

Risiken der zielgerichteten Therapien

Infektionen, die dunkle Seite der Biologika

Die hohe Wirksamkeit und in vieler Hinsicht ausgezeichnete Verträglichkeit der in der Rheumatologie eingesetzten Biologika wird mit einem erhöhten Infektionsrisiko erkauft. Dieses ist jedoch in aller Regel beherrschbar – wenn die Risiken beachtet und entsprechende Vorsichtsmassnahmen getroffen werden.

«Wir wissen, dass die zielgerichteten Therapien oder sogenannten Biologika wirksam sind und die Lebensqualität verbessern. Allerdings führen sie zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos. Auch schwere Infektionen treten unter Biologikatherapie häufiger auf», sagte Prof. Olivier Lortholary aus Paris: «Besondere Sorge bereiten uns schwere bakterielle Infektionen sowie Mykobakterien. Und als Tropenmediziner möchte ich auch auf das Risiko von Reiseinfektionen mit in Europa nicht verbreiteten Pathogenen hinweisen, die für Patienten unter Biologikatherapie besonders gefährlich sind.» Vor wenigen Jahren wurde versucht, in einer grossen Metaanalyse von mehr als 70 Studien mit mehr als 30 000 Patienten die mit spezifischen Therapien assoziierten Risiken zu quantifizieren. Die Analyse zeigt für die Anti-TNF-Therapien eine Erhöhung des gesamten Infektionsrisikos um den Faktor 1,78 und insbesondere eine Erhöhung des Risikos von mykobakteriellen Infektionen um den Faktor 3,73. Pilzinfektionen und Herpes zoster traten in dieser Analyse unter Biologika nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo. Auch war die Mortalität infolge von Infektionen unter Biologikatherapie nicht erhöht (1). Aktuelle britische Registerdaten zeigen allerdings für schwere Infektionen bei Patienten unter Biologikatherapie eine Inzidenz von 5,2 auf 100 Patientenjahre. Die Mortalität dieser Ereignisse liegt bei rund 10 Prozent (2).

Generell erhöhtes Infektionsrisiko bei RA-Patienten

Lortholary unterstreicht, dass genaue Angaben zum Infektionsrisiko unter Biologikatherapie schwierig zu generieren sind, zumal klinische Studien meist nicht die Power haben, Ereignisse wie seltene Infektionen zu erkennen und in Kohorten vielfältige Störfaktoren ins Spiel kommen. So zum Beispiel häufige Komorbiditäten, Begleittherapien – vor allem mit Steroiden –, die ebenfalls die Wahrscheinlichkeit von Infektionen erhöhen, sowie ein generell bei rheumatoider Ar-

thritis und anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen erhöhtes Infektionsrisiko. Eine ältere prospektive Kohortenstudie fand bei RA-Patienten, die keine DMARDs erhielten, ein hohes Risiko von Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten. Steroidgebrauch, Rauchen und positiver Rheumafaktor waren mit höherem Infektionsrisiko assoziiert (3). Dass die kontrollierten Studien nur einen Ausschnitt der tatsächlichen Verhältnisse zeigen, erläuterte Lortholary am Beispiel von Tuberkuloseerkrankungen unter Therapie mit Infliximab. Während in den Zulassungsstudien keine Tbc auftrat (4), wurde wenige Jahre später eine Serie von 70 Tuberkulosefällen im Zusammenhang mit Infliximab publiziert. Diese Arbeit lieferte auch den wichtigen Hinweis, dass die grosse Mehrzahl der Betroffenen spätestens nach der dritten Infusion erkrankte und das Risiko mit längerer Behandlungsdauer gegen null ging (5). Unter anderem aus diesem Grund wird, so Lortholary, die europäische Infektiologengesellschaft ESCMID in nächster Zeit Leitlinien zum Umgang mit Biologika aus infektiologischer Sicht publizieren*.

Der Wirkmechanismus bestimmt das Infektionsrisiko

Die bekannten Wirkmechanismen der Biologika lassen Schlüsse auf die potenziellen Infektionsrisiken zu. Lortholary: «Wir haben Medikamente, die die T-Zell-Aktivierung beeinflussen, wie zum Beispiel Abatacept und die neuen Januskinase-Inhibitoren. Wir haben Medikamente, die die B-Zell-Aktivierung beeinflussen, wie zum Beispiel Rituximab. Das Infektionsrisiko hängt jeweils vom Wirkmechanismus ab. Auch theoretische Überlegungen anhand von Tiermodellen und Beobachtungen zu genetischen Immundefekten lassen Vermutungen zu den unterschiedlichen Klassen von Biologika zu. So zeigen beispielsweise TNF-alpha-knockout-Mäuse eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Cryptococcusinfektionen. Lortholary weist auch auf die Erfahrungen mit Patienten mit Immundefekten im IL-17-Signalweg hin: Diese leiden häufig unter chronischen kutanen Candidainfektionen. So sei es wenig überraschend, dass die neuen gegen IL-17A oder seinen Rezeptor gerichteten Antikörper als Nebenwirkung Candidainfektionen begünstigen können (6). Anti-TNF-Therapien sind in Zusammenhang mit Tuberkulose besonders problematisch, da TNF-alpha für die Bildung stabiler Granulome benötigt wird. Unter TNF-Inhibition kommt es zur



* Die Empfehlungen der ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGIH) wurden nach Ende des EULAR-Kongresses im European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (official publication of the European Society of Clinical Microbiology) in mehreren Teilen veröffentlicht.

Link zum Review:
www.rosenfluh.ch/qr/eular-18-infektionen

Auflösung der Granulome und Dissemination des Bakteriums (7). Etanercept ist in dieser Hinsicht sicherer als die monoklonalen Antikörper, da es nicht alle Bindungsstellen an TNF-alpha blockiert.

Darüber hinaus spielen jedoch auch Faktoren wie die Epidemiologie des Pathogens eine wichtige Rolle. Letzteres zeigt das Beispiel der Tuberkulose sehr gut. Angesichts der mittlerweile weltweiten Verfügbarkeit der Biologika und der regional sehr unterschiedlichen Prävalenz der Erkrankung wird diese in einigen Regionen zu einem erheblichen Problem für die Rheumatherapie. So wurde in einer indischen Kohorte bei 8,8 Prozent der Patienten durch Einsatz von Infliximab eine Tuberkulose aktiviert (8). Daher wird – zuletzt in einem aktuellen Konsensusdokument der ESGICH (9) – vor Beginn jeder Biologikatherapie ein Screening auf Tbc gefordert. Latente Tbc muss vor Beginn der Biologikatherapie behandelt werden. Kommt es unter Biologikatherapie zum Auftreten einer Tbc, so ist das Biologikum abzusetzen und die Tbc zu therapieren.

Lortholary: «Diese Risiken sollten bedacht werden, wenn Rheumapatienten verreisen. Das gilt auch für ausserhalb Europas verbreitete Pilzinfektionen.» Dies betreffe nicht zuletzt den unter anderem in den USA anzutreffenden Pilz *Histoplasma capsulatum*, den häufigsten Erreger opportunistischer Infektionen bei Patienten unter Anti-TNF-Therapie. Eine Fallserie beschreibt einen kleinen Ausbruch in den USA mit zehn betroffenen Patienten, neun davon unter Therapie mit Infliximab. Es kam dabei zu einem Todesfall (10). Lortholary wies auch auf weitere infektiologische Gefahren hin, die immunsupprimierten Patienten in den Tropen drohen. So führt in Brasilien Dengue-Fieber bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verstärkt zu Hospitalisierungen und Todesfällen (11). Eine Gruppe aus den USA berichtete kürzlich in einer Fallserie von mehreren überraschenden Fehldiagnosen. Die im Süden des Landes nach wie vor endemische Lepra wurde aufgrund einer initialen Präsentation mit Gelenkschmerzen bei elf Patienten als (seronegative) rheumatoide Arthritis fehlinterpretiert (12). Unter Anti-TNF-Therapie ist das Risiko von Infektionen mit sämtlichen humanpathogenen Mykobakterien erhöht, wie eine Analyse der Kaiser Permanente Database zeigt. Betroffen sind besonders ältere Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) (13).

Zuerst Impfstatus, dann Therapie

Vor Beginn jeder Basistherapie sollten der Impfstatus überprüft und fehlende Impfungen nachgeholt oder aufgefrischt werden. Lebendimpfstoffe sind unter allen immunsupprimierenden Therapien gefährlich und daher kontraindiziert. Entsprechende Impfungen sollten daher vor Beginn der Biologikatherapie durchgeführt werden. Lässt sich eine Lebendimpfung nicht vermeiden, so muss das Biologikum oder auch jedes andere DMARD oder Steroid pausiert werden. Der dabei einzuhaltende Sicherheitsabstand ist von Präparat zu Präparat verschieden. Pneumokokken- und Influenzaimp-

fung werden explizit empfohlen. Allerdings warnte Lortholary, dass in mehreren Studien unter Biologikatherapie eine eingeschränkte Wirksamkeit von Influenzavakzinen festgestellt wurde.

Nicht nur Tbc, sondern sämtliche latente Infektionen können unter Biologikatherapie reaktiviert werden. Das betrifft zum Beispiel die Hepatitis B. Daher sollten die Patienten vor Beginn jeder immunsuppressiven Therapie auf HBV gescreent und bei positiver Serologie ein Hepatologe zugezogen werden. Ebenso ist die Inzidenz von Herpes zoster bei allen Patienten mit Lupus sowie bei älteren Patienten mit RA erhöht. Biologika und insbesondere JAK-Inhibitoren tragen zu diesem erhöhten Risiko bei (14). ▲

Reno Barth

Referenzen:

1. Kourbeti IS et al.: Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58(12): 1649–1657.
2. Rutherford AI et al.: Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 905–910.
3. Franklin J et al.: Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3): 308–312.
4. Lipsky PE et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594–1602.
5. Keane J et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1098–1104.
6. Saunte DM et al.: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017; 177(1): 47–62.
7. Cadena AM et al.: Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(11): 691–702.
8. Puri AS et al.: Infliximab-induced tuberculosis in patients with UC: Experience from India – a country with high prevalence of tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(6): 1191–1194.
9. Fernández-Ruiz M et al.: ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 2: S2–S9.
10. Lee JH et al.: Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10): 2565–2570.
11. de Abreu MM et al.: Outcomes of lupus and rheumatoid arthritis patients with primary dengue infection: A seven-year report from Brazil. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47(5): 749–755.
12. Labuda SM et al.: Hansen's Disease and Rheumatoid Arthritis Crossover of Clinical Symptoms: A Case Series of 18 Patients in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97(6): 1726–1730.
13. Winthrop KL et al.: Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 37–42.
14. Yun H et al.: Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2328–2337.

Quelle: WIN (What Is New) Session «Infectious complications of rheumatic diseases (treatment)» beim Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR), 15. Juni 2018 in Amsterdam.