immunologischer Ausgangsbefund trägt dazu bei, auch im weiteren Therapieverlauf zwischen Laborauffälligkeiten, die zur rheumatischen Grunderkrankung gehören, und pathologischen Laborwerten, die später als Folge der IS auftreten, zu unterscheiden.

### Infektionsrisiken durch die iatrogene Immunsuppression

Biologika in Kombination mit „disease modifying drugs“ (DMARDs) supprimieren ganze Reaktionskaskaden des Immunsystems und inhibieren so auch schwer verlaufende Autoimmunität. Es lassen sich in Bezug auf spezifische Infektionsrisiken Parallelen zwischen einer

intensivierten medikamentösen Immunsuppression und dem Immunstatus bei primären Immundefekten ziehen (s. hierzu Teil 2, **Tab. 1**).

Das Komplementsystem und die humorale Immunität wirken insbesondere gegen extrazelluläre Erreger. Die Elimination von bekapselten Bakterien, speziell mit einer Polysaccharid-Kapsel, wie Pneumokokken, Meningokokken und *Haemophilus influenzae* erfolgt vor allem über lymphatische Zellen der Milz. Die T-zelluläre Abwehr, zum Teil in Verbindung mit der Phagozytose durch Makrophagen, bietet Schutz vor intrazellulären Erregern, Pilzen und Viren und damit vielen opportunistischen Erregern.

Nach aktuellen Daten bergen vor allem DMARDs plus Steroide (bei JIA und RA) sowie Biologikakombinationen (bei RA) ein hohes Infektionsrisiko [5, 7, 20, 21, 22]. Eine detaillierte Übersicht über die Infektionsrisiken spezieller immunsuppressiver oder -modulierender Medikamente findet sich in Teil 2, Abschnitt „Einfluss der IS auf das Spektrum von Infektionserregern“.

## Risikostratifizierung mittels Diagnostik-Checklisten vor Beginn der Immunsuppression und Monitoring unter Therapie mit Immunsuppression

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollen organische und immunologische Komorbiditäten mithilfe einer Diagnostik-Checkliste systematisch erkannt werden (■ **Abb. 1**).

Auch im Verlauf ist bei intensivierter IS und Nicht-Standard-Kombinationen von Immunsuppressiva ein immunologisches Monitoring – beginnend mit dem Wirkeintritt nach 1 bis 3 Monaten – wichtig. Kombinationstherapien mehrerer DMARDs untereinander bzw. mit Biologika sowie schnelle Therapiewechsel können unerwartete Zytopenien und eine (partielle) ID erzeugen. Nach eigenen Beobachtungen kann eine Lymphopenie bis zu 50/μl oder eine schwere Hypogammaglobulinämie auftreten.

Pathologische Laborwerte können eine Reduktion der IS bzw. eine (passagere) medikamentöse Infektionsprophylaxe notwendig machen (■ **Abb. 1**).

Im Folgenden soll die Checkliste für eine infektiologisch immunologische Risikostratifizierung vor und nach Beginn der IS vorgestellt werden.

### Infektionsanamnese bei Immunsuppression

Die Infektionsanamnese sollte folgende Informationen umfassen (■ **Infobox 1**):

- Infektanfälligkeit, wobei mehr als 8 banale Infekte pro Jahr auffällig sind,
- Schweregrad einer Varizellen-Wildinfektion,
- stationäre i.v.-antibiotische Therapien (beispielsweise rezidivierende Pneumonien, Meningitiden, Osteomyelitiden, Hautabszesse),
- multifokale Infektionen (Haut-, Lymphknoten- oder Organabszesse),
- atypisch lange Verläufe mit häufigem Wechsel des Antibiotikums,
- Residuen nach Infektionen und
- Fieber unklarer Genese,
- Infektionen, die auf eine basale Immunschwäche hinweisen; sie umfassen z. B. chronische *Candida*-Infektionen der Haut und Mundschleim-

Z Rheumatol 2013 · 72:814–821 DOI 10.1007/s00393-013-1200-3  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

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

## Vorsorgeuntersuchungen während intensivierter Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen. Teil 1

### Zusammenfassung

In der Rheumatologie zeigt der zunehmende Einsatz von Kombinationstherapien aus „disease modifying drugs“ (DMARDs) und Biologika auch bei schwer verlaufenden rheumatischen Grunderkrankungen im Kindes- und Jugendalter Erfolge. Diese Strategie steigert jedoch die medikamentenspezifischen infektiologischen Risiken. Zusätzlich bedingen viele Erkrankungen per se bereits ein erhöhtes Infektionsrisiko. Einige Patienten weisen weitere immunologische oder organische Komorbiditäten auf, wie beispielsweise einen Komplementmangel oder eine pulmonale Gerüsterkrankung, wodurch die Infektanfälligkeit zusätzlich steigt. Die hier vorgeschlagene Checkliste mit gezielten apparati-

ven und immunologischen Vorsorgeuntersuchungen basiert auf einer „State-of-the-art-Auswertung“ der verfügbaren Literatur und eigenen Erfahrungen. Sie soll helfen, Risikofaktoren aufzudecken. Eine zusammenfassende Beurteilung von Grunderkrankung, Komorbiditäten und Wirkungsweise der Medikation ermöglicht somit 1) eine individuelle Risikostratifizierung der geplanten Immunsuppression und 2) eine Beurteilung der infektiologischen Gefährdung des Patienten.

### Schlüsselwörter

Immunsuppressiva · Infektionsprophylaxe · Impfung · Juvenile idiopathische Arthritis · Autoimmunerkrankung

## Screening investigations during intensified immunosuppression in children and adolescents. Part 1

### Abstract

The increasing use of combination therapies, including disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and biologicals has improved the outcome for children and adolescents in several rheumatic diseases. However, this strategy has increased the risk of drug-specific side-effects, such as an increased risk of infections. Furthermore, the underlying rheumatic disease itself often includes an increased risk of infections and some patients additionally present with immunological or organic comorbidities (e.g. complement deficiency and interstitial pulmonary disease) further increasing the susceptibility to infections. The presented review is based on an analysis of the currently available liter-

ature proposing a checklist of diagnostic procedures and immunological laboratory tests specific for the detection of patients prone to infections. The combined stratification of the underlying disease, comorbidities and the immunological mechanisms of the medication enables (1) an individual risk stratification of planned immunosuppressive therapy and (2) a prediction of the risks of infection for the patient.

### Keywords

Immunosuppression · Infection prevention · Vaccination · Juvenile idiopathic arthritis · Autoimmune diseases

haut, Herpes Zoster, *Pseudomonas*-Infektionen und -Besiedelung und Mykobakterien-Infektionen.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass sich einzelne primäre ID teilweise erst im Jugend- und Erwachsenenalter klinisch manifestieren, wie z. B. ein IgA- und IgG-Subklassenmangel, CVID („Common-variable-Immundefekt“), Hyper-IgE-Syndrom, septische Granulomatose, Interferon- $\gamma$ -Defekte und APECED (Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Syndrom). Hier

treffen häufig Infektionsneigung und Prädisposition zur Autoimmunität aufeinander. Bei ID-Patienten mit CVID können dann ursächliche Therapien wie intravenöse Immunglobuline (IVIG) und eine antibiotische Therapie chronischer Infektionen die Autoimmunität – auch ohne IS – günstig beeinflussen [23, 24].

Gehäufte unifokale Infekte mit gutem Ansprechen auf Antibiotika und ohne Residuen, d. h. mit völliger Gesundheit im infektfreien Intervall, sprechen eher für Reinfektionen bei einer anatomischen Besonderheit oder einer lokalen Resistenz-

### Infobox 1 Spezielle Infektionsanamnese

- Vorerkrankungen, insbesondere kardiale und pulmonale
- Impfstatus
- Frage nach Tuberkulose in der Familie bzw. Reisen in Risikogebiete für Tuberkulose
- Abklärung einer allgemeinen Infektanfälligkeit
- Abklärung ungewöhnlicher und/oder atypisch verlaufender Infektionen, einschließlich Infektionen durch multiresistente Keime

minderung als für eine zugrunde liegende Immunschwäche. Beispiele sind hypertrophierte Adenoide oder eine Atopie. Auch hier sind vor Beginn der IS spezifische Maßnahmen zu ergreifen, welche die Infektionshäufigkeit reduzieren.

### Körperlicher Status bei Immunsuppression

Kinder sind in Bezug auf einen körperlich und psychomotorisch altersentsprechenden Entwicklungsbefund zu beurteilen. Warnzeichen können eine verminderte Gewichts- und Längenzunahme, chronische Diarrhö, reduziertes subkutanes Fettgewebe, verminderter Kopfumfang und ein verzögerter Pubertätseintritt sein. Bei Jugendlichen und Erwachsenen sollte nach Gewichtsabnahme, verminderter körperlicher Belastbarkeit und erhöhter Körpertemperatur gefragt werden. Zu achten ist auf das Vorhandensein sichtbarer (oder operierter) Tonsillen. Bei einer Lymphadenopathie müssen generalisierte Infektionen und maligne Erkrankungen ausgeschlossen sein, bevor Autoinflammation oder ein autoimmun lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) vermutet werden.

### Apparative Diagnostik bei Immunsuppression

Die Sonographie der Milzgröße ist als Ausgangsbefund immer empfehlenswert, da sie den Ausschluss einer Autosplenektomie, eines Hypersplenismus oder von Granulomen (selten Abszessen) ermöglicht.

Zum Ausschluss eines chronischen Infektionsfokus oder Malignoms können im Einzelfall (optional) nachfolgende Untersuchungen notwendig werden, deren mögliche Indikationen in Klammern genannt werden:

- Sonographie des Abdomens (morphologische Auffälligkeiten der Leber und Milz, abdominelle Lymphknotenvergrößerungen, freie Flüssigkeit, infektiologisch relevante Anomalien der Harnwege); Röntgenaufnahme des Thorax (Hilus-Lymphknoten, Infiltrate, Bronchiektasen, Atelektasen),
- Echokardiographie (Vitium, pulmonalarterielle Hypertension),
- HNO- und Zahnartztkonsil (bakterieller Fokus),
- Augenhintergrunduntersuchung (opportunistische und virale ZNS-Erreger),
- Lumbalpunktion (Leukämie, Borreliose, Lues),
- Knochenmarkpunktion (Malignome, Leishmaniose),
- ggf. PET-CT (Infektfokus, Malignomverdacht, Vaskulitis).

### Immunologische Labordiagnostik bei Immunsuppression

#### Labordiagnostik vor Beginn der Immunsuppression

Vorgeschlagen wird eine gestaffelte Labordiagnostik (■ **Infobox 2**, Zusammenfassung s. ■ **Abb. 2**) je nach Intensität und somit Risiko der gewählten IS:

- Stufe 1 entspricht dabei einer mittleren,
- Stufe 2 einer ausgeprägten pharmakologischen Immunsuppression.

Die Kategorie immunologisch relevanter DMARDs umfasst nicht Hydroxychloroquin und Sulfasalazin, da diese nicht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit assoziiert sind [36].

#### Immunsuppression Stufe 1:

- Medikation:
  - 1 DMARD + Low-dose-Prednisolon ( $\leq 0,2$  mg/kg KG,  $\leq 7,5$  mg/Tag absolut) oder
  - 1 DMARD + Biologikum (außer Rituximab) oder

### Infobox 2 Gestaffelte Labordiagnostik

#### Basislabor = Stufe 1 der Immunsuppression

- Blutbild mit manuellem Differenzialblutbild und Howell-Jolly-Körperchen
- IgG, IgM, IgA, IgE
- Komplementdiagnostik (gesamthämolytische Aktivität CH100 oder CH50, C3, C4)
- Screening auf latente Tuberkulose (Interferon- $\gamma$ -Release-Assay: Quantiferon-Test oder T-Spot TB-Test, plus Tuberkulinhauttest bei Kindern  $< 5$  Jahre)
- Hepatitis B (HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc bzw. bei Geimpften nur Anti-HBs)- und Hepatitis-C (Anti-HCV)-Antikörper
- HIV-Suchtest bei Hinweis auf Risikoverhalten

#### Erweitertes Labor = Stufe 2 der Immunsuppression

- Basislabor wie bei Stufe 1, plus:
- IgG1–4-Subklassen
- Pneumokokken- und ggf. *Haemophilus influenzae*-Typ-b (Hib)-Impfantikörper (nach durchgeführter Indikationsimpfung)
- Varizella-Zoster-Virus (VZV)-IgG-Antikörper (bei unklarer Windpockenanamnese und fehlender oder unvollständiger Immunisierung zur Abklärung des Immunstatus)

#### Optional:

- Tetanus-Toxoid-Antikörper (Nachweis, dass Immunantwort auf Proteinantigen möglich); Indikation: bei unklarer Grunderkrankung mit differenzialdiagnostischer Frage nach ID mit Autoimmunphänotyp (z. B. COVID)
- Lymphozytendifferenzierung [Durchflusszytometrie (FACS)-Analyse]: T- (CD4/CD8), B- und NK-Zellen; Indikation: s. Tetanusantikörper, vorausgehende (externe) intensivierte IS, schnelle Wechsel der IS mit Überlappung der Wirkungen sowie immer vor und nach Rituximab  $< 18$ . Lebensjahr
- Bei chronischem Husten oder chronischer Sinusitis: Nasen-Rachen-Abstrich oder Sputum auf pathogene Keime sowie Heften; Schimmelpilze im Sputum (wichtig bei Steroidtherapie, Lymphopenie und Immunglobulinmangel). Bei obstruktiv restriktiver Lungenfunktion auch *Aspergillus*-IgE erwägen.
- Cytomegalievirus (CMV)-IgM- und IgG-AK sowie Epstein-Barr-Virus (EBV)-IgM-, IgG- und EBNA-AK: Erfassung des Infektionsstatus zur Beurteilung eines Reaktivierungsrisikos (ggf. PCR-Diagnostik bei Hypogammaglobulinämie und nach Immunglobulingaben)

**Tab. 1** Erweiterte Immundiagnostik bei Immunsuppression

Basislabor	Cut-off	Weitergehende Diagnostik
CH100/50	<50% oder negativ	C1–C9-Komplement-Einzelfaktoren
IgG-Subklassen (Patienten >4 Jahre)	Erniedrigt	Pneumokokken- und Tetanus-AK: wenn positiv, dann keine weitere Konsequenz Impf-AK negativ: s. Tetanus-AK
Tetanus-AK	Erniedrigt oder negativ	Td-Booster-Impfung und Impf-AK-Kontrolle nach 4 Wochen (IgG1-Antwort) PPV23-Impf-AK (IgG2-Antwort) VZV-AK, wenn Impf- oder Infektionsanamnese positiv Isoagglutinine (IgM-Antwort) Bei pathologischen Befunden weitere Diagnostik s. (*)
Lymphozytendifferenzierung	B-Zellen	<100/µl (Norm: 250–800)
	T-Zellen mit CD4/8	CD3 (Norm: 1200–3500) CD4<200/µl (Norm: 700–1800) CD8<150/µl (Norm: 400–1200)
	NK-Zellen	<50/µl (Norm: 150–400)
		Impf-AK und Isoagglutinine (s. oben) B-Zell-Reifung: Anteil sm <sup>+</sup> -B-Zellen (*) CD3 <sup>+</sup> : CD4(–)CD8(–) bei Verdacht auf ALPS CD3 <sup>+</sup> : Grunderkrankung oder Medikation überprüfen HIV-Test, Parvovirus-B19-AK, Abklärung Tbc Impf-AK und Isoagglutinine Naive CD4(+)CD45RA(+)-T-Zellen T-Zell-Funktion für Mitogen (PHA) und Antigen (Tetanus) (*) Evtl. TCR-Spektratyping NK-Zell-Funktion

Bei Auffälligkeiten der mit \* markierten Untersuchungen sollten wechselseitig die anderen, ebenfalls mit \* markierten Untersuchungen durchgeführt werden. (+) positiv, (–) negativ, ALPS autoimmun lymphoproliferatives Syndrom, CVID „common variable immunodeficiency“, FACS Durchflusszytometrie zur Lymphozytenanalyse, Impf-AK Impfantikörper, PPV23 23 valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung, sm<sup>+</sup>-B-Zellen „switched-memory“ B-Zellen CD20<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>, TCR-Spektratyping T-Zell-Rezeptor-Diversität.

- 2 DMARDs.

#### Immunsuppression Stufe 2:

- Medikation:
  - 1 DMARD + High-dose-Prednisolon (>0,2 mg/kg, >7,5 mg/Tag absolut für >1 Monat) oder
  - 2 DMARDs + Prednisolon oder
  - 2 DMARDs + Biologikum oder
  - 3 DMARDs (davon 1 DMARD Mycophenolat oder Calcineurininhibitor oder mTOR-Inhibitor) oder
  - Rituximab bei Patienten <18. Lebensjahr.
- Unklares Krankheitsbild mit Autoimmunität: Ausschluss Immundefekt (z. B. CVID) vor Beginn jeglicher IS.

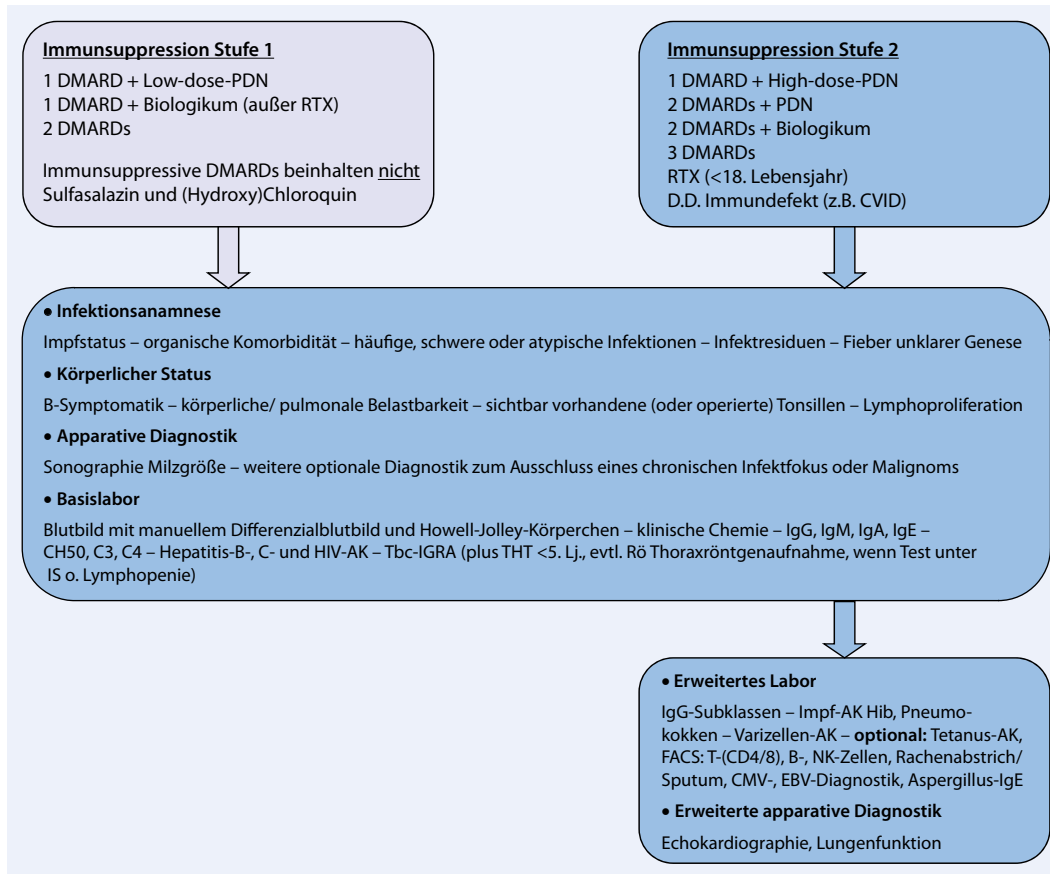
Die **Tab. 1** enthält Vorschläge für eine immunologische Differenzialdiagnostik bei pathologischen Befunden im erweiterten Labor (**Infobox 2**).

#### Labordiagnostik nach Beginn der Immunsuppression

Ein immunologisches Monitoring unter laufender IS empfiehlt sich bei langfristiger Immunsuppression der Stufe 2 gemäß Risikostratifizierung (s. oben), bei Nicht-Standard-IS-Kombinationen, vor einer geplanten Therapieintensivierung und bei klinischem Verdacht auf eine erhöhte Infektionsanfälligkeit:

- 1 bis 3 Monate unter IS der Stufe 2:

- Nach Eintreten der vollen immunsuppressiven Wirkung:
  - Blutbild mit manuellem Differenzialblutbild und Howell-Jolly-Körperchen,
  - IgG, IgM, IgA und IgG1- bis -4-Subklassen,
  - Lymphozytendifferenzierung (FACS-Analyse),
  - C3, C4, CH50 (CH50 nur wiederholen, wenn initial pathologisch);
- 12 Monate unter IS der Stufe 2:
- Laborwerte wie nach 1 bis 3 Monaten plus:
  - Wiederholung des Screening auf Tuberkulose [IGRA (Interferon-γ-Release-Assay), plus Tuberkulinhauttest bei Kindern <5 Jahren],
  - bei rezidivierenden Atemwegsinfektionen ist die Untersuchung eines Rachenabstrichs oder Sputums auf pathogene Keime und Pilze sinnvoll. Bei zwischenzeitlichen stationären Aufenthalten ist ein MRSA-Screening empfehlenswert,
  - erneute Überprüfung des Impfstatus: Auffrischung von Grund- und Indikationsimpfungen notwendig?
  - eine gezielte Infektionsanamnese für *Candida*, Herpes Zoster, bakterielle Pneumonie, fieberhaften Harnwegsinfekt und weitere stationäre Aufenthalte mit i.v.-antibiotischer Therapie,
  - bei Patienten mit Zustand nach Hepatitis-B- oder -C-Infektion Monitoring von HBs-Ag, ggf. HBV-DNA, HCV-RNA,
  - Monitoring des körperlichen Gedehens (mit Verlaufszentilen bei Kindern),
  - Sonographie des Abdomens: Milzgröße (Autosplenektomie/Organomegalie), Lymphadenopathie,
  - Lungenfunktion bei entsprechender Klinik (beispielsweise Dyspnoe, pathologische Vorbefunde oder eine mögliche pulmonale Mitbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung);
- 3 bis 5 Jahre unter IS der Stufe 2:
- Vorgehen wie bei 12 Monaten nach Beginn IS, plus:



**Abb. 2** ◀ Diagnostik-Checkliste vor Beginn der Immunsuppression. *AK* Antikörper, *CVID* „common variable immunodeficiency“, *FACS* Durchflusszytometrie: Lymphozytendifferenzierung, *IS* Immunsuppression, *High-dose-PDN* Prednisolon >0,2 mg/kg, >7,5 mg/Tag für >1 Monat, *Low-dose-PDN* ≤0,2 mg/kg, ≤7,5 mg/Tag, *RTX* CD20-Antikörper Rituximab, *Tbc-IGRA* Tuberkulose-Interferon-γ-Release-Assay, *THT* Tuberkulinhauttest

- Pneumokokken- und ggf. Hib-Impfantikörper (Booster-Impfung erforderlich?),
- erweiterte Impfantikörpertestung: Unter langfristiger IS ist die Persistenz gebildeter Impf-AK unklar. Eine exemplarische Kontrolle von Tetanus- und Varizellen-Impf-AK, vor allem bei höheren Dosen von Steroiden, nach Rituximab-Therapie oder bei Gabe anderer Biologika erscheint sinnvoll. Weiterer Risikofaktor ist die nur 1-malige Grundimmunisierung gegen Masern-Mumps-Röteln (MMR) und Varizellen (VZV). Obgleich für die Bestimmung einer Immunität gegenüber Masern keine definierten Standardseren und Grenzwerte verfügbar sind, kann eine Masern-AK-Kontrolle (vor und) nach Impfung einen Hinweis auf die Impfantwort geben.

### Erläuterung zur Auswahl der Laborwertüberwachung bei Immunsuppression

#### Immunologische Diagnostik

Gesamt-IgG und -IgM zeigen die allgemeine Reaktionsfähigkeit des humoralen Immunsystems an. IgG-Subklassen- und Komplementdefekte erhöhen das Risiko für invasive bakterielle Infektionen (s. Teil 2, Abschnitt „Impfprophylaxe bei Immunsuppression“). Eine funktionierende B-Zell-T-Zell-Interaktion („cross-talk“) wird über Tetanus-Impf-AK ermittelt (Tetanustiter korrelieren dabei besonders gut mit dem immunologischen Schutz). Immunsuppressiva wirken häufig antiproliferativ (wie Cortison, Azathioprin, Mycophenolat, Cyclophosphamid, Rituximab): Daher sollten die Gesamtlymphozytenzahl und im Einzelfall (z. B. bei schwerer Lymphopenie) weitere Subklassendifferenzierungen mittels FACS ermittelt werden. Andere Medikamente wirken als Inhibitoren von Aktivierungsprozessen der Lymphozyten (Cortison, Cyclosporin A, mTOR-

Inhibitoren, CTLA-4-IgG1, IL-1-/6- und TNF-α-Antagonisten): Die Bestimmung der T-Zell-Funktion liefert Hinweise auf eine mögliche zelluläre Anergie bei Nicht-Standard-IS-Kombinationen. Letzteres entspricht theoretisch immunologischen Überlegungen der Autoren ohne evidenzbasierte Grundlage und wird vor allem bei atypisch verlaufenden und opportunistischen Infektionen unter IS empfohlen.

#### Tuberkulose Diagnostik

In den meisten Arzneimittelstudien wurde außer bei TNF-α-Inhibitoren auch bei Calcineurininhibitoren, Abatacept und Tocilizumab ein Screening auf latente Tuberkulose mittels IGRA (Interferon-γ-Release-Assay) und bei Kindern ein Tuberkulinhauttest (THT; gemäß ACR-Leitlinie für JIA 2011; [25]) durchgeführt. Auch vor Hochdosissteroidgaben wird bei SLE-Patienten eine Tuberkulostestung gemäß EULAR empfohlen [26]. Insgesamt erhöhen alle genannten Medikamente das Tuberkuloserisiko, jedoch, in unterschiedlichem Ausmaß [22,

27]. Nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose mittels Thoraxröntgenaufnahme hat sich im Alltag bislang hauptsächlich das Screening auf eine latente Tuberkulose vor der Applikation von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren etabliert [28]. Bei Kindern wird eine Röntgenaufnahme des Thorax als Screeningmethode bislang nicht generell empfohlen, die Kombination aus THT (mit hoher Sensitivität) und IGRA (mit hoher Spezifität) könnte hier evtl. die Sicherheit erhöhen. Sollte eine IS mit konsekutiv erhöhtem Tuberkulose-Risiko nach vorangehender Methotrexat (MTX)-Therapie und/oder Prednison-Therapie in einer Dosierung  $\geq 15$  mg/Tag (Risiko für falsch negativen THT; [29, 30]) oder bei Lymphopenie  $< 500/\mu\text{l}$  (Risiko für falsch negativen IGRA; [31]) begonnen werden, kann auch bei Kindern mit spezieller Risiko- oder Umgebungsanamnese eine initiale Thoraxröntgenuntersuchung indiziert sein.

Bei der Interpretation des IGRA ist zu beachten, dass dieser bei Erwachsenen unter IS häufiger negativ ausfallen oder aufgrund einer verminderten Lymphozytenstimulierbarkeit nicht beurteilbar sein kann [31, 32, 33]. Dies kann bei bis zu 70% der SLE-Patienten auftreten. Nicht beurteilbare IGRA-Teste sollten zunächst kontrolliert werden [28]. Sie fallen bei Wiederholung in mehr als 50% der Fälle negativ aus. Bei wiederholt nicht beurteilbarem IGRA ist ein ergänzender THT sinnvoll [28]. Wiederholungen des IGRA unter laufender IS zeigen häufig diskordante Ergebnisse, die sowohl Reversionen als auch Konversionen des IGRA beinhalten können. Insbesondere bei Schwankungen um den Cut-off-Bereich des IGRA sind weitere Wiederholungen (wenn möglich unter reduzierter IS = erhöhter Reaktionsfähigkeit) empfehlenswert. Bestätigte IGRA-Konversionen unter IS sind jedoch stets weiter abzuklären (Thoraxröntgenaufnahme, Mikroskopie und Kultur auf Mykobakterien aus Sputum und/oder Magensaft, Suche nach extrathorakalen Herden), da sie eine Manifestation einer Tuberkulose anzeigen können [34]).

### Hepatitisdiagnostik

Bezüglich der Hepatitis B und C sind Reaktivierungen bei rheumatologischen

Patienten sowohl unter Therapie mit DMARDs als auch Biologika beschrieben [35]. Die hier vorgeschlagene Diagnostik orientiert sich an den Empfehlungen von Calabrese et al. [35] und den ACR/JIA-Richtlinien 2011 [25].

### Impfantikörper- und Durchseuchungstiter-Diagnostik

Bislang unklar ist, ob immunologische „Narben“ nach antiproliferativer Therapie wie Rituximab oder Cyclophosphamid entstehen. Um dies zu überprüfen, sind Messungen von Impfantikörpern und Durchseuchungstitern wie z. B. für VZV und MMR auch noch nach Beendigung dieser Therapien in größeren Abständen (spätestens 1-malig bei der Transition vom pädiatrischen Rheumatologen in die Erwachsenenmedizin) empfehlenswert. Diese Untersuchungen dienen dem Schutz des einzelnen Patienten. Daneben ist es von Bedeutung, die immunologischen Langzeitauswirkungen von Biologika- und DMARD-Kombinationen auf das reifende kindliche Immunsystem in Post-marketing-Studien prospektiv zu ermitteln.

### Fazit für die Praxis

- Ein immunologisch-organisches Staging ermöglicht eine individuelle Risikostratifizierung der geplanten IS und ggf. die Auswahl einer medikamentösen Infektophylaxe.
- Immunologische Eingangsuntersuchungen ermöglichen eine Differenzierung angeborener bzw. rheumatisch bedingter Anomalien von Folgen der IS.
- Die unmittelbaren und langfristigen Auswirkungen der neuen Generation von Immunsuppressiva und Biologika auf das teils noch naive, in sich plastische kindliche Immunsystem sind nicht immer vorhersehbar und bedürfen einer standardisierten Vor- und Nachsorge. Dies muss auch für Jugendliche und junge Erwachsene angenommen werden.
- Im Hinblick auf mangelnde Studiendaten zu den Langzeiteffekten vieler Immunsuppressiva und insbesondere dem hohen Grad an „Off-label-Medikationen“ können Checklisten und

ein regelmäßiger immunologischer „Check-up“ Probleme rechtzeitig erkennen.

- Teil 2 dieses Beitrags geht auf die sich hieraus ergebenden Chancen einer Infektionsprophylaxe ein.

### 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

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

### Literatur

1. Klein A, Kaul I, Foeldvari I et al (2012). Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. An observational study with patients of the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(9):1349–1356
2. Minden K, Niewerth M, Zink A et al (2012). Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 51(8):1407–1415
3. McLean-Tookey A (2009) Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology* 48:867–871
4. 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
5. Beukelman T (2012) Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64(8):2773–2780
6. 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

7. 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
8. Goronzy JJ, Weyand MC (2003) Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity – catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 5(5):225–234
9. Dobloug JH, Degre M (1982) Natural killer (NK) cell activity of peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 41(5):490–494
10. 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
11. Flossmann O, Westmark (2001) Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Am Rheum Dis* 70(3):488–494
12. Morton M, Venning M (2012) Factors associated with major infections in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic lupus erythematosus treated for deep organ involvement. *Rheumatol Int* 32(11):3373–3382
13. Bussone G, Berezne A, Mouthon L (2009) Infectious complications of systemic sclerosis. *Presse Med* 38(2):291–302
14. Marie I, Menard JF, Tiev K, Hatron PY (2011) Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum* 41(1):48–60
15. Minowa K (2009) Examination of availability of the criteria for protective therapy against Pneumocystis pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 32(4):256–262
16. Kadoya A, Kondo H (1996) Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 23(7):1186–1188
17. Smitten AL, Chan KA et al (2008) The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35(3):387–393
18. Saag KG, Turkiewicz AM (2008) ACR 2008 Recommendations for the use of nonbiological and biological disease modifying antirheumatic drugs in JRA. *Arthritis Rheum* 59(6):762–784
19. Figueroa JE, Densen P (1991) Infectious disease associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4(3):359–395
20. Genovese MC, Bekker P (2004) Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 50(Issue 5):1412–1418
21. Weinblatt M, Goldman A (2007) Selective costimulation modulation using abatacept in patients with rheumatoid arthritis while receiving etanercept. *Rheum Dis* 66:228–234
22. De Keyser F (2011) Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev* 7:77–87
23. Wahn V, Seger R (2011) PID-Informationen mit 12 Warnzeichen für Immundefekte. <http://www.immundefekt.de>
24. Speth F (2012) Common variable immunodeficiency (CVID) and therapierefraktäre Polyarthrit. *Arth Rheuma* 5:330–333
25. 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
26. 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
27. Brassard P, Suissa S (2006) Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 43:717–722
28. Diel R, Krüger K (2009) Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 68:411–416
29. Schatz M, Patterson R, Falk J (1976) The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 84:262–265
30. Tamborenea MN, Tate G, Schijedman A (2010) Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 30:613–616
31. Komiya K, Nakajima Y (2010) Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 INF-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 49(17):1849–1855
32. Papay P, Reinisch W (2011) Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17(1):84–90
33. Keystone EC (2011) Challenge in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 38:1234–1243
34. Inanc N, Direskeneli H (2009) Tuberculin skintest in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 36:2675–2681
35. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D (2006) Hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65:983–989
36. Dawson T (1992) Pneumocystis carinii pneumonia following cyclosporine A and methotrexate treated rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19(6):997



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.

## Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe



Das steigende Alter der Erwerbsbevölkerung stellt die Arbeitsmarktakteure vor die unterschiedlichsten Herausforderungen. Eine zentrale Rolle spielt dabei auch die Gesundheitsförderung im betrieblichen und privaten Umfeld.

Die Ausgabe 03/2013 der Zeitschrift *Bundesgesundheitsblatt* stellt in seinem Schwerpunkt „Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe“ eine umfassende Bestandsaufnahme dar. Unter anderem werden die folgenden Themen behandelt:

- Perspektiven von Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe in Deutschland
- Selbstberichteter allgemeiner Gesundheitszustand nach Beruf und Alter in der Erwerbsbevölkerung
- Alter, Berufsgruppen und psychisches Wohlbefinden
- Arbeitsunfähigkeit durch häufige Muskel-Skelett- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Chronisch Kranke im Erwerbsleben
- Risiken für eine Erwerbsminderung bei unterschiedlichen Berufsgruppen
- Demografie und Fachkräftemangel

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 15,- zzgl. Versandkosten bei:

Springer Customer Service Center GmbH  
Kundenservice Zeitschriften  
Haberstr. 7  
69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221-345-4303  
Fax: +49 6221-345-4229  
[leserservice@springer.com](mailto:leserservice@springer.com)

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.

Weitere Infos unter [springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed)