



Dr. Marc Schmalzing

Das Thema Prävention rückt erst seit wenigen Jahren zunehmend in das Blickfeld der Rheumatologen, da rheumatisch-entzündliche Systemerkrankungen früher als schicksalhaft und in ihrer Entstehung als komplett unbeeinflussbar galten. Darüber hinaus war das therapeutische Arsenal bis vor gut zehn Jahren noch so begrenzt, dass ehrgeizige Therapieziele wie Remission oder die Senkung von Mortalität kaum zu realisieren waren. Mit dem Einzug zielgerichteter Therapien durch die Entwicklung der Biologika hat sich die Behandlung rheumatischer Erkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis (RA), wesentlich verbessert. Eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität ist heutzutage für die Mehrzahl der Patienten möglich. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Kenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankungen kristallisieren sich epidemiologische Zusammenhänge zu Risikofaktoren heraus.

Andererseits verstehen wir besser, welche Faktoren Krankheitsverlauf, Komorbiditäten und Mortalität bedingen und wie wir auf diese Faktoren Einfluss nehmen können.

Prävention in der Rheumatologie

Was ist gesichert – was ist Mythos?

Primärprävention

Die Entstehung rheumatisch-entzündlicher Erkrankungen ist sehr komplex und weiterhin nicht hinreichend verstanden. Genetische Faktoren spielen durchaus eine gewisse Rolle. So ist die Assoziation verschiedener Erkrankungen mit bestimmten Humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) gut bekannt – zum Beispiel HLA B27 mit Spondyloarthritis und HLA DRB4 mit RA. In Zwillingsstudien bei Patienten mit RA beträgt die Konkordanz

- » bei eineiigen Zwillingen zwölf bis 15 Prozent [1, 2]
- » bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses 14 bis 57 Prozent [3, 4] und
- » 30 Prozent bei Psoriasisarthritis [5].

Als weitere Faktoren, die die Krankheitsentstehung beeinflussen, kommen epigenetische

Veränderungen, die Wechselwirkung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem, Belastungen in utero und Umweltfaktoren hinzu. Bei der RA geht man davon aus, dass 80 bis 90 Prozent der Erkrankungswahrscheinlichkeit und -schwere nicht im Genom kodiert sind.

Zumindest bei den Formen der RA, bei denen Anti-citrullinierte-Peptid/Protein-Antikörper (ACPA) hochtitrig nachgewiesen werden, mehrten sich in den vergangenen Jahren Hinweise, dass beeinflussbare Faktoren wie der Tabak-abusus und die Parodontitis pathogenetisch relevant sind.

Im Lungengewebe von Rauchern wurde eine vermehrte Citrullinierung von Proteinen gefunden, die anscheinend von der Überexpression der Peptidylarginin-Deiminase in Pulmozyten und Alveolarmakrophagen herrührt, und mit der Entstehung von ACPA in Zusammenhang gesehen wird [6].

Bemerkenswerterweise exprimiert ein für die Parodontitis zentraler Keim der Mundflora, nämlich *Porphyromonas gingivalis*, selbst auch dieses Enzym zur Citrullinierung von Säugetierproteinen. An beiden Lokalisationen kommt das Immunsystem durch persistierende Entzündung mit Neopitopen in Kontakt, die durch die Citrullinierung entstanden sind. Eine gängige Hypothese besagt, dass es im Laufe von mehreren Jahren zu einer klinisch apparenten Kreuzreaktivität mit citrullinierten Proteinen der Synovia kommt, die zur floriden Synovialitis führt.

In der ersten prospektiven Studie, die den Einfluss von Rauchen auf die Entstehung einer RA untersucht hat, wurden 55 Rheumafaktor- oder ACPA-positive Patienten mit Arthralgien im Verlauf beobachtet. Rauchen erhöhte in dieser Studie das Risiko an einer RA zu erkranken signifikant um den Faktor 9,6 [7].

Eine schwedische Studie geht davon aus, dass Tabakabusus in Schweden für 22 Prozent aller Fälle von RA, für 33 Prozent der ACPA-positiven RA-Fälle und sogar für 55 Prozent der RA-Fälle bei Homozygotie des HLA-DRB1 SE Allels verantwortlich ist. Dabei ist die Allelfrequenz von HLA-DRB1 SE in Schweden nicht besonders häufig und Tabakabusus im Vergleich zu anderen Ländern weniger verbreitet. Folglich könnte der Einfluss des Tabakabusus auf die Prävalenz der RA in anderen Ländern weitaus größer sein [8].

Mehrere Studien belegen den Zusammenhang zwischen Adipositas – einem weiteren prinzipiell beeinflussbaren Risikofaktor – und der Psoriasisarthritis. Bei der RA dagegen ist die Assoziation mit Adipositas weniger klar.

Zur Frage, inwieweit Alkohol die Entstehung von rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen beeinflusst, ergibt die Studienlage ein auf den ersten Blick überraschendes Bild. Alkohol scheint hierbei selbst bei übermäßigem Konsum protektiv zu wirken. Zum Beispiel fand eine prospektive Studie bei 34.141 Frauen aus einer schwedischen Mammografie-Kohorte heraus, dass Alkoholkonsum die Wahrscheinlichkeit, eine RA zu entwickeln, signifikant um 37 Prozent senkt. Dabei wurde der Konsum von mehr als vier Gläsern Alkohol (1 Glas = 15 g Ethanol) pro Woche mit einem Konsum von weniger als einem Glas pro Woche verglichen ($P = 0,04$) [9].

Zusammenfassend können hinsichtlich der Primärprävention von rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen somit lediglich recht allgemeine Empfehlungen zur „gesunden Lebensweise“ ausgesprochen werden. Für

die individuelle Prognose erscheint die Risikoerhöhung von zahlenmäßig und prognostisch relevanteren Erkrankungen, wie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und der koronaren Herzerkrankung durch den Tabakabusus zwar bedeutsamer, volkswirtschaftlich betrachtet wäre das Potenzial, eine Erkrankung mit direkten und indirekten Krankheitskosten wie bei der RA zurückzudrängen, durchaus relevant.

Der wahrscheinlich günstige epidemiologische Zusammenhang zwischen Alkohol und Pathogenese lässt sich offensichtlich kaum für eine Beratung zur Primärprävention verwenden, da sich der übermäßige Alkoholkonsum insgesamt bekanntermaßen negativ auf die Gesamtprognoe auswirkt.

Sekundärprävention

Da rheumatisch-entzündliche Erkrankungen in den meisten Fällen einen langjährigen chronischen Verlauf haben, kann in der Rheumatolo-

gie keine Sekundärprävention im engeren Sinn betrieben werden, die zum Ziel hätte, das Wiederauftreten der Grunderkrankung zu verhindern. Daher soll der Begriff Sekundärprävention für diese Arbeit umfassender definiert werden.

Zum einen sind darunter Maßnahmen zu verstehen, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und krankheitsspezifische Komplikationen sowie Dauerschäden verhindern können.

Zum anderen sollen Komorbiditäten – insbesondere Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse – eingedämmt werden, deren spezifische Bedeutung für Morbidität und Mortalität des Patienten mit rheumatischen Erkrankungen belegt ist.

Beeinflussung des Krankheitsverlaufs

a) Frühzeitiger Therapiebeginn

Das Konzept der frühzeitigen Diagnose und der konsequenten zeitnahen Einleitung einer immunmodulierenden Basistherapie hat sich

Anzeige



Unser Expertenwissen
für Ihre Privatabrechnung.

2015

VOLLE LEISTUNG:
100 % privatärztliches Honorar

- werthaltige Interpretation der GOÄ: **gewinnbringend**
- kompetente Rechnungsstellung: **klar und ohne Umwege**
- individuelles GOÄ-Praxiscoaching: **auf Ihre Praxis zugeschnitten**
- optimale Forderungssicherung: **sichere Liquidität**

www.pvsbayern.de

Arnulfstr. 31
80636 München

Tel.: 089 20 00 325-0
info-bayern@ihre-pvs.de

PVS bayern
EIN UNTERNEHMEN
DER PVS HOLDING

in den vergangenen Jahren als ein wesentlicher Ansatzpunkt für eine erfolgreiche Therapie insbesondere bei der RA herauskristallisiert.

In mehreren Studien wurde ein klarer Zusammenhang zwischen Therapieverzögerung und ungünstigem Verlauf der progredienten knöchernen Destruktionen gezeigt. Bemerkenswert ist dabei, dass der Unterschied im chronischen Gelenkschaden, der entsteht, wenn eine antirheumatische Basistherapie erst mehrere Monate nach Symptombeginn eingeleitet wird, auch durch eine optimale Therapie im weiteren Verlauf nicht mehr aufgeholt werden kann. Diese Ergebnisse haben den plakativen Ausdruck eines „window of opportunity“ geprägt. In drei hochqualitativen Studien hatten Patienten, deren Therapie nur um drei Monate verzögert wurde, im langjährigen Verlauf signifikant mehr ossäre Destruktionen [10, 11, 12].

Eine frühzeitige optimale Krankheitskontrolle reduziert auch das Auftreten von vaskulitischen Spätkomplikationen bei Patienten mit RA. Hierbei sind prognostisch hochrelevante Manifestationen wie Hautnekrosen und perforierende Hornhautulcera zu nennen.

Das Prinzip des „window of opportunity“ existiert höchstwahrscheinlich auch für andere Entitäten wie Systemische Sklerose, Systemischer Lupus erythematodes, Spondyloarthritis und ANCA-assoziierte Vaskulitiden. Es ist allerdings dort nicht so konsequent untersucht worden. Dass sich eine schnelle Krankheitskontrolle bei organ- oder lebensbedrohlichen Formen von Vaskulitiden oder Kollagenosen prognoseentscheidend auswirkt, ist aber unbestritten.

b) Reduktion der Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken bei rheumatischen Erkrankungen in der Regel schnell und gut. Deswegen verändern Patienten häufig selbstständig deren Dosierung und erhöhen sie großzügig im Krankheitsschub. Jedoch wird zunehmend deutlich, dass sich bei chronischem Krankheitsverlauf die Kumulativdosis von Glukokortikoiden insgesamt eher ungünstig auswirkt. Eine langfristige Glukokortikoid-Therapie selbst unterhalb der sogenannten Cushing-Schwelle erhöht zusätzlich zur rheumatischen Erkrankung unabhängig das Risiko für prognostisch relevante Komplikationen – insbesondere die Infektionsanfälligkeit, eine Osteoporose und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Deshalb liegt der therapeutische Schwerpunkt auf dem Einsatz von Basistherapien und der Minimierung der Glukokortikoid-Kumulativdosis.

c) Allgemeine Empfehlungen

Auch in Zusammenhang mit der Sekundärprävention ist es sinnvoll, den Patienten eine regelmäßige zahnärztliche Mitbetreuung und den rauchenden Patienten – vor allem wenn sie ACPA positiv sind – eine Tabakkarenz zu empfehlen. Sowohl Raucher als auch Patienten mit Parodontitis weisen eine signifikant höhere Krankheitsaktivität auf und für Raucher konnte gezeigt werden, dass Patienten mit fortgesetztem Tabakabusus schlechter auf hocheffektive Medikamente wie die TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen [13].

Prävention von Komorbiditäten

Bei Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen treten bestimmte Komorbiditäten mit häufiger auf. Ätiologisch spielen dabei die Erkrankung selbst und die krankheitsmodulierende Dauermedikation eine entscheidende Rolle.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In einer Metaanalyse mehrerer Beobachtungsstudien kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei RA um den Faktor 1,5 erhöht ist [14].

In einer anderen aktuellen Studie, die 44.418 Patienten mit RA auswertete, konnte bestätigt werden, dass Patienten mit erhöhten CRP-Werten (> 10 mg/l verglichen mit < 1 mg/l) ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte aufweisen. In der gleichen Studie wurden die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie niedriges HDL-Cholesterin und hohes LDL-Cholesterin auch in dieser Population als unabhängige Risikofaktoren bestätigt [15].

Auch für andere rheumatisch-entzündliche Systemerkrankungen, allen voran für den systemischen Lupus erythematodes, ist ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt.

In den Empfehlungen der europäischen rheumatologischen Fachgesellschaft (EULAR) von 2010 zum Umgang mit kardiovaskulärem Risiko bei Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen wird diesem Umstand Rechnung getragen. Für die Praxis besonders relevante Empfehlungen lauten:

» Die RA wird als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen. Dies trifft vermutlich auch auf die Psoriasisarthritis und die ankylosierende Spondylitis zu, auch wenn die Datenlage hierfür weniger aussagekräftig ist. Das erhöhte Risiko scheint sowohl auf einer erhöhten Prävalenz traditioneller Risikofak-

toren als auch direkt auf der entzündlichen Krankheitsaktivität zu beruhen.

- » Eine konsequente Kontrolle der Entzündungsaktivität ist hochrangiges Ziel.
 - » Eine jährliche Einschätzung des kardiovaskulären Risikos nach nationalen Empfehlungen sollte für alle Patienten mit RA durchgeführt und auch für Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Psoriasisarthritis erwogen werden. Die Risikoevaluierung sollte nach einem Therapiewechsel wiederholt werden.
 - » Beim Einsatz von validierten kardiovaskulären Risikoscores (zum Beispiel SCORE-Deutschland) sollte der jeweilige Risikoscore-Wert bei Patienten mit RA mit dem Faktor 1,5 multipliziert werden, sofern zwei der drei zusätzlichen Risikofaktoren – Krankheitsdauer länger als zehn Jahre, Positivität für Rheumafaktor oder ACPA oder schwere extraartikuläre Manifestationen – zutreffen.
 - » Bei der Risikoevaluierung mithilfe des SCORE-Modells soll der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin verwendet werden.
 - » Die Therapie mit lipidsenkenden und/oder blutdrucksenkenden Medikamenten und andere Interventionen sollen nach nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. Statine, ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-Rezeptorblocker sind die bevorzugten Substanzen.
 - » Die Rolle, die COX2-selektive Inhibitoren oder die meisten nichtsteroidalen Antirheumatika bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen, ist nicht endgültig geklärt. Sie sollten daher mit Vorsicht verordnet werden, besonders bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder bei Vorliegen von Risikofaktoren.
 - » Glukokortikoide sollen in der niedrigsten möglichen Dosis eingesetzt werden.
 - » Eine Beratung des Patienten zur Beendigung des Rauchens ist erforderlich.
- Erfreulicherweise existieren mittlerweile Belege, dass gerade durch die moderne rheumatologische Therapie mit Biologika das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann. Hochwahrscheinlich ist dabei die Reduktion der systemisch wirksamen Entzündungsmediatoren der Schlüsselpunkt. In einer Studie wurde eine Risikoreduktion unter TNF-alpha-Inhibitoren um den Faktor 0,39 (im Vergleich zu Methotrexat 0,94) berechnet [16].

Erste Studien weisen sogar darauf hin, dass optimierte Entzündungskontrolle durch Biologika zu einer Senkung der Mortalität führt [17].

Malignomrisiko

Mehrere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis erhöhen per se das Malignomrisiko. So treten Lymphome bei RA und Sjögren-Syndrom deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Britische Registerdaten dokumentieren ein signifikant erhöhtes standardisiertes Inzidenzverhältnis (standardized incidence ratio – SIR) im Vergleich zur Normalbevölkerung für Malignome insgesamt (SIR 1,28), für Bronchialkarzinome (SIR 2,39) und vor allem für Hodgkin-Lymphome (SIR 12,82) sowie Non-Hodgkin-Lymphome (SIR 3,12) [18].

Bedenken, dass Immunsuppressiva oder Biologika das Malignomrisiko erhöhen, bestehen schon sehr lange und wurden von in-vitro-Untersuchungen und Fallberichten genährt, die trotz suggestiver Ergebnisse schwierig zu interpretieren sind. Erfreulicherweise kann man sich mittlerweile für fast alle in der Rheumatologie gängigen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Medikamente auf eine Fülle von Registerdaten und Langzeit-Sicherheitsdaten berufen, die ausreichend lange Zeiträume auswerten, um diesbezüglich aussagekräftig zu sein. Einen Überblick gibt zum Beispiel ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel [19].

Zusammenfassend ergibt sich für TNF-alpha-Inhibitoren in Metaanalysen eine minimale Erhöhung des Risikos für Melanome. Sämtliche anderen untersuchten Tumorentitäten inklusive Lymphome scheinen unter TNF-alpha-Inhibitoren nicht häufiger aufzutreten oder zu rezidivieren. Auch für alle anderen immunsuppressiven Medikamente erscheint dieses Risiko überhaupt nicht oder allenfalls minimal erhöht zu sein. Die meisten nationalen Leitlinien mahnen trotzdem in den ersten fünf Jahren nach Malignomtherapie zum äußerst zurückhaltenden Einsatz von Biologika.

Cyclophosphamid stellt das einzige Medikament dar, für das eine deutliche Erhöhung des Malignomrisikos, allerdings nur für eine hohe Kumulativdosis, gezeigt werden konnte. In einer koreanischen Arbeit betrug die Kumulativdosis, ab der bei Patientinnen mit systemischen Lupus erythematodes ein erhöhtes Malignomrisiko eruiert werden konnte, sechs Gramm Cyclophosphamid [20].

Allerdings geben die meisten Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung unter anderem bei anderen Entitäten und mit vor allem kaukasischen

Patientenpopulationen eher höhere Cyclophosphamid-Kumulativdosen an, die sich bezüglich des Malignomrisikos ungünstig auswirken. So werden meist Grenzwerte von über 20 Gramm Cyclophosphamid oder sogar über 30 Gramm genannt [21].

Diese Beobachtungen sollten dazu Anlass geben, nationale Leitlinien zum Malignom-Screening bei Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie besonders konsequent umzusetzen. Inwiefern diese Leitlinien teilweise aktuell kontrovers diskutiert werden, kann nicht Thema dieses Artikels sein und würde zu weit führen. Allerdings würden die Autoren dafür plädieren, sich in Bezug auf das Hautmalignomscreening nicht der ablehnenden Haltung zum Beispiel der amerikanischen Fachgesellschaften anzuschließen – die sich auf die noch nicht eindeutige Datenlage beziehen – sondern zumindest Patienten unter Immunsuppression das von den Krankenkassen finanzierte Screening alle zwei Jahre zu empfehlen.

Infektionsrisiko

Das Risiko für schwere Infektionen ist bei Patienten mit rheumatisch-entzündlichen

Systemerkrankungen wahrscheinlich durch die zugrunde liegende Immundysregulation erhöht. Das Risiko wird zusätzlich durch die immunsuppressive Medikation – insbesondere durch die Glukokortikosteroide – gesteigert. Für alle Biologika konnte eine signifikante Erhöhung des Infektionsrisikos nachgewiesen werden. Hilfreich zur Abschätzung des individuellen Risikos kann in der Praxis der RABBIT-Risikoscore-Rechner (Abbildung 1) sein (www.biologikaregister.de/home/risikoscore-fuer-infektionen/). Dieser Score wurde durch Auswertung der Daten des deutschen RABBIT-Registers erstellt und berücksichtigt neben der Medikation auch wichtige Komorbiditäten. Beim Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren, wie Tocilizumab, Abatacept und Rituximab, wird von einem um das 1,5- bis 2,1-fache gesteigerten Infektionsrisiko ausgegangen [22].

Insbesondere chronische oder latente Infektionen spielen beim Einsatz langfristig eingesetzter Immunsuppressiva eine wichtige Rolle. Deshalb wird den spezifischen Screeninguntersuchungen vor Beginn einer Biologika-Therapie bzw. vor jeglicher immunsuppressiver Therapie

Risikoscore berechnen

60 Jahre oder älter?	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0-100)	<input type="text" value="Unbekannt"/>	
Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
COPD oder andere chronische Lungenerkrankung:	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
Chronische Nierenerkrankung:	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:	<input checked="" type="radio"/> < 5	<input type="radio"/> >= 5
Behandlung:		
Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):	<input checked="" type="radio"/> < 7,5mg	<input type="radio"/> 7,5 - 15mg
	<input type="radio"/> > 15mg	
	<input type="radio"/> TNF-Blocker	<input type="radio"/> Abatacept
	<input type="radio"/> Rituximab	<input type="radio"/> Tocilizumab
	<input checked="" type="radio"/> nur synthetische DMARDs	
<input type="button" value="Berechnen"/>		

Abbildung 1: Hilfreich zur Abschätzung des individuellen Risikos – RABBIT-Risikoscore-Rechner.



Empfohlene Primärprävention bei rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen: Tabakkarenz, Reduktion von Übergewicht und zahnärztliche Prophylaxe.

in den Empfehlungen der Fachgesellschaften eine große Bedeutung beigemessen.

Die Empfehlungen vor Biologikatherapie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Dem Screening auf Virushepatitiden und Tuberkulose kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Zum Screening für Virushepatitiden lässt sich Folgendes feststellen:

- » Die serologischen und molekulargenetischen Tests sind für den Infektionsstatus

des betreffenden Patienten aussagekräftig, sofern die diagnostische Lücke der Serologie beachtet wird.

- » Nur für einzelne Biologika existieren klare Empfehlungen zum Screening auf Virushepatitis.
- » Das Screening auf Hepatitis B erscheint vor Einleitung jeglicher immunsuppressiven Therapie und somit auch jeglicher Biologika-Therapie sinnvoll und ist vor TNF-alpha-Inhibitoren und gerade vor Rituximab

unerlässlich. Es ist zu beachten, dass jede Hepatitis B auch nach Serokonversion mit Auftreten von anti-Hbs-Antikörpern ein Reaktivierungsrisiko aufweist, das durchaus unterschiedlich je nach eingesetztem Immunsuppressivum ausfällt. Zudem bestehen konkrete Empfehlungen zur präemptiven Therapie der zuständigen deutschen Fachgesellschaften.

- » Der Einfluss von Biologika auf Hepatitis-C-Virusinfektionen ist nicht eindeutig. Im Zweifel und gerade bei Patienten mit RA vor TNF-alpha-Inhibitor-Therapie ist ein Hepatitis-C-Virus-Screening anzuraten und wegen differenzialdiagnostischer Überlegungen oft auch sinnvoll. Eine anerkannte präemptive Therapie in Kombination mit Biologikatherapie existiert nicht.

Präparat	Infektionsscreening vor Therapie	
	Erkrankungsausschluss	Apparative Untersuchungen
TNF-alpha-Inhibitor	Hepatitis B Hepatitis C Tuberkulose	Röntgen-Thorax
Abatacept	Hepatitis B Tuberkulose	Röntgen-Thorax
Anakinra	Hepatitis B *	Keine
Belimumab	Hepatitis B *	Keine
Rituximab	Hepatitis B Hepatitis C Immunglobuline G/A/M	Keine
Tocilizumab	Hepatitis B Hepatitis C Tuberkulose	Röntgen-Thorax

Tabelle 1: Diagnostik zum Infektionsausschluss.

- IGRA = Interferon-gamma release assay
- Hepatitis B: HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc
- Hepatitis C: Anti-HCV
- Tuberkulose: IGRA, im Zweifel Tuberkulin-Hauttest

* gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Für das Tuberkulose-Screening gilt:

- » Konsequentes Screening für Tuberkulose und präemptive Therapie verhindern die Reaktivierung von Tuberkulose effektiv.
- » Das Screening ist vor Einleitung einer TNF-alpha-inhibitorischen Therapie obligatorisch, ist aber auch vor Tocilizumab und Abatacept notwendig. Wahrscheinlich kann auf ein Tuberkulose-Screening vor Rituximab verzichtet werden.
- » Zum Screening sollten Risikofaktoren und Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-Impfstatus erfasst und eine Lungenbildgebung sowie ein Interferon-gamma-release-assay (IGRA) durchgeführt werden.

- » Die Kombination des Tuberkulin-Hauttests mit einem IGRA erhöht wahrscheinlich die Sensitivität des Screenings und wäre für Patienten mit höherem Tuberkulose-Risiko oder suspekten bzw. unschlüssigen Befunden in der Bildgebung zu erwägen.
- » Falls die genannten Screening-Untersuchungen Hinweise für eine latente Tuberkulose ergeben, wird von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie eine medikamentöse Prophylaxe mit Isoniazid oder bei Unverträglichkeit mit Rifampicin empfohlen.

Darüber hinaus spielen Impfungen zur Prävention von Infektionen eine herausragende Rolle. Dabei sei auf die Impfeempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für Immunsupprimierte von 2005 und den hervorragenden Übersichtsartikel von Goldacker et al. in der *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013 verwiesen [23].

Kurz gesagt sollten bei immunsupprimierten erwachsenen Patienten zusätzlich zu den sowieso von der STIKO empfohlenen Auffrischungen saisonale Grippeimpfungen und Pneumokokkenimpfungen durchgeführt werden. In besonderen Fällen – wie zum Beispiel bei Asplenie – kommen Impfungen gegen Meningokokken und *Hämophilus influenzae* dazu. Inwieweit neue Impfstoffe wie der Impfstoff gegen Meningokokken Typ B oder der 13-valente konjugierte Impfstoff gegen Pneumokokken für Erwachsene, der bereits fest in die US-amerikanischen Impfeempfehlungen des Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) integriert wurde, von der STIKO berücksichtigt werden, bleibt abzuwarten.

Besonders gilt es hervorzuheben, dass sich für die Vermutung, dass Impfungen schwere Schübe der rheumatisch-entzündlichen Grunderkrankung auslösen, keine belastbaren Hinweise

in Studien finden. Die rheumatische Erkrankung darf somit nie Argument gegen eine Impfung sein, sondern vielmehr dafür. Allerdings sollten Lebendimpfstoffe unter immunsuppressiver Therapie gemieden werden.

Auch Medikamente kommen zur Vermeidung oder zur frühzeitigen Therapie von Infektionen zum Einsatz:

- » Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Prophylaxe der *Pneumocystis-jirovecii*-Infektion bei hochdosierter Prednisolontherapie (> 20 mg Prednisolonäquivalent pro Tag), bei T-zellulärem Immundefekt (insbesondere bei CD4+T-Zellzahl < 200/μl) oder Cyclophosphamidtherapie.
- » Entecavir oder andere antivirale Medikamente zur Verhinderung einer Reaktivierung von Hepatitis B und
- » Isoniazid oder Rifampicin zur Verhinderung einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose.
- » Bei besonders schweren Immundefekten wie dem variablen Immundefekt (CVID) erhalten Patienten zum Teil elektiv regelmäßig eine breite antibiotische Therapie.
- » Bei Asplenie werden die Patienten mit einer Notfallantibiose ausgestattet, die sie umgehend bei Fieber, Schüttelfrost oder anderen Infektzeichen einnehmen sollen.

Fazit

- » Die Möglichkeiten der Primärprävention sind bei rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen eingeschränkt. Da Rauchen, Adipositas und Parodontitis eine Rolle in der Pathogenese mancher Erkrankungen spielen, sind Tabakkarenz, Reduktion von Übergewicht und zahnärztliche Prophylaxe empfehlenswert.
- » Bei rheumatoider Arthritis ist die frühzeitige und konsequente Kontrolle der Entzündungsaktivität mit Einleitung einer Basistherapie für die Prognose in Bezug auf ossäre Destruktionen, Funktionserhalt und wahrscheinlich auch Mortalität entscheidend. Dies trifft wahrscheinlich in ähnlicher Weise auch auf andere Entitäten zu.
- » Rauchen und Parodontitis wirken sich ungünstig auf die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis aus.
- » Die Kontrolle von Komorbiditäten ist möglich. Dabei ist ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu beachten (bei rheumatoider Arthritis 1,5-fach). Das individuelle kardiovaskuläre Risiko sollte regelmäßig bestimmt werden und eine Primär- bzw. Sekundärprophylaxe nach kardiologischen Leitlinien erfolgen.
- » Bei den meisten rheumatisch-entzündlichen Systemerkrankungen ist das Malignomrisiko erhöht. Nationale Empfehlungen zum Tumorscreening für die Normalbevölkerung sollten bei diesen Patienten umso konsequenter umgesetzt werden.
- » Besonders relevant ist die Einschätzung und Prophylaxe des Infektionsrisikos. Das Infektionsrisiko ist durch die Erkrankungen selbst und durch immunsuppressive Medikation gesteigert. Zur Verhinderung von Infektionen empfehlen sich folgende Maßnahmen:
 - konsequente Diagnostik und Therapie bei Infektionsverdacht
 - Screening auf Hepatitis B vor jeglicher immunsuppressiver Therapie
 - Screening auf Hepatitis C und/oder Tuberkulose vor Therapie mit bestimmten Biologika
 - Impfungen gemäß STIKO-Empfehlungen für Immunsupprimierte
 - Prophylaktische Medikamente wie Entecavir zur Hepatitis-B-Prophylaxe, Isoniazid zur Tuberkulose-Prophylaxe oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie-(PjP)-Prophylaxe in bestimmten Situationen

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Autoren

Dr. Marc Schmalzing, apl. Professor Dr. Hans-Peter Tony, Schwerpunkt Rheumatologie/Immunologie, Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg