

Österreichische Ärztezeitung

Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

SUPPLEMENTUM

Consensus 
Statement

Biologika und nicht tuberkulöse Infektionen

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Priv.-Doz. Dr. Burkhard Leeb; **Autoren:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl, Dr. Rainer Gattringer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler, Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Dr. Claudia Honsig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich, Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, OA Dr. Rudolf Rumetshofer, Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew-Iliitschew, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Trautinger, Univ.-Prof. Dr. Karl Vass, Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia Walochnik, Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler

ÖG GIT

Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie
& Rehabilitation (ÖGR)

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für
Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH)



Österreichische Gesellschaft
für Dermatologie und
Venerologie (ÖGDV)

OeGHO

Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Onkologie (ÖGHO)



Österreichische
Gesellschaft für
Neurologie (ÖGN)



Österreichische
Gesellschaft für
Nephrologie (ÖEGN)



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Prim. Priv.-Doz.
Dr. Burkhard Leeb
1. u. 2. Medizinische Abteilung
NÖ Kompetenzzentrum für
Rheumatologie,
Landeskrankenhaus Wien
Stoßerau

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Das Konsensus-Statement „Tuberkulose & Biologika“ (herunterzuladen von www.oegit.eu, Menüpunkt „Publikationen“) hat aufgrund der inhaltlichen Brisanz großen Anklang und weite Verbreitung gefunden. Nun halten Sie den zweiten Teil zu diesem spannenden Thema in der Hand, der sich mit den vielfältigen nicht tuberkulösen Infektionen bei Patienten unter Biologikatherapie auseinandersetzt.

Biologikatherapien haben sich inzwischen in vielen Disziplinen der modernen Medizin ihren Stellenwert erobert, sodass – erstmalig für Österreich – sieben wissenschaftliche Gesellschaften gemeinsam die Patronanz über das vorliegende Konsensus-Statement übernommen haben.

Für die reichliche, konstruktive Arbeit bedanken wir uns bei allen ExpertInnen, aber auch bei den Sponsoren, die ein Projekt unterstützt haben, das sich nur mit den möglichen infektiologischen Nebenwirkungen ihrer Produkte auseinandergesetzt hat.

Mit kollegialen Grüßen

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

Prim. Priv.-Doz
Dr. Burkhard Leeb

Einleitung

Biologika sind biotechnologisch hergestellte Proteine und Nukleinsäuren. Im vorliegenden Konsensus-Statement sind mit dem Begriff „Biologika“ vor allem monoklonale Antikörper (Namensendung: -mab, z.B. gegen TNF α , IL-6, IL-12/23, CD20) und Fusionsproteine (Namensendung: -cept) gemeint, wobei deren Wirkmechanismus und Sicherheitsprofil getrennt betrachtet werden müssen. Klar ist, dass das Infektionsspektrum, das unter einem bestimmten Biologikum auftreten kann, zumindest zum Teil von der Zielstruktur, aber auch von der Expositionsdauer abhängt. Neben klassischen, meist bakteriellen Infektionen in teilweise atypischen Lokalisationen treten auch bei einigen Vertretern moderner Biologika opportunistische Infektionen wie beispielsweise Pneumocystis jirovecii-Infektionen oder Histoplasmose auf.

Die Autoren möchten auf das bereits erschienene Konsensus-Statement „Tuberkulose und Biologika“ verweisen [1].

1. Risikoeinschätzung und Epidemiologie

Von den 380 in biologischen Datenbanken gelisteten monoklonalen Antikörpern per Ende 2011 haben es nur 37, also kaum 10%, auf den Markt geschafft [2, 3]. Unerwünschte Wirkungen von Biologika können in fünf Kategorien (Alpha bis Epsilon) unterteilt werden, wobei Infektionen eine Subkategorie des Typs Gamma (Veränderungen des Immunsystems) darstellen [4]. Dieser Typ Gamma wird weiter in „Immunsuppression“ (Infektionen, PML, Tumoren) und „Immun-Ungleichgewicht“ (Autoimmunreaktionen, Allergien, Asthma, Exazerbationen von Grunderkrankungen wie z.B. Psoriasis) eingeteilt [4].

Dass Infektionen tatsächlich zu den wichtigsten Nebenwirkungen der hier behandelten Biologika zählen, geht aus den Auswertungen großer Datenbanken hervor [5]. Infektionen unter Biologika sind auch ein häufiger Grund für Warnungen der Gesundheitsbehörden, die jedoch naturgemäß zeitlich etwas verzögert erfolgen [6]. Bei zugelassenen Biologika werden diese Informationen regelmäßig und aktuell über die entsprechenden Fachinformationen veröffentlicht.

Das Spektrum der möglichen Infektionen unter Biologika ist breit und umfasst nahezu alle Erregergruppen – Bakterien, Pilze, Mykobakterien, Parasiten, Viren. Prädiktoren sind u.a. konkomitante Therapie mit Immunsuppressiva, vor allem Steroiden, Krankheitsdauer, höheres Alter, Ernährungszustand, Komorbiditäten und bei manchen Infektionen auch das Geschlecht. Möglich sind sowohl Neuinfektionen als auch Reaktivierung latenter Infektionen [7].

Wichtig ist, dass Infektionssymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Schüttelfrost, Hustenreiz oder Abgeschlagenheit durch Biologika unterdrückt werden können, was zu verspäteten Diagnosen mit unter Umständen schweren Folgen führen kann [7].

Einen Überblick des Spektrums möglicher Infektionen unter Biologika gibt Abbildung 1. Daraus geht hervor, dass es keine Biologika gibt, bei denen gar kein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Auch ein Cochrane-Review zeigte deutliche Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Infektionen unter Biologika (OR 1,30, $p=0,0029$); signifikant erhöht war auch das Risiko für Nebenwirkungen allgemein (OR 1,22, $p=0,0006$) und für Studienabbrüche wegen schwerer Nebenwirkungen (OR 1,44, $p<0,0001$) [8]. Allerdings sind nach Aussage der Autoren selbst die Ergebnisse bezüglich einzelner Substanzen aufgrund der heterogenen Datenlage mit Vorsicht zu interpretieren.

Der Beurteilung des Infektionsrisikos einer Biologikatherapie stehen noch weitere Hindernisse entgegen. So ist das Risiko, eine Infektion im Rahmen der jeweiligen Grundkrankheit zu erleiden, oft nicht geklärt. Auch ist der Vergleich heterogener Patientengruppen schwierig. Nebenwirkungen werden in Studien kodiert und in Sammelgruppen zusammengefasst. Es ist daher schwierig, Informationen zu einzelnen Erregern herauszulesen. Generell bestehen auch große Unterschiede zwischen selektierten Patientenkollektiven und Patienten in der täglichen Praxis.

Auch muss man, auch bei gleicher molekularer Zielstruktur, jede Substanz individuell betrachten. Daraus ergibt sich, dass die Beurteilung des Infektionsrisikos eines Biologikums meist erheblich komplexer ist als die Beurteilung seiner Wirksamkeit. Um das Infektionsrisiko vor und während einer Anti-TNF α -Therapie zu evaluieren, wurde von der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie eine Sicherheits-Checkliste erstellt [9].

Unter Biologika können Infektionen mit typischen Erregern häufiger und nicht selten auch in atypischen Lokalisationen auftreten. So wurde z.B. in französischen Registerdaten unter Infliximab und Adalimumab ein deutlich erhöhtes Risiko für Legionellenpneumonien beschrieben [10]. In anderen Registerdaten, wie z.B. in der ESPRIT-Registerdatenbank, in der die Langzeitsicherheit von Adalimumab bei Psoriasis über zehn Jahre, beginnend mit 2008, erhoben wird, wurde kein erhöhtes Risiko für Legionellenpneumonien gezeigt [11].

Ein anderes Beispiel ist die Anwendung des Anti-C5-Antikörpers Eculizumab, der bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (auch im Rahmen von EHEC-Infektionen) einge-



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Petra Apfalter

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin,
KH der Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Günther Gastl

Univ.-Klinik für Innere Medizin V,
Department Innere Medizin,
MedUni Innsbruck



Dr. Rainer Gattringer

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin,
KH der Elisabethinen, Linz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Klaus Geissler

5. Medizinische Abteilung
mit Onkologie,
KH Hietzing Wien



Univ.-Prof.
DDr. Manfred Herold

Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Department Innere Medizin,
MedUni Innsbruck

setzt wurde. Eculizumab verursacht einen temporären Komplementdefekt (C5–C9), der mit einem erhöhten Risiko für Meningokokkeninfektionen vergesellschaftet ist. Hier ist laut einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) eine Eradikation von Meningokokken aus dem Nasopharynx sowie eine Meningokokkenimpfung durchzuführen [12]. Die Impfung sollte zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Eculizumab mit dem tetravalenten Konjugatimpfstoff erfolgen. Die Eradikation aus dem Nasopharynx kann mit Azithromycin, Chinolonen oder Rifampicin, jeweils durch ein bis zwei Wochen, mit einer Erfolgschance von >90% erfolgen. Bei neuerlichem Nachweis von Meningokokken ist eine Wiederholung nach zwei Wochen indiziert. Auch Neuinfektionen oder Reaktivierung von Viruserkrankungen (siehe Punkt 3.2) sowie von Pilzinfektionen (Risiko in Nord- und Lateinamerika höher als in Europa; siehe Punkt 3.3) sind unter verschiedenen Biologika beschrieben.

2. Mikrobiologisch-diagnostische Optionen

Die mikrobiologisch-diagnostischen Optionen zum Nachweis von Infektionen, die unter Biologika auftreten, unterscheiden sich nicht vom sonstigen diagnostischen Vorgehen. Allerdings ist bei Patienten unter Biologika die Möglichkeit des Auftretens von Erregern an atypischen Lokalisationen auch in der mikrobiologischen Diagnostik zu berücksichtigen. Zu unterscheiden sind einerseits die Methoden des direkten Erregernachweises, wie Mikroskopie mit oder ohne Färbung, Kultur, (meist immunologischer) Nachweis von erregertypischen Antigenen und Toxinen, massenspektrometrische Analyse von Proteinen und Peptiden (z.B. MALDI-TOF) und molekularbiologische Verfahren (z.B. SeptiFast®) und andererseits – eher in zweiter Linie – der Nachweis einer spezifischen Immunantwort (Antikörperbestimmung im Serum etc., Nachweis erregerspezifischer T-Zellen).

Die *Mikroskopie mit Gram-Färbung* ist eine einfache, schnelle und kostengünstige Methode, bei der jedoch Erfahrung und Sorgfalt des Untersuchers entscheidend sind. Bekannte Schwierigkeiten sind die Änderung von Morphologie und

Färbeverhalten mancher Erreger unter antimikrobieller Therapie. Mit Gram-Färbung ist z.B. die morphologische Differenzierung zwischen Enterokokken und Pneumokokken, zwischen Acinetobacter und Moraxella oder zwischen Haemophilus und Pasteurella möglich. In bestimmten Fällen, z.B. bei Aspergillus-Diagnostik, können bestimmte Weißmacher die morphologische Diagnostik von Gram-Präparaten verbessern.

Die *Erregerkultur* ist immer noch der Goldstandard für die Diagnostik vieler, vor allem bakterieller Infektionen (z.B. Meningitis). Neben dem Erregernachweis ermöglicht sie auch eine Resistenzbestimmung. Ist eine Kultur positiv, so ist mit einer MALDI-TOF-Massenspektroskopie („Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight“) innerhalb von Minuten eine Speziesbestimmung möglich. Voraussetzung ist allerdings eine Reinkultur. Eine korrekte Identifizierung durch MALDI-TOF gelingt in der Regel in mehr als 90% der Fälle auf Speziesebene (z.B. Staphylococcus aureus), in 5% auf Genusebene (z.B. Staphylokokken); bei Streptokokken und einigen wenigen, genetisch sehr ähnlichen Bakterien liegt die Identifizierungsrate darunter [13]. Die Identifikationsraten für Pilze, insbesondere Hefen, mittels MALDI-TOF liegen nach den vorliegenden Daten deutlich über 90% [14–16]. Daneben ist es auch möglich, Bakterien und Pilze direkt aus positiven Blutkulturen ohne den sonst üblichen Subkultivierungsschritt auf rasche Weise zu identifizieren [17]. Den Vorteilen der gegenüber konventionellen Methoden sehr raschen und in der Durchführung sehr kostengünstigen Methode stehen bestimmte Nachteile gegenüber: Eine eindeutige Unterscheidung sehr eng verwandter Spezies, wie z.B. E. coli und Shigellen, ist nicht möglich, als Ausgangsmaterial zur direkten Identifizierung kann derzeit nur eine Blutkultur oder Harn verwendet werden, eine Resistenzbestimmung ist nicht möglich.

Die wichtigsten molekularbiologischen Methoden, die in der Mikrobiologie verwendet werden, sind genus- bzw. spezies-spezifische PCRs. Hier sind in der Praxis mehrere automatisierte Methoden gängig. Der SeptiFast® ist eine Multiplex-PCR für mehr als 20 häufige Sepsiserreger (Tab. 1). Ein Ergebnis ist innerhalb von sechs Stunden zu erwarten, Mischinfektionen sind kein prinzipielles Hindernis. Eine Resistenzbestimmung ist aller-

Abb. 1: Infektionsspektrum unter Biologika

Wirkstoff	Zielstruktur	Indikation	BAK	TBC	MOTT	VIR	PML	PILZ	PAR	Handelsname
Abatacept	CD80/86	RA, PJIA								Orencia®
Abciximab	GPIIb/IIIa-R	PCI, instab. AP								Reopro®
Adalimumab	TNF-α	RA, PJIA, PA, AS, MC, PP								Humira®
Alemtuzumab	CD52	B-CLL								Mabcampath®
Anakinra	IL-1	RA								Kinereth®
Basiliximab	CD25 (IL-2-R)	Prophylaxe d. ATA nach NTX								Simulect®
Belatacept	CD80/86	Prophylaxe d. ATA nach NTX								Nulojix®
Belimumab	BLyS	SLE								Benlysta®
Bevacizumab	VEGF	mCRC, mMC, NSCLC, f/mNC, feOC, fEC, fpPEC								Avastin®
Canakimumab	IL-1β	CAPS								Ilaris®
Catumaxomab	EpCAM	Maligner Aszites bei EpCAM-pos. Karzinomen								Removab®
Certolizumab	TNF-α	RA								Cimzia®
Cetuximab	EGFR	EGFR-expr. mCRC, PECKH								Erbix®
Daclizumab	IL-2-R	Prophylaxe d. ATA nach NTX								Zenapax®
Denosumab	RANKL	pmOP, PC								Prolia®
Eculizumab	C5	PNH, aHUS								Soliris®
Etanercept	TNF-α	RA, PJIA, PA, AS, PP								Enbrel®
Golimumab	TNF-α	RA, PA, AS								Simponi®
Ibritumomab	CD20	FL, NHL-B								Zevalin®
Infliximab	TNF-α	RA, MC, CU, AS, PA, PP								Remicade®
Muromonab*	CD3	Immunsuppr. n. Organtransplant.								Orthoclone OKT3®
Natalizumab	α4β1-Integrin	Hochaktive RRMS								Tysabri®
Ofatumumab	CD20	CLL								Arzerra®
Omalizumab	IgE	IgE-vermitteltes Asthma bronch.								Xolair®
Palivizumab	RSV-F-Protein	Präv. d. RSV-Inf. b. Kindern								Synagis®
Panitumumab	EGFR	mCRC								Vectibix®
Rilonacept	IL-1	CAPS								Arcalyst®
Rituximab	CD20	NHL, CLL, RA								Mabthera®
Tocilizumab	IL-6	RA, SJIA								RoActemra®
Tositumomab*	CD20	FL								Bexxar®
Trastuzumab	HER-2	mMC, fMC, mGC								Herceptin®
Ustekinumab	IL-12, IL-23	PP								Stelara®

*) Derzeit in Österreich nicht zugelassen ■ = schwere Infektionen beschrieben

Legende:

BAK Bakterien
TB Tuberkulose
MOTT nicht tuberkulöse Mykobakterien
VIR Viren
PML progressive multifokale Leukenzephalopathie
PILZ Pilze
PAR Parasiten
aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AS Ankylosierende Spondylitis
ATA Akute Transplantatabstimmung
B-CLL Chronisch-lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ
CAPS Cryopyrin-Assoziierte Periodische (Fieber) Syndrome
CLL Chronisch-Lymphatische Leukämie

CU Colitis ulcerosa
EGFR Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
eMC Frühes Mammakarzinom
EpCAM Epithelial Cell Adhesion Molecule
f/mNC Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom
fEC Fortgeschrittenes Epithelkarzinom
feOC Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom
FL Follikuläres Lymphom
fpPEC Fortgeschrittenes primäres Peritonealkarzinom
IAP Instabile Angina pectoris
MC Morbus Crohn
mCRC Metastasiertes Kolorektalkarzinom
mGC Metastasiertes Magenkarzinom
mMC Metastasiertes Mammakarzinom
NHL Non-Hodgkin-Lymphom

NHL-B Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ
NSCLC Nicht kleinzelliges Bronchuskarzinom
NTX Nierentransplantation
PA Psoriasis-Arthritis
PC Prostatakarzinom
PCI Perkutane Koronarintervention
PECKH Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
PJIA Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
pmOP Postmenopausale Osteoporose
PNH Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PP Plaque-Psoriasis
RA Rheumatoide Arthritis
RRMS Schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose
RSV Respiratory Syncytial Virus
SJIA Systemische juvenile idiopathische Arthritis
SLE Systemischer Lupus erythematoses

Quelle: Fachinformationen und publizierte Literatur



Dr. Claudia Honsig
Klin. Abt. f. Klinische Virologie, Klin. Institut für Labormedizin, MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Knoflach
Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abt. für Lungenkrankheiten/Infektiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin, MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Gottfried Novacek
Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

dings nicht möglich. Validiertes Ausgangsmaterial ist EDTA-Blut, für andere Ausgangsmaterialien gibt es erste experimentelle Ergebnisse.

Weiters stehen panbakterielle sowie panfungale Breit-spektrum-PCRs zur Verfügung, die mit jedem Gewebsmaterial bzw. jeder Körperflüssigkeit durchgeführt werden können und deren Ergebnis innerhalb von zwei Tagen vorliegt.

„Point of Care“- (POC)-Tests (z.B. für B-Streptokokken, VRE, MRSA, C. difficile oder M. tuberculosis) werden in Zukunft mittels einfacher Messsysteme, für die kein Laborpersonal erforderlich ist, eine raschere Diagnostik ermöglichen. POC-Verfahren können auf Mikroskopie, Antikörper-basierten Methoden oder DNA-Amplifikation (PCR) beruhen [18, 19].

3. Biologika-spezifische Infektionsprobleme

3.1 Bakterielle Infektionen

3.1.1 Klassische bakterielle Infektionen

Relativ viele Daten zum bakteriellen Infektionsrisiko unter Biologika liegen für Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) vor, da in dieser Indikation einige TNF α -Blocker schon seit Langem auf dem Markt sind. Studien und Registerdaten zeigen, dass RA-Patienten unter Biologika im Vergleich zu RA-Patienten, die mit konventionellen DMARDs¹⁾ behandelt werden, eine zusätzliche Infektionsrate von ein bis drei Fällen pro

100 Patientenjahre aufweisen. Meist handelt es sich um Pneumonien sowie Haut-Weichteil-Infektionen.

Die Daten zu bakteriellen Infektionen unter TNF α -Blockade bei RA-Patienten sind allerdings heterogen: Während verschiedene Studien und Metaanalysen ein um den Faktor 2 bis 2,7 erhöhtes Infektionsrisiko zeigen [20-22], fand sich in anderen Arbeiten keine Risikoerhöhung [23, 24]. Britische Registerdaten belegen ein um 80% erhöhtes Infektionsrisiko in den ersten sechs Monaten einer Therapie mit TNF α -Blockern, das jedoch im Laufe der Therapie abnimmt und nach drei Jahren sogar geringer sein dürfte als unter konventionellen DMARDs [25]. Dafür gibt es zwei Erklärungsansätze: Einerseits könnte es durch eine Adaptierung des Immunsystems im Lauf der Therapie zu einer Reduktion der Infektanfälligkeit kommen, andererseits dürften Patienten, die unter TNF α -Blockern eine Infektion entwickeln, aus den entsprechenden Registern herausfallen, da bei ihnen das Biologikum abgesetzt wird. Im Rahmen des deutschen Biologikaregisters („RABBIT“) wurde speziell die Rolle von Glukokortikoiden, die konkomitant mit Biologika verabreicht werden, untersucht. Es stellte sich heraus, dass etwa ein Drittel der genannten Reduktion des Infektionsrisikos über einen längeren Behandlungszeitraum durch Besserung der Klinik und Reduktion der Kortisondosis

1) DMARDs = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Tab. 1: Mittels Multiplex-PCR (SeptiFast®) bestimmbare Erreger

Gramnegativ	Grampositiv	Pilze
Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Klebsiella pneumoniae/oxytoca	Koagulase-negative Staphylokokken	Candida tropicalis
Serratia marescens	Streptococcus pneumoniae	Candida parapsilosis
Enterobacter cloacae/aerogenes	Streptococcus spp.	Candida glabrata
Proteus mirabilis	Enterococcus faecium	Candida krusei
Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Aspergillus fumigatus
Acinetobacter baumannii		
Stenotrophomonas maltophilia		

Quelle: www.molecular.roche.com



Univ.-Prof.
**Dr. Markus Peck-
Radosavljevic**

Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
**Dr. Theresia Popow-
Kraupp**

Klin. Abt. f. Klinische Virologie, Klin. Institut für Labormedizin, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Kurt Redlich

Klin. Abteilung für Rheumatologie,
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Walter Reinisch

Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz

Klinische Abteilung für Nephrologie,
Univ.-Klinik für Innere Medizin, MedUni Graz

bedingt sein dürfte, die restlichen zwei Drittel durch die Beendigung der TNF α -Blocker-Behandlung nach Auftreten von Infektionen [26]. Kortikosteroide sind allein, aber vor allem auch in Kombination mit Biologika, sicher als einer der Hauptrisikofaktoren für Infektionen anzusehen.

Der T-Zell-Kostimulationsblocker Abatacept zeigt keinen Hinweis auf eine signifikante Zunahme von Infektionen bei RA-Patienten [27, 28].

Gemäß europäischer Zulassungsbehörde EMA ist das Risiko für schwere Infektionen unter Abatacept geringer als bei dem TNF α -Inhibitor Certolizumab oder dem CD20-Antikörper Rituximab. In einem Cochrane-Review weist Abatacept die geringste Anzahl schwerer Infektionen auf [8].

Für den IL-6-Blocker Tocilizumab fand sich in klinischen Studien ebenfalls keine erhebliche Erhöhung des Infektionsrisikos. In einer praxisnahen Studie zeigte sich jedoch, dass die Infektionsrate unter Tocilizumab bei RA-Patienten in der klinischen Praxis höher sein dürfte als in den Zulassungsstudien. Schwere Infektionen unter Tocilizumab waren assoziiert mit höherer Krankheitsdauer der RA, mehr als drei DMARD-Vortherapien und gleichzeitiger Verabreichung von Protonenpumpenhemmern [29].

Auch unter dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Rituximab findet sich in Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien kein Hinweis auf eine signifikante Zunahme von Infektionen bei RA-Patienten [28]. In französischen Registerdaten zeigte sich unter Rituximab bei RA-Patienten hingegen sehr wohl ein erhöhtes Infektionsrisiko (5/100 Patientenjahre), etwa 50% davon in den ersten drei Monaten nach Rituximab-Infusion. In der Multivarianz-Analyse wurden chronische Lungenerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz, extraartikuläre Beteiligung und niedrige IgG-Spiegel als Risikofaktoren identifiziert [30].

Für die Verwendung von TNF α -Blockern bei Psoriasispatienten zeigte sich in einer Metaanalyse kein erhöhtes Infektionsrisiko [31]. Vergleicht man diese Metaanalyse mit einer Metaanalyse von TNF α -Blockern bei RA [22], so fällt als mögliche Erklärung auf, dass die Psoriasispatienten seltener in Kombination mit

MTX (77,1% vs. 44,6%) und vor allem mit Kortikosteroiden (54,9% vs. 10,5%) behandelt worden waren; zudem war der mittlere Beobachtungszeitraum kürzer (32,7 vs. 17,8 Wochen). Eine retrospektive australisch-neuseeländische Studie fand bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen („Inflammatory Bowel Disease“ – IBD) unter TNF α -Blockern ein Risiko für schwere Infektionen von 2,2% [32]. Eine ähnliche Untersuchung aus der Mayo-Klinik fand für Patienten mit M. Crohn unter dem TNF α -Blocker Infliximab eine Rate an schweren Infektionen von 4% [33]. Eine andere retrospektive Langzeituntersuchung fand bei IBD-Patienten mit oder ohne Infliximab keinen Unterschied in den Infektionsraten [34]. In einer großen und noch laufenden Untersuchung zu Infektionen bei IBD unter Infliximab fand sich in der Multivarianz-Analyse nur für Kortison, nicht aber für Infliximab ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität [35].

Unter den EGFR-Inhibitoren Cetuximab und Panitumumab kann es – besonders in den ersten Behandlungswochen – zu akneiformen, häufig bakteriell oder mykotisch besiedelten Hautreaktionen kommen, die gut auf topische und systemische Antibiotika ansprechen. Nach einigen Wochen können zusätzlich seborrheische Hautreaktionen, Paronychien und Veränderungen der Haarstruktur auftreten [36]. Einem deutschen Expertenstatement zufolge sollten als Therapie und ev. auch als Prophylaxe neben topischen Substanzen die Tetracycline Doxycyclin und Minocyclin verabreicht werden [37]. Sonst ist generell keine antimikrobielle Prophylaxe vor bzw. während der Verabreichung von Biologika indiziert. Eine bereits erwähnte Ausnahme stellt die Meningokokkeneradikation und –impfung bei Anwendung von Eculizumab (s. Punkt 1) dar [12].

Eine erhöhte Vigilanz im Hinblick auf das Auftreten von Infektionen ist jedoch bei der drastisch zunehmenden Vielfalt an Biologika und deren Indikationen unbedingt zu fordern. In Österreich ist derzeit ein Biologikaregister (BioReg) im Aufbau. Falls eine bakterielle Infektion unter Biologika auftritt, erfolgt die antimikrobielle Therapie nach den gleichen Prinzipien wie sonst auch.

3.1.2 Listeriose, Nokardiose

Intrazelluläre Erreger wie Listerien und Nokardien erzeugen



OA
Dr. Rudolf Rumetshofer
1. Interne Lungenabteilung,
SMZ Otto-Wagner-Spital
Wien



Univ.-Prof.
Dr. Sabine Schmaldienst
Klin. Abt. für Nephrologie
und Dialyse,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Erich Schmutzhard
Univ.-Klinik für Neurologie,
Department Neurologie
und Neurochirurgie,
MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Adrian Tanewliitschew
Klin. Abt. für Allgemeine
Dermatologie,
Univ.-Klinik für Dermatologie,
MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Franz Trautinger
Abteilung für Haut- und
Geschlechtskrankheiten
Landeskrankenhaus St. Pölten

recht selten Infektionen beim Menschen. Was Patienten unter Biologika angeht, so zeigten Daten aus einem prospektiven französischen Register in drei Jahren bei Patienten unter TNF-Blockern vier Listeriosen und vier Nokardiosen unter insgesamt 45 Fällen nicht tuberkulöser opportunistischer Infektionen [38].

In Österreich kommen jährlich zehn bis 15 Fälle von Listerieninfektionen vor. Bei Gesunden liegt die Inzidenz nur bei 0,7/100.000 Einwohner [39], bei Patienten mit Risikofaktoren (Alter >75a, Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Immunsuppression, Leberinsuffizienz, HIV-Infektion, Splenektomie) jedoch bei 210/100.000 [40]. Listerieninfektionen werden vor allem über Lebensmittel wie Roh- oder Weichkäse, andere Rohmilchprodukte, geräucherten Fisch oder rohes Fleisch akquiriert [39]. Als Prophylaxe ist die Vermeidung der Exposition (Ernährung) zu sehen. Daten zu einer medikamentösen Prophylaxe fehlen – diese erscheint auch unter Biologikatherapie nicht sinnvoll und durchführbar.

Die Literatur zu *Nokardiosen* ist sehr spärlich; es gibt lediglich einige wenige Fallberichte [38]. Die Inzidenz liegt in der Bevölkerung bei 1–3/100.000 [41]. Die Infektion mit *Nocardia* erfolgt durch Inhalation, ist also durch Expositionsvermeidung kaum zu verhindern. Auch hier fehlt zur medikamentösen Prophylaxe jegliche Literatur, und sie erscheint auch unter Biologikatherapie nicht sinnvoll.

Für die *Therapie der Listeriose* ist Ampicillin Mittel der Wahl. Bei Penicillinallergie kann Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SXT) verwendet werden. Die Daten zu Aminoglykosiden sind widersprüchlich – ob sie einen Nutzen bei Listeriose bringen, dürfte von der Lokalisation der Infektion abhängen. Weitere Optionen sind Meropenem plus Rifampicin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Doxycyclin, Minocyclin, Vancomycin oder Linezolid. Die Therapie muss mindestens zwei Wochen dauern [42].

Für die *Therapie der Nokardiose* ist TMP/SXT erste Wahl, auch hier ist die Rolle von Aminoglykosiden nicht ganz eindeutig. Weitere Möglichkeiten sind Imipenem, Meropenem, Linezolid, Ceftriaxon und Cefotaxim. In beiden Fällen sollte unbedingt eine Resistenztestung erfolgen. Die Therapiedauer

beträgt drei bis sechs Wochen i.v., bei Immunsuppression kann eine Suppressionstherapie über sechs bis zwölf Monate notwendig werden [43].

3.1.3 Nicht tuberkulöse Mykobakterien (MOTT)

Unter TNF-Blockern wird auch eine erhöhte Rate an Infektionen mit nicht tuberkulösen Mykobakterien („Mycobacteria Other Than Tuberculosis“ – MOTT) – in erster Linie *M. avium* – gesehen, wobei neben pulmonalen Infektionen auch ein erhöhter Prozentsatz an extrapulmonalen Manifestationen, z. B. Haut- und Weichteilinfektionen (häufig durch schnell wachsende MOTT), zu beobachten ist [44].

Pulmonale Mykobakteriosen treten bevorzugt dann auf, wenn relevante pulmonale Vorerkrankungen bestehen, die mit Störungen der Lungenarchitektur (Bronchiektasen, ausgeprägtes Emphysem, fortgeschrittene interstitielle Lungenerkrankungen) einhergehen. Diese Erkrankungen begünstigen eine Besiedelung durch MOTT (langsam wachsende wie *M. avium*, *M. kansasii* und *M. xenopii*, seltener schnell wachsende wie *M. fortuitum* und *M. abscessus*).

Sollte das im Zuge der Planung der Biologikatherapie vorgesehene Lungenröntgen bereits pathologisch sein oder der Patient eine schwere chronische Bronchitis in der Anamnese haben, dann sollten weiterführende Untersuchungen wie eine Computertomographie und Sputumuntersuchungen (Kulturbefund auf Mykobakterien), ggf. eine Bronchoskopie, erfolgen. Die Diagnose einer pulmonalen, nicht tuberkulösen Mykobakteriose ergibt sich aus dem eindeutigen Keimnachweis, der Klinik und der typischen Radiologie mit entzündlichen pulmonalen Veränderungen ähnlich der Tuberkulose. Bei positivem Keimnachweis (im Sputum ist ein zweimaliger Nachweis, bronchoskopisch ein einmaliger Nachweis erforderlich) ist erst eine Sanierung anzustreben, bevor ein Biologikum gegeben werden kann. Bei negativem Keimnachweis besteht zumindest eine gute radiologische Ausgangsbefund, falls später pulmonale Beschwerden auftauchen.

Eine präventive Therapie wie bei der Tuberkulose ist nicht sinnvoll. Weichteilläsionen durch MOTT treten meist erst unter Therapie auf (bevorzugt *M. marinum*, *M. fortuitum*) und müssen natürlich entsprechend diagnostiziert und behandelt werden.



Univ.-Prof.
Dr. Karl Vass
Univ.-Klinik für Neurologie,
MedUni Wien



Univ.-Doz. Mag.
Dr. Julia Walochnik
Zentrum für Pathophysiologie,
Infektiologie und Immunologie, Inst. für
Spez. Prophylaxe und Tropen-
medizin, MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Jörg Weber
Neurologische Abteilung,
Landeskrankenhaus
Klagenfurt



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, Department
Innere Medizin,
MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd – KfJ-Spital
der Stadt Wien

3.2 Virusinfektionen

3.2.1 Biologikatherapie bei chronischer Hepatitis B und C

Zum Risiko einer Biologikatherapie bei chronischer Hepatitis C gibt es Daten vor allem zu TNF α -Blockern und zu Rituximab. In einem systematischen Review von 37 Publikationen, die insgesamt 153 Patienten umfassten, zeigte sich nur in einem Fall eine sicher durch das Biologikum bedingte Verschlechterung der HCV-assoziierten Lebererkrankung, in fünf anderen Fällen war der Zusammenhang fraglich [45]. Das Risiko einer HCV-assoziierten Aggravierung der Lebererkrankung unter Biologika dürfte also – bei Fehlen kontrollierter Studien – als akzeptabel zu bezeichnen sein. Eine Ausnahme bilden Antithymozytenglobulin (ATG) sowie der Anti-CD3-Antikörper OKT3 – im weiteren Sinne ebenfalls Biologika –, die hauptsächlich bei Patienten nach Lebertransplantation angewandt werden und deren Anwendung zu einem erhöhten Risiko des Transplantatverlusts durch HCV-Reaktivierung führt [46].

Anders ist die Situation bei chronischer Hepatitis B, wo unter Immunsuppression eine erhöhte Morbidität durch klinische Hepatitis und in weiterer Folge auch eine erhöhte Mortalität durch das Auftreten von akuter oder rasch progredienter chronischer Hepatitis mit Leberversagen beschrieben sind [47]. Auch hier gibt es bisher die meisten Daten zu TNF α -Blockern und zu Rituximab.

Für die HBV-Reaktivierung unter TNF α -Blockern dürften vor allem zwei Mechanismen verantwortlich sein: einerseits die mangelnde Proliferation spezifischer, gegen HBV-gerichteter zytotoxischer T-Zellen [48], andererseits ein erhöhter suppressiver Effekt von regulatorischen T-Zellen auf die HBV-spezifische Immunantwort [49], die beide durch die Blockade von TNF α zustande kommen. Zusätzlich besitzt das HBV ein Steroid-responsives Element, so dass bei der oft zeitgleich erfolgenden Verabreichung von Kortikosteroiden die HBV-Transkription ansteigt [50].

Auch unter dem CD52-Antikörper Alemtuzumab kann es zu HBV-Reaktivierungen kommen, wozu allerdings wenig Daten vorliegen [51].

Die Risikofaktoren für eine HBV-Reaktivierung lassen sich in drei Gruppen einteilen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Sowohl in der aktuellen österreichischen [53] als auch in der deutschen Leitlinie [54] wird ein Screening auf HBV-Marker vor und während einer immunsuppressiven Therapie empfohlen – laut der österreichischen Leitlinie sollten neben HBsAg und HBcAk auch die Transaminasen bestimmt werden [53]. In diesem Zusammenhang sollte auch der österreichische Konsensus zum sicheren Umgang mit Infliximab bei entzündlichen Darmerkrankungen erwähnt werden [55].

Das prophylaktische Vorgehen im Hinblick auf HBV hängt von der spezifischen Konstellation ab:

- Bei Patienten mit positivem HBsAg (außer Pat. mit Knochenmarkstransplantation [KMT]) richtet sich das Vorgehen nach der Viruslast. Liegt die HBV-DNA >2.000IU/ml, so erfolgt keine Prophylaxe, sondern eine HBV-Therapie nach Standardschema. Liegt die HBV-DNA <2.000IU/ml, wird eine Prophylaxe gegeben. Diese sollte idealerweise sieben Tage vor der immunsuppressiven Therapie begonnen und wegen des Risikos eines inflammatorischen Immunrekon-

Tab. 2: Risikofaktoren für HBV-Reaktivierung

Patient	● Männliches Geschlecht ● Geringeres Lebensalter ● Massive Immunsuppression ● Fehlen von HBV-Screening bzw. -Impfung vor Therapiebeginn
Virus	● HBsAg⁺ ● HBeAg⁺ ● HBV-DNA >2.000IU/ml ● Precore-Core-Mutationen
Therapie	● Hohe Steroiddosen ● Verwendung bestimmter Immunsuppressiva (z.B. Rituximab, TNFα-Inhibitoren) ● Intensität der Immunsuppression ● Timing der antiviralen Therapie bei Risikopatienten*

*) Rechtzeitiger Beginn und genügend lange Therapiedauer über das Ende der Immunsuppression hinaus sind entscheidend.

Quelle: [52]



Univ.-Prof.
Dr. Birgit Willinger
Klin. Abt. für Klinische
Mikrobiologie,
Klin. Institut für Labor-
medizin, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Stefan Winkler
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Wien

titutionssyndroms („IRIS“ = überschießende Immunreaktion mit granulomatöser Entzündung nach Infektionen mit opportunistischen Pathogenen), das bis zum Leberversagen führen kann, sechs bis zwölf Monate (abhängig von Ausgangsviruslast, Leukozytenstatus und HBV-Serologie) nach deren Ende fortgesetzt werden [53].

- Bei Patienten mit positivem HBcAk, aber negativem HBsAg ist die Gefahr einer HBV-Reaktivierung erheblich geringer, aber dennoch vorhanden. Hier ist (außer bei KMT) keine generelle Prophylaxe empfohlen, jedoch sollte engmaschig kontrolliert werden. Alle HbsAg-negativen Patienten sollten gegen HBV geimpft werden. [53].

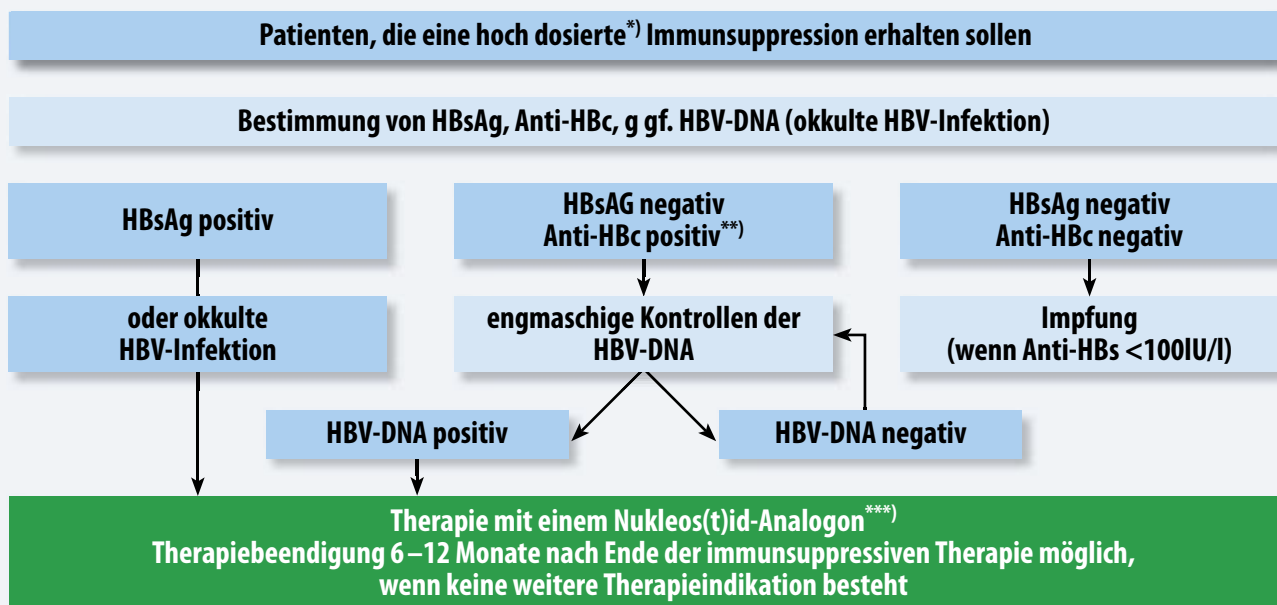
Das prophylaktische Vorgehen bezüglich HBV-Reaktivierung ist in Abbildung 2 übersichtlich dargestellt.

Was die Wahl des Medikaments für die Prophylaxe betrifft, so kann zwar grundsätzlich jedes Nukleosid/Nukleotid-Analogon (z.B. Entecavir oder Tenofovir) verwendet werden. Entsprechende prospektive Daten gibt es allerdings nur für Lamivudin (Senkung der HBV-Reaktivierung um 87%, der assoziierten Mortalität um 70%; NNT=3 [56]), welches in dieser Situation immer noch als Standard anzusehen ist [53]. Kommt es hingegen zu einer HBV-Reaktivierung, so sollte eine Therapie nach Standardschema (erste Wahl entweder Entecavir oder Tenofovir, sofern keine Resistenzen vorliegen) erfolgen.

Eine prinzipielle zeitliche Limitierung der Dauer einer HBV-Prophylaxe besteht nicht. Was die möglichen Nebenwirkungen einer HBV-Prophylaxe angeht, so laufen gerade Studien, in denen das Osteoporoserisiko von Tenofovir untersucht wird, wobei dieses vermutlich als sehr gering einzustufen ist. Sonst sind kaum wesentlichen Nebenwirkungen einer oralen HBV-Prophylaxe zu erwarten. Bei Nukleotidanaloga muss generell wegen möglicher Dosisanpassungen die Nierenfunktion kontrolliert werden.

Wesentlich ist, dass alle Patienten, die keine Immunität gegen HBV aufweisen, vor Beginn einer Biologikatherapie geimpft werden sollten (was im Übrigen nicht nur für die HBV-

Abb. 2: Prophylaxe der HBV-Reaktivierung bei Immunsuppression



*) Das Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung ist abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression.

**) Ausnahme: Bei Knochenmarks- und Stammzelltransplantation muss eine präemptive Therapie durchgeführt werden (bei Anti-CD20-Therapie kann eine präemptive Therapie durchgeführt werden).

***) Auswahl der Therapie u.a. nach Viruslast, Komorbiditäten.

Quelle: [54]

Impfung, sondern für alle empfohlenen Impfungen gilt). Dies trifft in der Rheumatologie nicht nur für eine Therapie mit Biologika, sondern auch für die Behandlung mit konventionellen DMARDs (insbesondere MTX) zu. Inwieweit eine HBV-Impfung zur Prophylaxe bei fehlender Immunität gegen HBV vor einer Therapie mit Antimetaboliten in der Gastroenterologie, wie z. B. bei IBD, indiziert ist, ist bisher unklar. Eine generelle Empfehlung dafür kann daher nicht abgegeben werden, die Entscheidung sollte individuell getroffen werden.

3.2.2 Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Die Analyse von Daten aus zwei großen Datenbanken von Patienten unter TNF α -Antagonisten zeigte eine Varizellen-Hospitalisierungsrate von 26/100.000, gegenüber 1,9/100.000 in der Normalbevölkerung. Für Herpes zoster lag die Hospitalisierungsrate unter TNF α -Blockern bei 32/100.000 gegenüber 3,4/100.000 in der Normalbevölkerung [57]. Ob das Risiko für VZV-Infektionen unter Anti-TNF α -Therapie generell erhöht ist, wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert [58].

Bei nicht eindeutiger Anamnese hinsichtlich abgelaufener Varizellen bzw. eines aufrechten Impfschutzes sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die eine Biologikatherapie nach sich ziehen könnte, eine VZV-Serologie durchgeführt werden (s. Punkt 3.2.3 und Tab. 4) [59]. Ob es bezüglich des Risikos einer VZV-Infektion oder Reaktivierung Unterschiede bei den verschiedenen Grundkrankheiten gibt, ist unklar.

Zur Prophylaxe von Varizellen sowie von Herpes zoster stehen jeweils Lebendimpfungen zur Verfügung. Eine Varizellenimpfung kann und sollte bei seronegativen Patienten jeder Altersstufe vor Biologikatherapie erfolgen, optimalerweise nicht später als vier Wochen vor Therapiebeginn.

Bei seropositiven Patienten ist vor allem für Patienten über 60 Jahren [60] eine Zosterimpfung*) vor Biologikatherapie zu

erwägen; auch dies sollte nicht später als vier Wochen vor Behandlungsbeginn geschehen.

Grundsätzlich ist eine Impfung vor Therapiebeginn anzustreben. Therapiepausen, die aus anderen Gründen notwendig sind, sollten jedoch nach Möglichkeit für das Nachholen von Impfungen genutzt werden.

Für die Therapie von Varizellen und Herpes zoster stehen verschiedene Virustatika (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir) zur Verfügung, die auch bei immunsupprimierten Patienten verwendet werden können (Tab. 3). Brivudin hingegen sollte nur bei immunkompetenten Patienten angewandt werden. Das therapeutische Vorgehen bezüglich VZV-Infektionen unterscheidet sich nach heutigem Wissensstand nicht zwischen verschiedenen Gruppen von Biologika.

3.2.3 Andere Viren

Neben den bereits genannten Viren kann es unter Biologikatherapie auch zur Reaktivierung von Herpesviren wie CMV (Zytomegalievirus), EBV (Epstein-Barr-Virus) und HSV (Herpes simplex-Virus) kommen, weiters von Polyomaviren wie JCV (Humanes Polyomavirus 2) und BKV (Humanes Polyomavirus 1). Bei Adenoviren kann es sowohl zu Reaktivierungen als auch zu inzidenten Infektionen kommen. Letztere können auch durch respiratorische und viele andere Viren verursacht werden.

Komplikationen durch Virusinfektionen werden unter Biologikatherapie insgesamt nicht häufig berichtet. Schwere Infektionsverläufe treten hauptsächlich bei Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF α , CD20, α 4 β 1-Integrin und CD52 auf [61]. Atypische Symptome und Verläufe sind möglich [62]. Risiko und Schweregrad hängen von der Grund-

*) Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Konsensus-Statements war der Zoster-Impfstoff in der gesamten EU nicht verfügbar.

Tab. 3: Therapie des Herpes zoster

Immunkompetent			Immunsupprimiert	
Substanz	Dosierung*	Therapiedauer	Dosierung	Therapiedauer
Aciclovir	5x 800mg	5–10d	5x 800mg	7–14d
Aciclovir	3x 5mg/kg i.v.	5–10d	3x 10mg/kg i.v.	7–14d
Brivudin	1x 125mg	7d		
Famciclovir	3x 500mg	7d	3x 500mg	10d
Valaciclovir	3x 1.000mg	7d	3x 1.000mg	7d

Quelle: Fachinformationen

*) Sofern nicht anders angegeben, sind perorale Dosierungen gemeint.

erkrankung und einer vorangegangenen bzw. konkomitanten immunsuppressiven Therapie ab [61]. Ein Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS) kann noch lange Zeit nach Beendigung einer Biologikatherapie auftreten [63, 64]. Unter TNF α -Blockern kann es zur Reaktivierung latenter Infektionen mit Herpesviren (CMV, HSV, EBV) kommen, wozu eine Reihe von Fallberichten, aber keine systematischen Studien vorliegen [62, 65, 66]. Häufig wurde in solchen Fällen noch eine zusätzliche immunsuppressive Therapie verabreicht. Bei Patienten mit IBD kann eine CMV-Kolitis eine Exazerbation der Grunderkrankung vortäuschen [67].

Unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern kann es – meist bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und bei Transplantatempfängern – zur Reaktivierung von CMV, HSV und EBV, aber auch von JCV (progressive multifokale Leukenzephalopathie – PML) sowie zu persistierenden Infektionen durch Enteroviren kommen [65, 66, 68-70].

Bei Verabreichung von Natalizumab, einem Anti- $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-Antikörper, kann abhängig vom Antikörperstatus gegen das JC-Virus, der Therapiedauer und der vorangegangenen

Immunsuppression eine PML durch JCV-Reaktivierung auftreten. Das höchste Risiko, eine PML zu entwickeln, haben JCV-AK-positive Patienten, die länger als 24 Monate mit Natalizumab behandelt wurden und vor der Natalizumab-Therapie ein Immunsuppressivum erhielten [71]. Die Inzidenz liegt bei JCV-AK-negativen Patienten ohne immunsuppressive Vortherapie <0,1/1.000 und erreicht bei JCV-AK-positiven Patienten mit vorheriger Immunsuppression bei einer Behandlungsdauer von mehr als 24 Monaten 10,6/1.000 [72, 73].

Anti-CD52-Antikörper (Alemtuzumab) können sowohl zur Reaktivierung von Herpesviren und BKV als auch zu schweren Verläufen inzidenter Virusinfektionen, z.B. mit Adenoviren, führen [61, 65, 74-85].

Für Anti-CD25-Antikörper (Basiliximab) werden erhöhte Raten von CMV-Reaktivierungen beschrieben [86]. Für den T-Zell-Kostimulationsblocker Abatacept gibt es Berichte zu schwereren respiratorischen Infektionen [70]. Auch für den Anti-IL6-Antikörper Tocilizumab wird eine erhöhte Zahl schwerer respiratorischer Infektionen berichtet [87].

Eine spezifische antivirale Chemoprophylaxe und Therapie ist für CMV, HSV und VZV (s. Punkt 3.2.2) zugelassen.

Spezielle Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen stehen für Biologikatherapie bei IBD [89], bei rheumatischen Erkrankungen [90], für Therapie mit Alemtuzumab [74] und für Therapie mit Natalizumab [71] zur Verfügung.

3.2.4 Aktive Immunisierungen

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten vor Beginn einer Biologikatherapie der Impfstatus erhoben werden. Sind keine Impfdokumente vorhanden oder ist die Anamnese nicht sicher zu erheben, dann sollte unabhängig von Herkunftsland und Alter des Patienten der Antikörperstatus für Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Hepatitis B erhoben werden. Für alle anderen impfpräventablen Erkrankungen ist die Erhebung des Antikörperstatus nur in Ausnahmefällen sinnvoll.

Einen Überblick empfohlener Screening-Untersuchungen gibt Tabelle 4. Als allgemeine Prophylaxe sollten bei fehlender Immunität bis spätestens vier Wochen vor Beginn einer Biologikatherapie Impfungen gegen Masern/Mumps/Röteln, HBV (s. Punkt 3.2.1), Varizellen und ev. Herpes zoster (s. Punkt 3.2.2) sowie Influenza (jährlich) durchgeführt werden [88].

Tab. 4: Empfohlene virologische Untersuchungen bei Biologikatherapie

	Rheumatologie (RA, PA etc.)	Gastro- enterologie (IBD)	Neurologie (MS/ Natalizumab)
Vor Therapie			
Serum-AK			
CMV		*	
EBV		*	
VZV	✓	✓	✓
MMR	✓	✓	✓
JCV			✓
HBV	✓	✓	✓
HCV		✓	
HIV		*	
Unter Therapie			
Viruslast			
CMV (EDTA-Plasma)		(✓)	
CMV (Biopsie)		✓ (Kolon)	
JCV (Liquor)			✓ **

* Von europäischen Leitlinien empfohlen

** PCR aus Liquor bei klinischem Verdacht auf PML

Quelle: Autoren

Auch alle anderen Impfungen sollten, falls erforderlich, gemäß den Empfehlungen im Österreichischen Impfplan und bis spätestens vier Wochen vor Beginn einer Biologikatherapie durchgeführt beziehungsweise nachgeholt werden.

3.3 Pilzinfektionen – Kryptokokken, *Pneumocystis jiroveci*

Unter Biologikatherapie ist das Risiko für Pilzinfektionen generell erhöht. Eine klare Definition von Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für bestimmte Pilzinfektionen fehlt jedoch.

Was Infektionen mit Kryptokokken betrifft, so wird derzeit für Patienten unter Biologika keine Prophylaxe empfohlen. Für die Therapie ist bei Kryptokokken-Meningoenzephalitis in der Induktionsphase Amphotericin B erste Wahl, zur Erhaltungstherapie Fluconazol. Immunsupprimierte Patienten, die eine nicht meningeale, pulmonale Kryptokokkose aufweisen, sollten bei leichter bis mittelschwerer Erkrankung primär mit Fluconazol, bei schwerer Erkrankung analog wie bei Kryptokokken-Meningoenzephalitis therapiert werden. Eine Kryptokokkämie wird ebenfalls wie eine Kryptokokken-Meningoenzephalitis behandelt [91].

Die Kolonisationsrate mit *Pneumocystis jiroveci* ist sowohl bei Patienten unter TNF α -Blockern [92] als auch unter Rituximab [93] hoch. Eine Prophylaxe gegen Infektionen mit *Pneumocystis jiroveci* wird derzeit nur bei HIV-Infektion vor Knochenmarks- oder in der frühen Phase nach Organtransplantation sowie in bestimmten Situationen bei IBD empfohlen. Mittel der Wahl, sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie, ist TMP/SXT. Alternativen für die Prophylaxe sind Dapson, inhalatives Pentamidin oder Atovaquon, Alternativen für die Therapie sind Pentamidin, Clindamycin plus Primaquin oder Atovaquon [94, 95].

Bei IBD lautet die Empfehlung in den ECCO-Leitlinien 2009, dass alle Patienten unter drei Immunmodulatoren, von denen einer ein Calcineurin-Inhibitor oder ein TNF α -Blocker ist, als Standard eine Prophylaxe mit TMP/SXT erhalten sollen, soweit verträglich [89]. Für Patienten unter zwei Immunmodulatoren, von denen einer ein Calcineurin-Inhibitor oder ein TNF α -Blocker ist, besteht diesbezüglich kein Konsens [89].

3.4 Parasitäre Infektionen – Leishmanien, Toxoplasmen, Akanthamöben

Zum Auftreten von Leishmaniosen unter Biologika existieren hauptsächlich Daten zu TNF α -Blockern [96]. Überträger der auch in Europa (insbesondere im Mittelmeerraum) endemischen Leishmaniosen sind Sandmücken. Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf oder das Wiederaufflammen von Leishmaniosen unter Biologika sind schon wegen der geringen Fallzahlen nicht bestimmbar. An Leishmaniosen denken sollte man bei Patienten, die aus Endemiegebieten stammen bzw. dort unterwegs waren, bei entsprechender Klinik und unter Berücksichtigung der langen Inkubationszeit von Wochen bis Monaten (bei Immunsuppression kann auch eine viele Jahre zurückliegende Infektion wiederaufflammen). Zur Therapie werden liposomales Amphotericin B, Miltefosin oder fünfwertige Antimone (Pentostam, Glucantim) verwendet [97, 98].

Etwa 35% der österreichischen Bevölkerung (weltweit regional bis zu 80%) sind latent mit *Toxoplasma gondii* infiziert. Die Infektion ist für Schwangere (Schäden beim Fötus) und immunsupprimierte Patienten gefährlich. Bei Immunsuppression kann es zur Reaktivierung latenter Toxoplasma-Infektionen kommen, wobei zerebrale Infektionen [99, 100] und Chorioretinitis [101] im Vordergrund stehen. Daher sollte vor Beginn einer Biologikatherapie ein serologisches Toxoplasmose-Screening erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf Toxoplasmose muss hingegen eine PCR aus Blut oder Liquor durchgeführt werden.

Eine Antibiotikaprophylaxe ist nicht indiziert. Behandelt wird entweder mit Pyrimethamin plus Sulfadiazin (plus Folsäure) oder mit Clindamycin plus Pyrimethamin.

Akanthamöben sind weltweit ubiquitär verbreitet und die häufigsten fakultativ pathogenen Amöben. Sie kommen v.a. im Süßwasser und im Boden vor, können aber auch aus anthropogen beeinflussten Habitaten isoliert werden (Schwimbäder, Klimaanlage etc.). Es gibt eine Reihe von Fallberichten zu schweren Akanthamöben-Infektionen unter Immunsuppression, darunter auch ein Fall einer schnell progredienten Enzephalitis nach Therapie mit Rituximab, Plasmapherese und Steroiden [102]. ■

Literatur

1. Leeb B und Thalhammer F: Tuberkulose und Biologika. Supplementum zur Österr Ärztezeitung 2011; März (www.oegit.eu)
2. Keine Autoren angegeben: The International Immunogenetics Information System®. <http://www.imgt.org/mAb-DB/inde>. Zuletzt aufgerufen 2012/03/23.
3. Focosi D et al.: Immunosuppressive monoclonal antibodies: current and next generation. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1759-1768
4. Scherer K et al.: Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(6):411-426
5. Giezen TJ et al.: Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf* 2010;33(10):865-878
6. Giezen TJ et al.: Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008;300(16):1887-1896
7. Prinz JC: [Biologics. New drugs, new adverse reactions]. *Hautarzt* 2010; 61(8):668-675
8. Singh JA et al.: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2):CD008794
9. Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie: 2011. Checkliste TNF-alpha-Blocker. http://www.oeggh.at/images/stories/pdf2/checkliste_antitnfalpha_antikoerper2011.pdf. Zuletzt aufgerufen 2012/06/04.
10. Mariette X et al.: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(1):222-229
11. Kerdell F et al.: ESPRIT: Interim results from a 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *EADV Lisbon 2011. Abstract #PO1091*
12. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie: 2011. Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung im Rahmen von EHEC-assoziiertem HUS. www.DGI-net.de. Zuletzt aufgerufen 2012/04/02.
13. Carbone E et al.: Robustness of two MALDI-TOF mass spectrometry systems for bacterial identification. *J Microbiol Methods* 2012;89(2):133-136
14. Marklein G et al.: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2912-2917
15. Bader O et al.: Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1359-1365
16. Dhiman N et al.: Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1614-1616
17. Wieser A et al.: MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;93(3):965-974
18. Clerc O und Greub G: Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8): 1054-1061
19. Raja S et al.: Technology for automated, rapid, and quantitative PCR or reverse transcription-PCR clinical testing. *Clin Chem* 2005;51(5):882-890
20. Curtis JR et al.: Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1125-1133
21. Listing J et al.: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3403-3412
22. Bongartz T et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-2285
23. Bernatsky S et al.: Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1157-1160
24. Dixon WG et al.: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2368-2376
25. Galloway JB et al.: Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):124-131
26. Strangfeld A et al.: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1914-1920
27. Weinblatt M et al.: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2807-2816
28. Salliot C et al.: Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):25-32
29. Lang VR et al.: Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2011;e-pub: 2011/08/24;doi:10.1093/rheumatology/ker223
30. Gottenberg JE et al.: Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2625-2632
31. Dommasch ED et al.: The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1035-1050
32. Lawrance IC et al.: Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: an Australian and New Zealand experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(11):1732-1738
33. Colombel JF et al.: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126(1):19-31
34. Fidler H et al.: Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501-508
35. Lichtenstein GR et al.: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):621-630
36. Wollenberg A et al.: [Cutaneous side effects of EGFR inhibitors--appearance and management]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(4):149-154
37. Potthoff K et al.: Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011;22(3):524-535
38. Salmon-Ceron D et al.: Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):616-623
39. Southwick FS und Purich DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med* 1996;334(12):770-776
40. Kelesidis T et al.: Listeria endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of Listeria infections? *J Infect* 2010;60(5):386-396
41. Wallis RS et al.: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1261-1265
42. Allerberger F und Wagner M: Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(1):16-23
43. Gilbert DN et al.: „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“. 41. Aufl., 2011 ISBN 978-1-930808-65-2
44. Winthrop KL et al.: Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009;15(10):1556-1561

45. Brunasso AM et al.: Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(9):1700-1711
46. Horton PJ et al.: Antithymocyte globulin induction therapy in hepatitis C-positive liver transplant recipients. *J Gastrointest Surg* 2005;9(7):896-902
47. Kohrt HE et al.: Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):965-991
48. Kasahara S et al.: Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003;77(4):2469-2476
49. Stoop JN et al.: Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response. *Hepatology* 2007;46(3):699-705
50. Tur-Kaspa R et al.: Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(6):1627-1631
51. Iannitto E et al.: Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74(3):254-258
52. Yeo W et al.: Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90(7):1306-1311
53. Peck-Radosavljevic M et al.: [4. Austrian consensus-statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(9-10):280-302
54. Cornberg M et al.: [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49(7):871-930
55. Miehsler W et al.: A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4(3):221-256
56. Martyak LA et al.: Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2008;28(1):28-38
57. Garcia-Doval I et al.: Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1751-1755
58. Strangfeld A et al.: Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301(7):737-744
59. Domm S et al.: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159(6):1217-1228
60. Winthrop KL und Furst DE: Rheumatoid arthritis and herpes zoster: risk and prevention in those treated with anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1735-1737
61. Gentile G und Foa R: Viral infections associated with the clinical use of monoclonal antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1769-1775
62. Kim SY und Solomon DH: Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(3):165-174
63. Salvana EM und Salata RA: Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(2):274-290
64. Keyser FD: Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev* 2011;7(1):77-87
65. Koo S et al.: Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(1):117-138
66. Cavallo R: The laboratory of clinical virology in monitoring patients undergoing monoclonal antibody therapy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1781-1785
67. Lawlor G und Moss AC: Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(9):1620-1627
68. Carson KR et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113(20):4834-4840
69. Kelesidis T et al.: Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;15(1):e2-16
70. Woodrick RS und Ruderman EM: Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(1):639-652
71. Kappos L et al.: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10(8):745-758
72. Sorensen PS et al.: Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012;18(2):143-152
73. Bloomgren G et al.: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870-1880
74. Österborg A et al.: Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23(11):1980-1988
75. Kluin-Nelemans HC et al.: EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2008;112(4):1039-1041
76. Cohen J et al.: Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2005;129(2):229-239
77. Carpenter B et al.: Incidence and dynamics of Epstein-Barr virus reactivation after alemtuzumab-based conditioning for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90(5):564-570
78. Peleg AY et al.: Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):204-212
79. Park SH et al.: Infectious complications associated with alemtuzumab use for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: comparison with anti-thymocyte globulin. *Transpl Infect Dis* 2009;11(5):413-423
80. Wade JC: Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:368-374
81. Erard V et al.: BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005;106(3):1130-1132
82. Bechert CJ et al.: Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol* 2010;133(2):242-250
83. Cannon RM et al.: BK viral disease in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16(6):576-579

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Priv.-Doz. Dr. Burkhard Leeb, Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl, Dr. Rainer Gattlinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler, Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Dr. Claudia Honsig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Univ.-Prof. Dr. Theresia Popow-Kraupp, Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich, Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, OA Dr. Rudolf Rumetshofer, Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew-Illitschew, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Trautinger, Univ.-Prof. Dr. Karl Vass, Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia Walochnik, Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv, **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 9.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firmen Abbott, BristolMyersSquibb, Pfizer Corporation Austria

84. Myers GD et al.: Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath). *Bone Marrow Transplant* 2005;36(11):1001-1008
85. George D et al.: Adenovirus infection in paediatric allogeneic stem cell transplantation recipients is a major independent factor for significantly increasing the risk of treatment related mortality. *Br J Haematol* 2012;156(1):99-108
86. Brennan DC et al.: Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355(19):1967-1977
87. Hoshi D et al.: Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):122-127
88. Robert-Koch-Institut: 2005. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz in „Epidemiologisches Bulletin“, Sonderdruck vom 10. November 2005. http://www.rki.de/cln_162/nn_1270420/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.html. Zuletzt aufgerufen 2012/04/03.
89. Rahier JF et al.: European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):47-91
90. Furst DE et al.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i2-36
91. Perfect JR et al.: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):291-322
92. Wissmann G et al.: *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest* 2011;41(3):343-348
93. Noch unpublizierte Daten.
94. Bennett NJ, Medscape 2012. *Pneumocystis (carinii) jirovecii* Pneumonia Overview of PCP. <http://emedicine.medscape.com/article/225976-overview#aw2aab6c18>. Zuletzt aufgerufen 2012/04/03.
95. Green H et al.: Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3): CD005590
96. Zanger P et al.: Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;e-pub: 2011/10/12;doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03674.x
97. De Leonardi F et al.: Visceral leishmaniasis and anti-TNF-alpha therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3):503-506
98. Casabianca A et al.: Seronegative visceral leishmaniasis with relapsing and fatal course following rituximab treatment. *Infection* 2011;39(4):375-378
99. Young JD und McGwire BS: Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *N Engl J Med* 2005;353(14):1530-1531; discussion 1530-1531
100. Gonzalez-Vicent M et al.: Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPCT). *Ann Hematol* 2003;82(10):649-653
101. Lassoued S et al.: Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36(4):262-263
102. Meersseman W et al.: Rapidly fatal *Acanthamoeba* encephalitis and treatment of cryoglobulinemia. *Emerg Infect Dis* 2007;13(3):469-471

Mit finanzieller Unterstützung von



Bristol-Myers Squibb

