

Diplomarbeit

**Evaluierung von prädiktiven Labormarkern für das
Auftreten schwerer Infektionen nach
immunmodulierenden Therapien in rheumatischen
Erkrankungen**

Eine retrospektive Studie der rheumatologischen Spezialambulanz des LKH-
Universitätsklinikums Graz

eingereicht von

Natascha Kollbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Rheumatologie und Immunologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD. Dr. Martin Stradner

und

Dr.ⁱⁿ med. univ. Isabel Hodl

Graz am 03.08.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.08.2023

Natascha Kollbauer eh.

1. Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich vielmals bei meinen beiden DiplomarbeitbetreuerInnen Assoz. Prof. PD. Dr. med. univ. Martin Stradner und Dr.ⁱⁿ med. univ. Isabel Hodl bedanken, die mir mit viel Geduld und Unterstützung durch den Prozess geholfen haben. Vielen Dank für diese wertvolle fachliche Unterstützung, für Ihre Zeit. Dies hat mir das Scheitern meiner Arbeit erst ermöglicht.

Ich möchte mich auch bei meinen Freundinnen, im Besonderen bei Katharina, Ines und Anna-Sophie bedanken. Dank euch wurden die manchmal anstrengenden Minuten des Schreibens und Studierens wieder leichter. Dank euch behalte ich meine Studienzeit in wundervoller Erinnerung.

Und ich danke meinem Freund Cornelius, der mein ständiger Motivator und Anker ist.

Ein großes Dankeschön will ich meinen Eltern Heidi und Raimund aussprechen, die mich den gesamten Prozess begleitetet und unterstützt haben.

2. Inhaltsverzeichnis

1. Danksagungen.....	2
2. Inhaltsverzeichnis	3
3. Abkürzungsverzeichnis.....	6
4. Abbildungsverzeichnis	9
5. Tabellenverzeichnis	10
6. Zusammenfassung	11
7. Abstract in Englisch	13
8. Einleitung	15
8.1. <i>Wissenschaftlicher Hintergrund.....</i>	15
8.2. <i>Ziel</i>	15
8.3. <i>Immunsystem und Laborparameter</i>	16
8.3.1. <i>Angeborene, unspezifische Immunabwehr</i>	17
8.3.2. <i>Spezifisches, erworbenes Immunsystem.....</i>	19
8.4. <i>Rheumatische Erkrankungen</i>	21
8.4.1. <i>Arthritiden</i>	21
8.4.2. <i>Spondylarthritiden</i>	22
8.4.3. <i>Kollagenosen</i>	23
8.4.4. <i>Myositiden</i>	25
8.4.5. <i>Vaskulitiden</i>	26
8.4.6. <i>IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen</i>	28
8.4.7. <i>Sonstige</i>	28
8.5. <i>Therapiemöglichkeiten</i>	29
8.5.1. <i>Allgemein</i>	29
8.5.2. <i>Medikamentöse Therapie</i>	29
8.5.3. <i>Symptomatische Pharmakotherapie</i>	29
8.5.4. <i>Glucocorticoide</i>	30
8.5.5. <i>Basistherapeutika</i>	32
8.5.5.1. <i>csDMARDs</i>	34
8.5.5.2. <i>tsDMARDs</i>	39
8.5.5.3. <i>bDMARDs –</i>	41
8.5.6. <i>Sonstige</i>	49

8.6. <i>Komplikationen der medikamentösen Therapie - Immundefekt, Immundefizienz</i>	51
8.6.1. <i>Primärer Immundefekt (PID)</i>	51
8.6.2. <i>Sekundärer Immundefekt (SID)</i>	52
8.6.3. <i>Was ist bis jetzt bekannt? Medikamente und SID</i>	56
8.7. <i>Forschungshypothese</i>	58
9. <i>Material und Methoden</i>	59
9.1. <i>Zielgrößen (Endpunkte)</i>	59
9.1.1. <i>Haupt- und Nebenzielgrößen</i>	59
9.2. <i>Methodik und Datensammlung</i>	59
9.2.1. <i>PatientInnenkollektiv</i>	59
9.2.2. <i>Fallzahlplanung</i>	60
9.2.3. <i>Datenschutz</i>	60
9.2.4. <i>Nutzen-Risiko-Evaluierung</i>	60
9.3. <i>Statistik</i>	61
9.3.1. <i>Geplante Auswertung</i>	61
10. <i>Ergebnisse – Resultate</i>	62
10.1. <i>Deskriptive Statistik</i>	62
10.1.1. <i>PatientInnenkollektiv allgemein</i>	62
10.1.1.1. <i>Anzahl der PatientInnen und Fälle</i>	62
10.1.1.2. <i>Geschlechterverteilung gesamt</i>	62
10.1.1.3. <i>Diagnosenverteilung</i>	62
10.1.1.4. <i>Geschlechterverteilung – bestätigte Fälle</i>	64
10.1.1.5. <i>Severe Adverse Events</i>	64
10.1.1.6. <i>Geschlechterverteilung der SAE-PatientInnen</i>	64
10.1.1.7. <i>Diagnosenverteilung SAE-Patientinnen</i>	65
10.1.1.8. <i>Altersverteilung</i>	65
10.1.2. <i>Medikamentenverteilung</i>	66
10.1.2.1. <i>Medikamente zum Abnahmezeitpunkt</i>	66
10.1.2.2. <i>Medikamentenverteilung: SAE-Patientinnen</i>	68
10.1.2.3. <i>Medikamentenhistorie der SAE-PatientInnen</i>	69
10.1.3. <i>Laborparameter der SAE-Patientinnen</i>	70
10.1.3.1. <i>Laborparameter: Mittelwerte</i>	71
10.1.4. <i>Laborparameter der SAE-Patientinnen zum Zeitpunkt der SAE</i>	72
10.1.4.1. <i>Boxplot zu einzelnen, auffälligen Laborparametern</i>	73

10.1.4.2. Verlauf einzelner, auffälliger Laborparameter über alle Termine	76
11. Diskussion	79
11.1. Antworten auf die Forschungsfrage, Vergleichende Erläuterungen	79
11.2. Schlussfolgerung	83
11.3. Limitation, Einschränkungen zu Inhalt und Methode	84
11.4. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	85
12. Literaturverzeichnis	86
13. Anhang	95
13.1. Legende: Medikamentengruppeneinteilung	95
13.2. Diagnoseneinteilung in Gruppen	96

3. Abkürzungsverzeichnis

AbC	Abatacept
ADM	Adalimumab
ANA	Antinukleäre Antikörper
Ana	Anakinra
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zellen
Apre	Apremilast
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASS	Antisynthetase-Syndrom
AZA	Azathioprin
bDMARD	Biologic DMARD
BM	Belimumab
boDMARD	Biologic original DMARD
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
bsDMARD	Biosimilar DMARD
CD	Cluster of Differentiation
Col	Colchizin
COP	Kryptogen-organisierte Pneumonie
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD
CSP	Ciclosporin A
CYC	Cyclophosphamid
CZB	Certolizumab
Dap	Dapson
DM	Dermatomyositis
DMARD	DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG
EEC	Etanercept
FM	Fibromyalgie
GC	Glucocorticoide
GMB	Golimumab
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis

HCQ	Hydroxychloroquinsulfat
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IFM	Infliximab
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukine
IXMB	Ixekizumab
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
JKI	Tofacitnib
JKI	Baricitinib
LF	Leflunomid
LN	Lupusnephritis
Mb	Morbus
MC	Mepacrin
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MHC	Major-Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OZM	Omalizumab
p. o.	Per oral, per os
PAN	Polyarteriitis Nodosa
PC	Polychondritis
PM	Polymyositis
PMR	Polymyalgia rheumatica
PsA	Arthritis psoriatica
PSS	Primäres Sjögren-Syndrom
RA	Rheumatische Arthritis
RTX	Rituximab
SAE	Severe Adverse Event
SASP	Sulfasalazin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
SCIG	Subcutane Immunglobuline

SID Sekundärer Immundefekt
SLE Systemischer Lupus erythematodes
SMB Secukinumab
SSc Systemische Sklerose
TCZ Tocilizumab
TKI Imatinib
TNF Tumornekrosefaktor
tsDMARD Targeted synthetic DMARD
UKM Ustekinumab
WHO World Health Organization
z. B. Zum Beispiel

4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Chemische Struktur von Biologicals (41)	43
Abbildung 2 – Diagnosenverteilung	63
Abbildung 3 – Altersverteilung Boxplot	66
Abbildung 4 – Medikamentengruppenverteilung des Gesamtkollektivs	68
Abbildung 5 –Medikamentengruppenverteilung der SAE-Patientinnen	69
Abbildung 6 – Medikamentenhistorie der SAE-Patientinnen	70
Abbildung 7 – CD19% (Einheit in %Lymphozyten)	74
Abbildung 8 – CD19absolut (Einheit in / μ L).....	75
Abbildung 9 – Lymphozytenanzahl in %Lymphozyten	75
Abbildung 10 – Relativer Lymphozytenwert im Verlauf aller Termine	76
Abbildung 11 – relative Gesamt-B-Zell-Zahl im Verlauf aller Termine	77
Abbildung 12 – Gesamt B-Zell-Zahl (CD19abs) im Verlauf aller Termine	77
Abbildung 13 – IgG-Wert im Verlauf aller Termine.....	78

5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Komponenten des Immunsystems, adaptiert nach (3)	17
Tabelle 2 – Einteilung der Vaskulitiden, adaptiert nach (28).....	26
Tabelle 3 – Einteilung der Kortison Dosierung, adaptiert nach (44)	30
Tabelle 4 – Nomenklatur DMARDs, adaptiert nach (52)	33
Tabelle 5 – Fälle pro PatientIn	62
Tabelle 6 – Geschlechterverteilung insgesamt	62
Tabelle 7 – Diagnosenverteilung	63
Tabelle 8 – Geschlechterverteilung der bestätigten Fälle	64
Tabelle 9 – Arten und Verteilung von Severe Adverse Events	64
Tabelle 10 – Geschlechterverteilung: Severe Adverse Event.....	64
Tabelle 11 – Diagnosenverteilung: Severe Adverse Events	65
Tabelle 12 – Gegenüberstellung der Altersverteilung	65
Tabelle 13 – Medikamentengruppen der Patientinnen	67
Tabelle 14 – Normwerte	71
Tabelle 15 – Laborparameter im Vergleich	72
Tabelle 16 – Laborparameter der einzelnen Fälle im Überblick.	73
Tabelle 17 – Laborparameter der SAE-Patientinnen im Durchschnitt	73

6. Zusammenfassung

Einführung

Immundefekte bezeichnen Erkrankungen, die primär durch eine verringerte Immunantwort auf Pathogene charakterisiert sind. Diese Defizienz kann primär (angeboren) oder sekundär (erworben) sein.

Für die Diplomarbeit sind vor allem sekundäre Immundefekte (SID) relevant, welche unter anderem iatrogen verursacht auftreten. Dies bedingen in erster Linie medikamentöse Therapien mit Immunsuppressiva, wie Glukokortikoiden, Zytostatika und Biologika. In weiterer Folge können sich dadurch schwere hospitalisierungspflichtige Infektionen, die als sogenannte Severe Adverse Events (SAE) gelten, manifestieren. Um diese mögliche (Spät-)Komplikation der Arzneimittelgaben näher zu untersuchen, sollen im Rahmen einer Diplomarbeit immunologische Laborparameter von PatientInnen der rheumatologischen Spezialambulanz, die bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen Immunsuppressiva erhalten haben, retrospektiv analysiert werden. Die Hypothese, dass PatientInnen mit einem SAE bereits vorab eine Prädisposition für Infektionen anhand von Laborparametern aufweisen, wird in dieser Diplomarbeit exploriert.

Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgt eine retrospektive Auswertung der Labordaten (FACS-Analyse, Immunglobuline quantitativ) sowie eine qualitative Analyse von Daten aus MEDOCS (demographische Daten, Infekte, Therapie) von PatientInnen, welche im Zeitraum zwischen 1.1.2018 und 31.12.2019 in der rheumatologischen Ambulanz erschienen sind.

Ergebnisse

Im genannten Zeitraum wurden 725 Ambulanzbesuche von 370 PatientInnen ausgewertet. Davon hatten 305 PatientInnen eine diagnostizierte entzündlich-rheumatische Erkrankung. Von den 305 PatientInnen erlitten n=6 (2%) PatientInnen einen schweren, hospitalisierungspflichtigen Infekt. Alle n=6 PatientInnen waren weiblich, nahmen während des Beobachtungszeitraum immunsuppressive Medikamente ein und wiesen einen relativen Lymphozytenmangel auf (Median=11% Lymphozyten, Normwert: 20-40% Lymphozyten). Dabei waren vor allem die Gesamt-B-Zellen (CD19absolut-Zellen) mit einem Median=53/ μ L vermindert (Normwert: 61-415/ μ L).

Konklusion

Mit dieser Arbeit konnte dargelegt werden, dass die Entstehung eines sekundären Immundefekts mit Manifestation schwerer Infekte multifaktoriell ist und sich damit auch das Zurückführen eines Infektes auf nur einen prädisponierenden Faktor als schwierig erweist. Ein Severe Adverse Event in Folge eines sekundären Immundefekts ist selten (in unserer Kohorte 2%). Immunsuppressive Medikamente, insbesondere Glucocorticoide, csDMARDs (Basismedikamente) und Rituximab, können einen Mangel an Lymphozyten (insbesondere B-Zellen) verursachen und somit einen potenziellen Risikofaktor für die Entwicklung eines hospitalisierungspflichtigen Infektes darstellen.

7. Abstract in English

Introduction

Immunodeficiencies refer to diseases that are primarily characterized by a reduced immune response to pathogens. This deficiency can be primary (congenital) or secondary (acquired).

For the diploma thesis, secondary immunodeficiencies (SID) are relevant, which are caused iatrogenically. This is primarily caused by drug therapies with immunosuppressants, such as glucocorticoids, cytostatics and biologics. Subsequently, severe infections (Severe Adverse Event, SAE) can manifest themselves. In order to investigate this possible (late) complication of drug administration more closely, immunological laboratory parameters of patients of the rheumatological outpatient clinic who have received immunosuppressants for rheumatic autoimmune diseases will be analyzed retrospectively within the framework of a diploma thesis. The hypothesis that patients with SAE have a predisposition to infection based on laboratory parameters is explored in this thesis.

Methods

To answer the question, a retrospective analysis of laboratory data (FACS analysis, immunoglobulins quantitative) and a qualitative analysis of data from MEDOCS (demographic data, infections, therapy) of patients who appeared in the rheumatology outpatient clinic between January 1, 2018 and December 31, 2019 will be performed.

Results

During the period, 725 outpatient clinic visits of 370 patients were evaluated. Of these, 305 patients had a diagnosed inflammatory rheumatic disease. Of the 305 patients, n=6 (2%) patients suffered from a severe infection requiring hospitalization. All n=6 patients were female, took immunosuppressive drugs during the observation period and showed a relative lymphocyte deficiency (median=11%lymphocytes, normal value: 20-40% lymphocytes). In particular, CD19 cells (B cells) were decreased (median=53/ μ L , normal value: 61-415/ μ L).

Conclusion

With this work it could be shown that the development of a secondary immunodeficiency with manifestation of severe infections is multifactorial. The attribution of an infection to only one predisposing factor is therefore difficult due to the diversity and individuality of the possible causes. A severe adverse event as a result of a secondary immunodeficiency is rare (in our cohort 2%). Immunosuppressive drugs, especially glucocorticoids, csDMARDs (basic drugs) and rituximab can cause a deficiency of lymphocytes (especially B cells) and thus represent a potential risk factor for the development of an infection requiring hospitalization.

8. Einleitung

8.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei Immundefekten handelt es sich um Erkrankungen des Immunsystems, aufgrund derer die Immunantwort auf Pathogene zu gering ausfällt bzw. fehlreguliert ist. Pathophysiologisch können verschiedenste Mechanismen zu Grunde liegen, u. a. eine gestörte Proliferation oder Funktion der T- und/oder B-Lymphozyten, eine verminderte Antikörperbildung, Störungen des Komplementsystems oder auch Granulozytendefekte. Diese Defizienz kann primär (angeboren) oder sekundär (erworben) sein. (1) (2)

Unsere Studie beleuchtet sekundäre Immundefekte (SID). Diese können in jedem Lebensalter als Folge diverser Grunderkrankungen (z. B. hämatologische Malignome) oder iatrogen verursacht auftreten. Letzteres in erster Linie durch medikamentöse Therapien mit Immunsuppressiva, wie Glukokortikoiden, Zytostatika und Biologika. In weiterer Folge können sich dadurch schwere Infektionen manifestieren. (1) (2)

Um diese mögliche (Spät-)Komplikation der Arzneimittelgaben näher zu untersuchen, sollen im Rahmen dieser Diplomarbeit immunologische Laborparameter von PatientInnen der rheumatologischen Spezialambulanz, die bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen Immunsuppressiva (hochdosierte Glukokortikoide und/oder synthetic sowie biologic Disease-modifying anti-rheumatic drugs (s- bzw. bDMARDs) erhalten haben, retrospektiv analysiert werden.

Das Auffinden einer Korrelation zwischen prädisponierenden Laborparametern und dem Auftreten eines sekundären Immundefektes könnte sich nachhaltig positiv auf zukünftige Therapieentscheidungen von betroffenen PatientInnen auswirken.

8.2. Ziel

Ziel der Datenanalyse ist herauszustellen, ob es während der Therapie oder nachfolgend kausal zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung in Form eines schweren (d. h. in erster Linie Hospitalisierung erfordernden) Infektes kam. Dabei sind für die Analyse die Art und Schwere des Infektes von Relevanz und vor allem das etwaige Vorhandensein von Auffälligkeiten in den untersuchten Laborparametern (vor Therapiebeginn sowie währenddessen), die mit einer

Prädisposition zur Entwicklung eines sekundären Immundefektes assoziiert sein könnten.

Darüber hinaus werden Nebenaspekte untersucht, die einen Einfluss auf das Entstehen einer sekundären Immundefizienz haben könnten.

Bevor näher auf die Ziele und Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse eingegangen werden kann, ist es essenziell, die grundlegenden Mechanismen des Körpers zu beschreiben, die erst zu den erwähnten Auswirkungen einer rheumatischen Erkrankung oder zu einem Immundefekt führen können. Dafür gehe ich im Näheren auf das menschliche Immunsystem, auf die für die Diplomarbeit relevanten rheumatischen Erkrankungen sowie auf die Diagnostik und die dafür notwendigen Laborparameter ein. Zudem folgt eine Erläuterung der aktuellen sowie historischen pharmakologischen Therapien von Erkrankungen des rheumatologischen Formkreises.

8.3. Immunsystem und Laborparameter

Das Immunsystem dient dem Schutz des menschlichen Organismus, indem verschiedene Pathogene vernichtet bzw. ausgeschleust werden. Stimuliert wird das Immunsystem von diversen Erregern durch Infektionen (wie Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten), von körpereigenen Zellen, welche im Zuge von Verletzungen etc. zugrunde gegangen sind, oder maligne entarteten Zellen. Die Arbeit des Immunsystems erfolgt unter optimalen Voraussetzungen unbemerkt und resultiert in einer Immunität. (3)

Dies geschieht mithilfe der zwei Komponenten des Immunsystems, der angeborenen und erworbenen Immunabwehr. Das angeborene Immunsystem sorgt für eine erste, effiziente Infektabwehr. Das erworbene Immunsystem zeichnet sich durch eine spezifische Immunreaktion aus, welche nach Erkennung der Antigene unter anderem spezifische Antikörper generieren. Beide haben gemeinsam, dass sie aus einem zellulären und humoralen (=an Blutplasma gebundenen) Anteil zusammengesetzt sind (*siehe Tabelle 1*).

Immunsystem	Komponenten	
<i>Angeboren</i> (<i>unspezifisch</i>)	Zellulär	<ul style="list-style-type: none"> • Granulozyten • Monozyten/Makrophagen • Mastzellen • Natürliche Killerzellen (NK-Zellen = CD3-Lymphozyten)
	humoral	<ul style="list-style-type: none"> • Komplementsystem • Lysozym • Akute-Phase-Proteine • Zytokine
<i>Erworben</i> (<i>spezifisch</i>)	zellulär	<ul style="list-style-type: none"> • B-Lymphozyten • T-Lymphozyten
	humoral	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörper • Zytokine

Tabelle 1 – Komponenten des Immunsystems, adaptiert nach (3)

8.3.1. Angeborene, unspezifische Immunabwehr

Die angeborene Immunabwehr arbeitet mithilfe von äußeren mechanischen Barrieren (epitheliale Barriere, Schleimhaut, Zilien/Härchen) und inneren Barrieren (zelluläre und humorale Bestandteile). Die **zellulären Bestandteile** beinhalten u. a. Granulozyten, Monozyten, welche als Vorläufer der Makrophagen gelten, Mastzellen, dendritische Zellen und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen.)

Die Zellen werden durch **Zytokine** (z. B.: TNF- α und IL-1 β , s. u.) zum Ort der Infektion gelockt (Chemotaxis). (4)(5)

Zudem werden die Immunzellen am Ort des Erregers zu angriffsbereiten Zellen und schädigen die Erreger durch Phagozytose und **Lysozym**-Freisetzung. Eine Verstärkung der Phagozytose erfolgt, wenn die Antigene zusätzlich opsonisiert sind, also mit Antikörpern (IgM, IgG) oder **Komplementfaktoren** markiert wurden. Die Phagozytose wird durch eine Opsonisierung um das 5000-fache gesteigert. (4)(5)

Das Komplementsystem besteht aus ca. 20 Proteasen, welche ihre Wirkung komplementär zu den spezifischen Antikörpern im Rahmen einer Komplementkaskade entfalten und Fremdzellen und virusinfizierten Zellen am Ende der Kaskade durch Zellyse abtöten können. Die abzutötenden Zielzellen sind entweder mit Immunglobulinen opsonisiert (klassischer Weg) oder durch andere Membranstrukturen gekennzeichnet. (4)(5)

Die Funktion von Natürlichen Killerzellen (**NK-Zellen**) besteht in der unspezifischen Abwehr von Viren, Mykobakterien oder Tumorzellen. Auch sie erkennen infizierte Zellen anhand des Fehlens von HLA-Oberflächenproteine und bewirken durch zelleigene Enzyme die Zytolyse dieser, ohne davor auf die Zelle sensibilisiert

worden zu sein. (4) HLA-Oberflächenproteine (*human leukocyte antigen*) befinden sich auf menschlichen Zellen und dienen dazu, dass körpereigene (mit HLA-Oberflächenantigenen) von körperfremden (ohne HLA - oder mit einem sich von den körpereigenen Zellen unterscheidenden HLA-Oberflächenantigen) zu differenzieren. (4) Der Genort für das HLA-Genprodukt wird als **Major Histocompatibility complex** (MHC) bezeichnet. (6)

Monozyten sind in der Lage ins Gewebe einzuwandern und sich zu **Makrophagen** zu differenzieren, welche professionelle Phagozyten darstellen. Zudem sind sie Antigen-präsentierende Zellen und setzen Substanzen, u. a. Enzyme und Zytokine, frei. Auch **neutrophile Granulozyten** sind Phagozyten, die vor allem Bakterien eliminieren. (5)

Zytokine

Für die Kommunikation zwischen den Komponenten und die Steuerung der Reaktion sind die Signalproteine, sogenannte Zytokine, verantwortlich.

Die Bildung erfolgt durch zahlreiche Zellen, darunter Leukozyten, Fibroblasten oder virusinfizierten Zellen. Die Wirkung entfaltet sich para- und autokrin, teilweise auch endokrin und erreicht zahlreiche Zellen und Gewebe.

Sie lassen sich in Wachstumsfaktoren, Hämatopoetine (Wachstumsfaktoren für die Hämatopoese) und Zytokine des Immunsystems einteilen. (7)(8)

Hämatopoetine sind wichtig für die Differenzierung, das Überleben und das Wachstum von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen. Sie überschneiden sich teilweise mit den Zytokinen des Immunsystems. Beispiele sind **Interleukine** (IL), **MCSF** (macrophage colony stimulating factor), **GMCSF** (Granulozyt-macrophage Colony-stimulating-Factor) und der **GCSF** (Granulozyt-colony-stimulating factor). (7)(8)

Zytokine des Immunsystems haben eine regulierende und koordinierende Funktion auf die Differenzierung, Proliferation und Funktion von Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Zu ihnen zählen Interferon- α (IFN- α), Interferon- β (IFN- β), und Interferon- γ (IFN- γ), der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sowie diverse Interleukine (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6) und Arachidonsäure-Derivate (Prostaglandine, Leukotriene). Zytokine werden dabei auch als Angriffspunkt verschiedener immunmodulatorischen Therapien verwendet. (7)(8)

Im Rahmen dieser organisierten Immunreaktion werden die in den Leukozyten gebildeten Zytokine freigesetzt und stimulieren so die Bildung von **Akute-Phase-Proteinen** in der Leber. Zu den Akute-Phase-Proteinen zählt u. a. das C-reaktive Protein, welches unter physiologischen Bedingungen nur in sehr geringem Ausmaß im menschlichen Organismus nachweisbar ist. Bei Infektionen steigt die Konzentration stark, aktiviert das Komplementsystem und trägt zur Anlagerung der Komplementfaktoren an fremde Zellen bei. (4)

Zeichen einer akuten systemischen Entzündungsreaktion

Im Falle einer **systemischen Entzündungsreaktion** werden im Rahmen der sogenannten Akute-Phase-Reaktion Zytokine (z. B.: IL-1 β , IL-6 und TNF- α) in großem Ausmaß von den aktivierten Makrophagen/Monozyten freigesetzt, wodurch über den Hypothalamus Fieber ausgelöst wird und in der Leber vermehrt Proteine, wie CRP und weitere Agglomerine sowie Albumin, synthetisiert werden. Vor allem die sogenannten Agglomerine verursachen durch eine Erythrozyten-Kumulation die Erhöhung der **Blutsenkungsgeschwindigkeit** (BSG). (4) Die BSG bezeichnet diejenige Geschwindigkeit, mit welcher Blutkörperchen im ungerinnbar gemachten Blut in einer Röhre sedimentieren. Eine erhöhte BSG gibt so einen Hinweis auf eine akute systemische Entzündungsreaktion. (5)

Diese geht zudem mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl (**Leukozytose**) einher. Vor allem der Anstieg der Neutrophilen Granulozyten (Neutrophilie) trägt zur Leukozytose bei. Junge, stabkernige neutrophile Granulozyten werden im Knochenmark vermehrt produziert und in das periphere Blut ausgeschwemmt. Dieser Vorgang bewirkt eine sogenannte **Linksverschiebung der Leukozyten**. Damit ist gemeint, dass sich die Häufigkeitsverteilung der Neutrophilen Granulozyten von den älteren Segmentkernigen zu den jüngeren stabkernigen Neutrophilen, also grafisch betrachtet nach links, verschiebt. (5)

8.3.2. Spezifisches, erworbenes Immunsystem

Das **spezifische Immunsystem** wird erst nach der Geburt erworben.

Im Gegensatz zur unspezifischen Komponente des Immunsystems wird die spezifische Abwehr langsam, innerhalb von Tagen, aktiviert. (6) Antigene werden spezifisch erkannt und anschließend eliminiert. Zudem besteht die Fähigkeit des Erlangens eines **Immungedächtnisses**. (4) Bestandteile sind **zelluläre** (z. B.: **T- und B-Lymphozyten**) sowie **humorale** Komponenten (z. B.: **Immunglobuline**). (4)

T-Zellen

Nachdem Antigene vom Immunsystem prozessiert wurden, werden sie von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) den naiven T-Zellen präsentiert.⁽⁴⁾ Nach Andockung einer APC an den T-Zellrezeptor folgt die Expression von Interleukin-2 (IL-2) in der T-Zelle, wodurch die klonale Expansion der T-Zelle ausgelöst wird.⁽⁶⁾ T-Lymphozyten proliferieren und differenzieren sich daraufhin zu T-Effektorzellen und **T-Gedächtniszellen**. Die **T-Effektorzellen** werden nochmals unterteilt in T-Helferzellen (CD4+) und zytotoxische T-Zellen (CD8+).⁽⁶⁾ Anschließend erfolgt die Differenzierung in verschiedene Subpopulationen: Dazu zählen die von Makrophagen-aktivierten (inflammatorischen) Typ-1 T-Helferzellen (T_{H1}) und die Typ-2-T-Helferzellen (T_{H2}), welche an einer Parasiteninfektion sowie einer allergischen Reaktion beteiligt sind. Weitere Effektorzellen sind die T_{H17} -Zellen, welche Zytokine wie IL-17 und IL-22 freisetzen. Die T_{FH} -Zellen (Follikuläre T-Helferzellen) unterstützen B-Zellen dabei, spezifische Antikörper in den Lymphfollikeln zu produzieren. Im Gegensatz zu den aktivierenden Funktionen der oben genannten Effektorzellen ist die regulatorische T-Zelle (T_{reg}) zur Unterdrückung der T-Zellantwort und somit zur Unterdrückung der Immunantwort in der Lage.⁽⁹⁾

B-Zellen

Die naive B-Zelle verfügt über IgD- und IgM-Oberflächenproteine, die zur Antigenbindung fähig sind. Sie können dadurch das Antigen internalisieren, aufarbeiten und mit ihrem HLA-2-Oberflächenprotein den T_{FH} Zellen präsentieren. Folglich produziert die T_{FH} -Zelle das Zytokin IL-21 und bewirkt so die klonale Selektion der B-Zelle und die Differenzierung der naiven-B-Zelle in eine Plasmazelle.⁽¹⁰⁾ Die Plasmazelle ist für die Produktion von Immunglobulinen (IgM, IgG, IgA, IgE), also für die spezifische humorale Immunabwehr, verantwortlich.⁽⁴⁾

Labor

Die erwähnten Bestandteile des Immunsystems sind labortechnisch im Differenzialblutbild nachweisbar. Die kernhaltigen Leukozyten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Morphologie im Blutaussstrich und werden in Neutrophile, Eosinophile, Basophile Granulozyten, Monozyten bzw. Makrophagen unterteilt. Dahingegen können B- und T-Lymphozyten nicht hinsichtlich ihrer Morphologie unterschieden werden, weshalb zur Differenzierung Oberflächenproteine

herangezogen werden. Die T-Zellen werden durch Exprimierung von CD3-, CD4- bzw. CD8- Oberflächenantigenen erkannt, die B-Zellen durch CD-19. Die ebenso zu den Lymphozyten zählenden NK-Zellen besitzen keine T- und B-Zellrezeptoren, zeichnen sich phänotypisch aber durch das Tragen von CD56-Molekülen aus. Eine andere NK-Subpopulation trägt das CD16 (FcγRIII)-Molekül.⁽⁴⁾

8.4. Rheumatische Erkrankungen

Erkrankungen des rheumatischen Formkreises sind vielfältig und werden im Rahmen dieser Diplomarbeit grob in Arthritiden, Spondylarthritiden, Kollagenosen, Myositiden, Vaskulitiden und IgG4-assoziierte Erkrankungen eingeteilt.

Im Folgenden wird kurz auf die wichtigsten pathophysiologischen Grundlagen eingegangen, welche als relevant für die Therapie der jeweiligen Erkrankungen gelten. ⁽¹¹⁾

8.4.1. Arthritiden

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine Systemerkrankung, welche gegen mesodermales Gewebe, insbesondere gegen Gelenke, gerichtet ist. Als Folge von Entzündungsprozessen kommt es zu Gelenksveränderungen mit Knochen-, Knorpel und Weichteildestruktion. ⁽¹¹⁾

Die genaue Ätiologie ist bisher noch unbekannt. Die am Immunprozess beteiligten Immunkomponenten sind dahingegen bereits zum Teil aufgeschlüsselt: Der Krankheitsausbruch findet in der Synovialmembran statt und wird vermutlich durch die Reaktion von T-Lymphozyten auf ein noch unklares Antigen initiiert. Die weitere Steuerung der Immunreaktion erfolgt vor allem durch die Zytokine TNF- α , Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Als Folge der chronischen Entzündungsreaktion bildet die Synovialmembran einen Pannus (=bindegewebige Wucherung) und eine Blutgefäßproliferation findet statt. ⁽¹¹⁾

Unter anderem sind Rituximab (CD20-AK), Anti-TNF- α -AK, sowie die Hemmung co-stimulatorischer Signale (mittels Abatacept) mögliche **therapeutische Maßnahmen**, die genau in diesen Pathomechanismus eingreifen. ⁽¹¹⁾

Arthritis urica vera – Gicht

Als Gicht wird eine akute bzw. chronische kristallinduzierte Arthritis bezeichnet, welche zumeist auf eine renale Hypoexkretion zurückzuführen ist. Dadurch kommt es zu einer Hyperurikämie mit Übersättigung der Körperflüssigkeiten und Ausfällung von Harnsäurekristallen. Auch auf den Gelenksbestandteilen kommt es zur Uratablagerungen und darauffolgend zur reaktiven Leukozyteninvasion und Entzündung.⁽¹²⁾

Juvenile idiopathische Arthritis - JIA

Der Begriff „juvenile idiopathische Arthritis“ (JIA) bezeichnet rheumatische Erkrankungen mit Gelenksentzündungen, welche zumindest sechs Wochen andauern und sich vor dem 16. Lebensjahr erstmalig manifestieren. Anhand der ILAR-Kriterien (International League of Associations for Rheumatology) werden sieben Subtypen unterschieden. Die Einteilung basiert auf klinischen Parameter wie Geschlecht, Alter, Zahl betroffener Gelenke und Befallsmuster. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Die für die **Therapie** eingesetzten Medikamente entsprechen denen der rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter. Die oft fehlende Medikamentenzulassung für Kinder ist jedoch zu beachten. Vor allem NSAR, Glukokortikoide (intraartikulär) und Methotrexat kommen zum Einsatz. ⁽¹⁵⁾

8.4.2. Spondylarthritiden

Der Begriff fasst rheumatische Erkrankungen mit ähnlichen klinischen, genetischen und serologischen Gemeinsamkeiten zusammen. Dazu gehören die inflammatorische Beteiligung des Achsenskeletts im Sinne einer Polyenthesitis der Wirbelsäule, eine periphere Enthesitis und/oder Daktylitis. Eine Enthesitis bezeichnet eine Entzündung der Sehnen- und Bänderansätze an den Knochen. Zusätzlich sind inflammatorische Manifestationen möglich, welche nicht die Gelenke betreffen. Uveitis, Psoriasis, Urethritis, Konjunktivitis, Aortitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zählen dazu. ⁽¹⁶⁾

Zu Spondylarthritiden zählende Krankheitsbilder sind die ankylosierende Spondylitis (Mb Bechterew), reaktiven Spondylarthritiden, Spondylarthritiden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, undifferenzierte Spondyloarthritiden und die Psoriasisarthritis. ⁽¹¹⁾

Ankylosierende Spondylarthritis (Mb Bechterew, AS)

Die im deutschen Sprachraum unter Morbus Bechterew verbreitete rheumatische Erkrankung wird international als ankylosierende Spondylitis, AS, bzw. Spondylitis ankylosans, bezeichnet. Prädilektionsstellen des Krankheitsbilds sind Sakroiliakal- und die Vertebralgelenke. (17)

Das Auftreten ist bei Männern häufiger als Frauen (18) und korreliert mit dem Vorhandensein des Leukozyten Antigens HLA-B27 (>90%). Als weitere mögliche Ätiologie werden bakterielle Infektionen (z. B.: Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Echerichia coli) diskutiert. (17)

Arthritis psoriatica (PsA)

Die Psoriasisarthritis bezeichnet eine Gelenkerkrankung mit entzündlichen Geschehen. Sie kann vor oder während dem Auftreten einer Psoriasis, also einer chronisch- entzündlichen Hauterkrankung, auftreten.

Männer und Frauen sind ca. gleich häufig betroffen.

Ätiologisch werden genetische, immunologische sowie Umweltfaktoren diskutiert. PatientInnen zeigen, genauso wie bei der ankylosierenden Spondylarthritis, eine höhere HLA-B27-Frequenz. Es können auch bakterielle und virale Infektionen bei der Krankheitsentstehung beteiligt sein. (18)

8.4.3. Kollagenosen

Die Kollagenosen fassen eine Gruppe von Erkrankungen zusammen, bei welchen eine generalisierte Veränderung des Bindegewebes als Ursache angenommen wurde. Der Begriff „Kollagenosen“ wurde von Klemperer geprägt und wird auch heute noch verwendet, auch wenn bereits feststeht, dass Kollagen keiner biochemischen oder strukturellen Veränderung ausgesetzt ist. Als Gemeinsamkeit gilt das Vorhandensein von ANA (Antinukleären Antikörpern). Krankheitsbilder, die in diese Gruppe fallen, sind der Systemische Lupus erythematoses (SLE), die Systemische Sklerose (SSc), das Sjögren-Syndrom (PSS) und Myositiden wie die Dermatomyositis und Polymyositis. (11)

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Beim SLE handelt es sich um eine systemische Erkrankung autoimmuner Genese, welche generalisiert auftritt und zahlreiche Organsysteme befällt. Betroffen sind vor allem junge Frauen im gebärfähigen Alter. Autoantikörper gegen

Zellkernbestandteile führen zur entzündungsbedingten Schädigung von Gefäßbindegewebe und können so theoretisch jedes Organ betreffen. Klinische Erscheinungsbilder reichen demnach von Arthritiden, Glomerulonephritiden bis hin zu Vaskulitiden. Eine prognosebestimmende Organmanifestation stellt die Lupusnephritis (LN) dar. Neben dem systemischen Lupus erythematoses gibt es auch eine kutane Form, bei welcher nur die Haut betroffen ist. (19)

Der Grund für das Auftreten der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt, jedoch wird eine multifaktorielle Genese vermutet, bei welcher genetische, hormonelle und Umweltfaktoren sowie eine gestörte Immunregulation eine Rolle spielen. (19)

Systemische Sklerose (SSc)

Die systemische Sklerose, auch Sklerodermie genannt, ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch eine Vermehrung des Bindegewebes zu einer diffusen Sklerose der Haut und die inneren Organe führt. Von diesem Krankheitsbild ist die zirkumskripte Sklerodermie (Morphea) streng abzugrenzen, da diese nie mit einem systemischen Organbefall einhergeht, sondern nur mit einer Hautsklerosierung. (20)

Eine Sonderform der zirkumskripten Sklerodermie stellt die Eosinophile Fasziitis dar, bei welcher Muskelfasziien mitbeteiligt sind. (20)

Von der SSc sind häufiger Frauen betroffen, der typische Altersgipfel ist in der 3.-5. Lebensdekade. (11)

Die genauen pathophysiologischen Prozesse, die das Erkrankungsbild auslösen, sind noch unklar. Die entzündliche Extrazellulärmatrix-Vermehrung mit Ödemen, einer Fibroblastenproliferation und vermehrten Kollagensynthese bedingt die Fibrosierung der Haut und inneren Organe und führt so zu Hautverdickung, die Intimazellen proliferieren und führen zur Gefäßverengung. (21)

Eine zielgerichtete Therapie, mit welcher in Schlüsselwege der Pathogenese eingegriffen werden kann, ist noch Teil der Forschung. (22)

Sjögren.-Syndrom (PSS)

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei welcher vor allem exokrine Drüsen betroffen sind. Die Leitsymptome sind eine Keratokonjunktivitis und eine Stomatitis sicca (Sicca-Syndrom). Als primäres Sjögren-Syndrom bezeichnet man die Erkrankungsform ohne ein Vorhandensein weiterer Grunderkrankungen, während das sekundäre Sjögren-Syndrom im

Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen auftritt. Frauen sind häufiger betroffen, die Diagnosestellung erfolgt gehäuft in der 5.-6. Lebensdekade. (11)

Als Ursache wird derzeit angenommen, dass Schleimhautzellen nach viraler Infektion abnorm aktiviert werden. Daraus resultiert wiederum eine Aktivierung des erworbenen und angeborenen Immunsystems und die Produktion von Autoantikörpern.(22)

In 30-40% treten im Rahmen der PSS systemische Manifestationen auf. Es kommt zu Lymphozyten-Infiltrationen im Organepithel und in exokrinen Drüsen. Dies kann zu einer interstitiellen Nephritis, autoimmuner primär-biliärer Cholangitis und obstruktiver Bronchiolitis führen. Als Folge der anhaltenden B-Zell-Aktivierung sind extraepitheliale Manifestationen möglich, dazu zählen beispielsweise die Purpura, Glomerulonephritis, interstitielle Pneumonie und periphere Neuropathie. (23)

Nach derzeitigem Stand der Forschung, gibt es keine immunmodulatorische Therapie, welche sich in der Therapie des PSS als effizient erwiesen hätte. Organmanifestationen im Rahmen eines PSS werden gemäß Leitlinien des SLE und anderen Bindegewebserkrankungen behandelt. (24)

Mischkollagenose, MCTD (Mixed Connective Tissue Disease, Sharp-Syndrom)

Dieses Erkrankungsbild wurde nach seinem Erstbeschreiber Sharp benannt und präsentiert sich klinisch als einer Zusammensetzung von mehreren Kollagenosen (SLE, SSc, Polymyositis/Dermatomyositis) und der rheumatoiden Arthritis, gemeinsam mit erhöhten Autoantikörpern. Die MCTD wird derzeit von der Mehrheit als eigenständige Entität akzeptiert, trotzdem wird von anderen Autoren eine Einordnung in Subgruppen von anderen Kollagenosen empfohlen. (25)

8.4.4. Myositiden

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) fassen eine heterogene Gruppe von inflammatorischen Myopathien zusammen, welche die Gemeinsamkeit einer immunvermittelten Muskelschädigung aufweisen. Dazu zählen die Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), die Immunmedierte nekrotisierende Myopathie IMNM), die Einschlusskörperchen-Myositis sowie das Antisynthetase Syndrom (ASS). Jede Subgruppe ist mit dem Vorhandensein bestimmter Autoantikörper assoziiert. (26)

Das klinische Bild der **Dermatomyositis** (DM) beinhaltet photosensible Hautmanifestationen in Form eines erythematösen Hautausschlags mit Muskelschwäche. Die **Polymyositis** (PM) tritt selten eigenständig auf und wird häufig fälschlich diagnostiziert, da es sich bei den meisten PatientInnen stattdessen um eine Einschlusskörperchen-Myositis oder **IMNM** handelt. Bei Personen ab 50 Jahren ist die Einschlusskörper-Myositis (Inclusion-body Myositis) die häufigste Form der Myositiden und präsentiert sich klinisch mit ausgeprägterer Muskelschwäche und hohen Kreatin-Kinase-Werten.

Für die Behandlung der inflammatorischen Polymyopathien werden in erster Linie orale Glucocorticoide eingesetzt. Zusätzlich können Azathioprin, MMF und MTX oder Cyclosporin eingesetzt werden. Eine Therapie mit Rituximab scheint ebenso bei manchen PatientInnen effektiv zu sein. (27)

8.4.5. Vaskulitiden

Der Begriff Vaskulitiden fasst Autoimmunerkrankungen mit entzündlichen Prozessen in Gefäßen zusammen. Theoretisch kann jedes Organ betroffen sein. Gemäß der Chapel Hill Consensus Conference 2012 erfolgt die Einteilung nach Größe der betroffenen Gefäße (Vaskulitis der kleinen/mitleren/großen Gefäße, variable Gefäßgröße). (28) Ein Überblick ist in der *Tabelle 2* ersichtlich.

Gruppen	Beispiele
<i>Vaskulitis der großen Gefäße</i>	<u>Riesenzellararteriitis</u> , Takayasu-Arteriitis
<i>Vaskulitis der mittleren Gefäße</i>	Kawasaki-Syndrom, <u>Polyarteriitis nodosa</u>
<i>Vaskulitis der kleinen Gefäße</i>	<u>ANCA-assoziierte Vaskulitiden:</u> <u>Granulomatose mit Polyangiitis</u> , Churg-Strauss-Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis
	Immunkomplex-Vaskulitiden: IgA-Vaskulitis
<i>Vaskulitis variabler Gefäßgröße</i>	Morbus Behçet
<i>Vaskulitis einzelner Organe</i>	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis
<i>Vaskulitis mit systemischer Erkrankung</i>	Rheumatoide Vaskulitis, Lupusvaskulitis, Sarkoidose-Vaskulitis
<i>Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie</i>	Hepatitis-assoziierte Vaskulitis, Lues-assoziierte Hepatitis

Tabelle 2 - Einteilung der Vaskulitiden, adaptiert nach (28)

Im Folgenden werden die für die Diplomarbeit relevanten Vaskulitiden näher beschrieben.

Riesenzelleriitis

Bei der Riesenzelleriitis (früher auch als Arteriitis temporalis oder Mb. Horton bezeichnet) kommt es durch autoimmunologische Prozesse zu Gefäßentzündungen der großen Gefäße unterschiedlicher Lokalisation (=Großgefäßvaskulitis). Betroffen sein können die A. temporalis, die Augenarterien, Aortenbogenäste und Äste der A. carotis. Während die Polymyalgia rheumatica zu einem symmetrischen Schulterschmerz (A. subclavia) führt, ist eine Sehstörung charakteristisch für die Riesenzelleriitis (kraniale Gefäße). Das Erkrankungsbild betrifft vor allem Frauen (2-6:1) ab dem 50. Lebensjahr. Im pathophysiologischen Prozess sind unter anderem T-Helferzellen (Th1- und Th17-) beteiligt, welche proinflammatorische Zytokinen (IFN- γ , IL-6 und IL-21) produzieren. (29)

Eine Unterdrückung der T-Helferzellen kann rasch durch eine Glucocorticoidtherapie erfolgen, welche deshalb in der Akuttherapie hochdosiert eingesetzt wird. Als Langzeittherapie werden ebenfalls Glucocorticoide verabreicht. Bei Rezidiven und unzureichendem Therapieansprechen werden Tocilizumab (IL-6-Hemmer) und Methotrexat eingesetzt. (30)

Polyarteriitis Nodosa (PAN)

Die Polyarteriitis nodosa bzw. Panarteriitis nodosa ist eine Entzündung der mittelgroßen Gefäße, welche Hepatitis B oder C assoziiert sein kann. Bei bis zu 80% sind die Koronararterien betroffen, eine Polyneuropathie und allgemeine Beschwerden zählen ebenso zum klinischen Erscheinungsbild. Die Therapie erfolgt immunsuppressiv. (30)

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Zu den Vaskulitiden der kleinen Gefäße gehört die Untergruppe der „ANCA-assoziierten Vaskulitiden“. Diese haben das Vorhandensein von Antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) gemeinsam. Erkrankungen, welche in diese Gruppe hineinfallen, sind z. B. das Churg-Strauss-Syndrom (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) und die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA). (28)

Die Therapie der GPA erfolgt, je nach Krankheitsaktivität, durch Remissionsinduktion mittels initialer Immunsuppression und anschließender

Remissionserhaltung. Eingesetzt werden bspw. Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil. (31)

Morbus Behçet

Der Morbus Behçet ist eine autoinflammatorische Erkrankung, bei welcher es schubweise zur Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Organbeteiligung kommt. Die Krankheit tritt gehäuft in der Türkei auf und weist eine starke Assoziation zum Vorhandensein von HLA-B51 auf. (32)

Die Therapie erfolgt mit lokalen und systemischen Glucocorticoiden. Zusätzlich können verschiedene Immunsuppressiva verwendet werden, z. B.: Colchicin, Azathioprin, Ciclosporin-A und Cyclophosphamid. (32)

8.4.6. IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen

IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen beschreiben Multiorganerkrankungen, welche systemisch verlaufen, erhöhte IgG4-Serumspiegel, charakteristische Organschwellungen und IgG4-positive Plasmazellen in der Histologie aufweisen. Das klinische Erscheinungsbild kann sich sehr variabel präsentieren, es können alle Organsysteme betroffen sein.(33)

8.4.7. Sonstige

Schnitzler-Syndrom

Das Schnitzler-Syndrom ist eine seltene erworbene autoinflammatorische Erkrankung, welche sich in der Klinik mit periodischem Fieber, Knochenschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit und geschwollenen Lymphknoten sowie Hepatosplenomegalie präsentiert. Die Therapie erfolgt mit Anakinra (Anti-IL-1). (34)

Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)

Die COP wurde früher auch als Bronchiolitis obliterans organisierte Pneumonie (BOOP) bezeichnet und bezeichnet eine Erkrankung des interstitiellen Lungengewebes. Oft gelten Kollagenosen und infektiös- oder medikamentös-induzierte Erkrankungen als sekundäre Ursache für die COP. Die Therapie erfolgt mit Glucocorticoiden (35)

8.5. Therapiemöglichkeiten

8.5.1. Allgemein

Es gibt viele verschiedene rheumatische Erkrankungen, welche auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sind. Deshalb sind die Therapieansätze auf die Art der Erkrankung ausgerichtet. Das mit der Historie zunehmende Verständnis für pathophysiologische Prozesse von rheumatischen Erkrankungen bringt eine stetige Entwicklung in der Therapie dieses Erkrankungsformkreises mit sich. (36)

8.5.2. Medikamentöse Therapie

Im Zuge des Entzündungsprozesses greifen die freigesetzten Mediatoren auch körpereigene Zellen und Gewebe an. Somit sind dieselben Stoffe, die uns vor der Noxe schützen, auch für die entzündungsbedingte Läsion verantwortlich. Sobald der Entzündungsprozess im Übermaß stattfindet und selbst krankheitswertig wird, bedarf es einer Behandlung.

Die Pathophysiologie des Entzündungsprozesses lässt das Eingreifen auf mehreren verschiedenen Ebenen der antiphlogistischen Therapie zu.

Bei der Behandlung **akuter Entzündungen** ist das Ziel, akute Entzündungssymptome (Rubor, Tumor, Dolor) zu unterdrücken. Dies kann mithilfe *Nichtsteroidaler Antiphlogistika* erreicht werden.

Bei länger andauernden, **chronisch-entzündlichen Erkrankungen** ist das Ziel, Organschäden zu verhindern. Dies gelingt mithilfe progressionshemmender Medikamente, welche einen Eingriff in die ursächlichen autoimmunologischen Prozesse erlauben. (37)

Im Folgenden wird auf die verschiedenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten genauer eingegangen.

8.5.3. Symptomatische Pharmakotherapie

Analgesie

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) werden bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen basierend auf ihrem antiphlogistischen (entzündungshemmenden) Effekt eingesetzt. Manche NSAR haben eine zusätzliche analgetische und antipyretische Wirkung.(38)

Weiters wirken Glucocorticoide antiphlogistisch. Bei einem zu geringen schmerzstillenden Effekt unter antiphlogistischer Therapie mit NSAR/Glucocorticoiden oder bei nicht erforderlicher antiphlogistischer Therapie, können reine Analgetika laut WHO-Stufenplan verwendet werden. (39)(40)(41)

8.5.4. Glucocorticoide

Glucocorticoide finden in der Ersttherapie sowie in der Langzeittherapie mit niedriger Dosierung Anwendung bei der Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Für die Therapie der RA erhalten beispielsweise ca. 45-50% der PatientInnen systemische Glucocorticoide. (42)

Indikation: Therapeutische Anwendung finden Glucocorticoide in der Schmerzlinderung von Arthritiden, bei der Krankheitsregulation von frühen Stadien der RA und in der primären immunsuppressiven Therapie bei Vaskulitiden (Polymyalgia rheumatica, systemische Vaskulitiden) und Kollagenosen (SLE).(43) Sie zählen in der Low-dose-Therapie aufgrund ihres antiinflammatorischen, antidestruktiven und antiproliferativen Wirkmechanismus zu den Standardtherapeutika von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. (43)(44)

Dosierung: Konventionelle Dosierungen werden standardisiert in niedrigdosierte (low-dose), mittelhoch dosierte, hoch dosierte, sehr hoch dosierte und Puls-Therapie eingeteilt. (siehe Tabelle 3) Die Dosis variiert je nach Diagnose, Therapieziel und Erkrankungsaktivität. (43)(44)

Dosierung	Definition (Prednisolon-Äquivalent/Tag)
<i>Niedrig</i>	<7,5 mg
<i>mittel</i>	>7,5 mg <=30mg
<i>hoch</i>	>30 mg <=100mg
<i>Sehr hoch</i>	>100 mg
<i>Pulstherapie</i>	>=250mg/Tag für 1 Tag oder wenige Tage

Tabelle 3 – Einteilung der Kortison Dosierung), adaptiert nach (44)

Wirkmechanismus: Der Wirkmechanismus des antiinflammatorischen Effekts ist noch nicht vollständig geklärt. (43)

Nebenwirkungen: Die unphysiologisch hohen Dosierungen bringen einige unerwünschte Wirkungen mit sich, weshalb darauf geachtet werden soll, nur so viel wie nötig und so wenig wie möglich zu verabreichen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen mit der Dosis und Dauer der Therapie steigen. Daten zeigen, dass bereits ab einer täglichen Dosierung von über 10 mg Prednisolon unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

(43)

Nebenwirkungen der Glucocorticoide in der Langzeittherapie sind sehr häufig und gut erforscht. Sie entfalten ihre Effekte in fast allen Körpersystemen. Vor allem medizinisch relevant sind ein Osteoporose- und Frakturrisiko, die Glucoseintoleranz, Diabetes, Übergewicht, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und ein erhöhtes Infektionsrisiko. Zudem wirken Glucocorticoide suppressiv auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, da die Wirkung die Inhibition des Corticotropin-releasing-Hormons (CRH) und des Adrenocorticotropin Hormons (ACTH) bewirkt. Bis zu 1/3 der RA-PatientInnen, welche mit niedrigdosierten GC therapiert werden, weisen eine supprimierte Adrenalinfunktion auf. Weiters ist eine Glucocorticoid-Resistenz möglich. (48) Viele Unerwünschte Nebenwirkungen können mithilfe einer umsichtigen Verwendung vermieden werden. (43)

Schemata:

Die Verabreichung erfolgt oral, intravenös, topisch oder intraartikulär. (46)

Primäre Therapie: Zur primären systemischen immunsuppressiven Therapie bei der PMR und der Riesenzellarteriitis Glucocorticoide eingesetzt. (43)

Kombinationstherapie: Als Kombinationstherapie mit anderen Antirheumatischen Medikamenten werden Glucocorticoide auch in Form von kurzfristigen Puls-Therapien (hochdosierte Stoßtherapie) bei Kollagenosen oder akuten Exazerbationen/Schüben der RA eingesetzt. Der Effekt der Puls-therapie hält für ca. 6 Wochen an, weshalb simultan eine neue antirheumatische Therapie gestartet werden sollte. Von den vielen verschiedenen Puls-therapie -Schemata hat sich u.a. 1g Methylprednisolon intravenös in manchen Studien bewährt. (45)

Hohe und mittelhohe Dosierungen finden ihre Anwendung bei der Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von einer neu eingeleiteten Basistherapie. (46) Ebenso finden diese Dosierungen bei akuten Phasen von systemischen Vaskulitiden Anwendung. Die Dosierungen beginnen bei 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent und werden über Wochen bis Monate ausgeschlichen.

Die niedrigdosierte Langzeittherapie wird bei schweren Verläufen bzw. bei unzureichender Wirkung der Basistherapie eingesetzt, und findet beispielsweise auch Anwendung in der Behandlung der RA. Studien zeigen, dass eine Dosierung von <5mg Prednisolon-Äquivalent/Tag bereits ausreicht, um die Symptome zu lindern. (47)

Lokaltherapie: Weiters kann eine intraartikuläre Injektion gegeben werden, wenn eine Aktivitätspersistenz einzelner Gelenke besteht (z. B. bei RA).(46)

8.5.5. Basistherapeutika

Dieser Begriff fasst unterschiedliche Therapieformen zusammen, welche bei der Behandlung von chronisch-entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, verwendet werden. Die dazugehörigen Medikamente haben gemeinsam, dass die Wirkung verzögert, erst nach Wochen bis Monate, eintritt. (51) Die verschiedenen Therapeutika sind in ihrer chemischen Struktur sehr unterschiedlich, sie wurden auf unterschiedliche Weise in die Therapie der rheumatoiden Arthritis eingeführt und wurden beibehalten, nachdem sie sich in ihrer Wirkung bewährt haben. (13)

Das Ziel der Therapie ist eine langanhaltende klinische Besserung oder eine Remission (=Freiheit von Symptomen) der klinischen Symptomatik, indem das Fortschreiten des Krankheitsbildes verhindert bzw. verzögert wird. Deshalb werden sie auch als „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs), oder „Langfristig wirksame Antirheumatika“ (LWAR) bezeichnet. (38)

DMARDs werden weiter eingeteilt in die zwei Untergruppen „synthetische“ und „biologische“ DMARDs. Die synthetischen DMARDs untergliedern sich weiter in „conventional synthetic DMARDs“ (csDMARDs) und „targeted synthetic DMARDs“ (tsDMARDs). Der Name „conventional“ bezieht sich auf die traditionellen Basistherapeutika, der Begriff „targeted“ bezeichnet das Abzielen des Medikaments

auf eine bestimmte Molekülstruktur. Die Gruppe der „biologic DMARDs“ (bDMARDs) lassen sich noch aufteilen in „boDMARDs“ (biooriginal) und „bsDMARDs“ (biosimilar). (52)(53) In Tabelle 4 sind die verschiedenen Basistherapeutika aufgeschlüsselt.

Für eine effektive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist es notwendig, die Basistherapie frühestmöglich zu starten. Grund dafür ist, dass die Medikamente ihre Wirkung auf Ebene der Entzündungsreaktion entfalten und durch Unterdrückung dieser eine übermäßige Gewebszerstörung früh verhindert werden kann. (38) Auch wenn eine Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten für die Behandlung zur Verfügung stehen, ist es üblich mit csDMARDs zu beginnen und bDMARDs erst zu verschreiben, sofern es zum Versagen der konventionellen Therapie kommt. bDMARDs sind hochspezifische Medikamente, welche gezielt in einen Immunsystempfad eingreifen. Die Therapie mit DMARDs variiert bei jeder entzündlich-rheumatischen Erkrankung und ist von zahlreichen Faktoren abhängig (z. B.: Krankheitsaktivität, Komorbiditäten, Präferenz der PatientInnen,...). Sie kann als Mono- oder Kombinationstherapie geführt werden. (54)

Synthetic DMARDs (sDMARDs)	csDMARDs	Methotrexat
		Sulfasalazin
		Leflunomid
		Goldpräparate
		Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquinsulfat, Mepacrin)
		Immunsuppressoren (Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil)
	tsDMARDs	Januskinaseninhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib)
		Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Apremilast)
		Tyrosinkinaseinhibitor (Imatinib)
Biological DMARDs	Biological DMARDs	TNF-inhibitor (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab)
		IL-1-Rezeptor-Inhibitor (Anakinra)
		IL-6-Rezeptor-Inhibitor (Tocilizumab)
		Anti-IL-12, -17, -23-Antikörper (Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab)
		Costimulation-Inhibitor (Abatacept)
		Anti-B-Zell (Rituximab)

Tabelle 4 – Nomenklatur DMARDs, adaptiert nach (52)

8.5.5.1. csDMARDs

Methotrexat (MTX)

Indikation: Das in der Tumorthherapie eingesetzte MTX gilt aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit auch als ein wichtiges Basistherapeutikum. (38)

Wirkmechanismus: Das Medikament behindert die Folsäuresynthese und hemmt so einige für die DNA-Synthese notwendigen Enzyme. Der immunsuppressive Effekt kommt im Zuge der niedrigen Dosierung bei rheumatischen Therapien kaum zu tragen. Die antiphlogistische Wirkung ist auf die Hemmung der Chemotaxis sowie Superoxid-Produktion von Leukozyten und Makrophagen zurückzuführen. Diese Hemmung hat eine verminderte Leukozyten-Migration in die Gelenkskapsel und die Reduktion der Fibroblasten und Kollagen-Expression in der Synovialis zur Folge. Weiters wird die Zytokin- (beispielsweise IL-1, IL-6) und Leukotrienproduktion eingeschränkt. (38)(51)(13)

Verabreichung: Im Gegensatz zur Tumorthherapie sind in der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen nur sehr geringe Dosen notwendig. Der Wirkungseintritt ist nach ca. 6 Wochen zu erwarten.

Die Verabreichung erfolgt per oral in Form von Tabletten, subkutan oder seltener intramuskulär als Injektion einmal wöchentlich. (38)

Unerwünschte Nebenwirkungen: Die niedrigen Dosierungen verursachen keine wesentliche Immunsuppression, trotzdem sind unerwünschte Wirkungen möglich. Es kann zur Leberschädigung und hämatologischen Störungen (Leukopenie und Thrombozytopenie) kommen, weshalb regelmäßige Laborkontrollen erforderlich sind. Das Risiko für eine Lungenschädigung wird auch als MTX-Pneumopathie bezeichnet. (38)

Leflunomid

Indikation: Leflunomid, Handelsname Arava®, wird seit über 20 Jahren für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis verwendet.

Wirkmechanismus: Durch die Hemmung der Dihydroorotatdehydrogenase, ein Schlüsselenzym in der Synthese von Pyrimidinbasen, wird die T-Lymphozyten-Proliferation im Rahmen chronischer Entzündungsreaktionen vermindert.

Die Verabreichung erfolgt täglich per oral in Tablettenform.

Die unerwünschten Nebenwirkungen des Medikaments betreffen den Gastrointestinaltrakt, Durchfälle sind möglich. Weiters können Blutbildveränderungen und Leberwerterhöhungen auftreten. Selten werden Atemwegsinfektionen und eine Alopezie beschrieben. (38)(51)

Sulfasalazin

Indikation: Für die Therapie der RA wird der Wirkstoff Salazosulfapyridin (SASP) immer weniger eingesetzt, da eher Präparate wie Methotrexat bevorzugt gewählt werden. Bei einer Methotrexat-Unverträglichkeit oder einem sehr milden Krankheitsverlauf wird SASP als Therapieoption erwogen. Verwendung findet es auch bei der Behandlung von Spondylarthropathien. (41)

Wirkmechanismus: Das Medikament ist eine Verbindung aus Sulfapyridin und Mesalazin (5-Aminosalicylsäure). Letzteres hat eine antiphlogistische Wirkung und wird im Kolon gespalten, weshalb das Medikament in der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Anwendung findet. (38) Zudem gelingt eine Immunmodulation durch die Hemmung der T-Zellen in ihrer Proliferation und in der Freisetzung von T-Zell-gesteuerten Zytokinen (IL-2, γ -Interferon). Darüber hinaus erfolgt eine B-Zell-Hemmung mit daraus resultierender Verminderung der Immunglobulinsynthese. (41)

Verabreichung: Die Einnahme erfolgt per os in Tablettenform. Der Wirkung tritt zwischen dem 1. bis 3. Behandlungsmonat ein. (41)(55)

Zu den Nebenwirkungen zählen ZNS-Symptome (Schwindelgefühl, Benommenheit und Verwirrtheitszustände), dermatologische (Erythema exudativum multiforme, Steven-Johnson Syndrom, Urticaria, Vaskulitis und sehr selten auch die exfoliative Dermatitis) und hämatologische Nebenwirkungen

(Leukopenie, Agranulozytose oder Anämie). Weiters werden auch hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben. (41)(55)

Antimalariamittel

Wirkstoffe: Antimalariamittel werden bereits seit 1951 für die Therapie der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Wirkstoffe sind Chloroquindiphosphat (Resochin®) und Hydroxychloroquinsulfat (Quensyl®). Durch die Entwicklung neuerer Basismedikamente und Biologika finden Chloroquinpräparate seltener Anwendung als Immunmodulatoren. (41) Mepacrin (Quinacrin) ist ein Wirkstoff, der als adjuvante Therapie zu den anderen Antimalariamitteln verabreicht wird. (56) Außerdem ist es das erste synthetische Antimalariamittel, das es auf dem Markt gab. Seit der Entdeckung von Hydroxychloroquin und Chloroquin wird Quinacrin nur noch selten eingesetzt. (57)

Indikation: Als Mono- oder Kombinationstherapie der entzündlich aktiven RA oder Psoriasisarthritis werden sie nur selten verabreicht, da es (schneller) wirksamere Therapiemöglichkeiten gibt.

Diese Medikamentengruppe findet Anwendung bei Kollagenosen, Arthritiden oder Myalgien und wird als Basismedikament der Lupustherapie (SLE) eingesetzt.(56) Zudem besteht eine Wirkung beim primären Sjögren-Syndrom sowie bei der Reduktion des thromboembolischen Risikos bei Antiphospholipid-Syndrom-PatientInnen. (41)

Wirkmechanismus: Die Beeinflussung von Antigenpräsentierenden Zellen ist spezifisch für Antimalariamittel, welche die intrazelluläre Antigenverarbeitung verändern, indem die IL-1 Freisetzung gehemmt wird. Dadurch kommt es zu einer geringen Immunsuppression. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Reduzierung der Freisetzung von ungesättigten Fettsäuren, womit Entzündungsmediator-Vorstufen vermindert produziert werden. Weiters sind Granulozyten in ihrer Phagozytenaktivität und Chemotaxis gehemmt. Auch durch die Stabilisierung von Lysosomen-Membranen sowie durch die Hemmung destruktiver Kollagenasen und Proteasen wird das Immunsystem beeinflusst. (41)

Verabreichung: Hydroxychloroquin und Chloroquin sind in Tablettenform erhältlich. Ca. drei Monate nach Ersteinnahme erfolgt der Wirkungseintritt. (58)(59)
Aufgrund der Hemmung von Antigenpräsentierenden Zellen können die Medikamente gut mit anderen Basistherapeutika kombiniert werden: Durch die Kombination mit Methotrexat wird beispielsweise die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes erhöht. (58)

Unerwünschte Nebenwirkungen : Generell sind Antimalariamittel im Rahmen der Dosisempfehlungen gut verträglich. Klinisch sind vor allem die durch die Therapie ausgelösten Augenveränderungen relevant. (56) Weiters können neurologische (Neuropathien, Dysästhesien) oder psychotische Symptome auftreten. Mögliche Veränderungen des Blutbilds (Agranulozytose, Thrombozyto- und Neutropenie) bedürfen regelmäßigen Blutbildkontrollen. (38)(58)

Goldpräparate

Indikation: Die seit 1929 in der Therapie der chronischen Polyarthrits eingesetzten Wirkstoffe Natriumaurothiomalat (Tauredon®) und Auranofin (Ridaura®) werden heute kaum mehr eingesetzt. Dies ist vor allem auf das häufige Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen der Präparate zurückzuführen.

Verabreichung: Während Tauredon® intramuskulär verabreicht wird, ist das schwächere Ridaura® in Tablettenform erhältlich. Der Wirkungseintritt erfolgt nach drei Monaten. (51)

Zu den Nebenwirkungen zählen Nieren-, Leber-, Haut- und Schleimhautschädigungen. (38)

Immunsuppressiva:

Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil

Diese Medikamente zählen zu den Immunsuppressiva und haben ihren Ursprung in der Transplantations-Medizin. (60) Im Bereich Rheumatologie werden sie als „Reserve-Basistherapeutika“ eingesetzt, da sie starke Nebenwirkungen aufweisen und somit nur bei schweren Verlaufsformen rheumatischer Erkrankungen Verwendung finden. (38)(51)

Wirkungsmechanismus: Die Medikamente wirken zytotoxisch auf sich schnell teilende Zellen, wozu immunkompetente Zellen zählen, und unterbrechen so den Krankheitsverlauf. Die Angriffspunkte auf den Zellzyklus unterschieden sich bei den Präparaten.

Azathioprin (Imurek®) wirkt durch Synthesehemmung von Enzymen des Purin-Metabolismus inhibierend auf die T- und B-Zell-Proliferation. Folgen sind eine verminderte IgM-, IgG-Synthese und Interleukin-2-Sekretion. (13)

Mycophenolat mofetil (MMF) interagiert, genau wie Azathioprin, mit dem Nucleinsäurestoffwechsel. Es verhindert die Guaninbildung und so die DNA-Synthese von Lymphozyten. Die reversible B- und T-Zell-Proliferationshemmung geht mit einer verminderten Immunglobulinsynthese einher. Zudem lassen Daten darauf schließen, dass MMF die Fibroblastenproliferation beeinflusst. (60)

Cyclophosphamid zählt zu den Alkylantien und verursacht DNA-Strangbrüche und so eine Proliferationshemmung von T- und B-Zellen. (41)

Cyclosporin A hemmt die T-Lymphozyten-Aktivierung. Als Folge kommt es zu einer Synthesehemmung von Interleukin-2, -3, -4, TNF- α und IFN- γ sowie von B-Lymphozyten. (13)(41)

Indikation:

Cyclosporin A (Sandimmun®) kann als Kombinationspräparat mit Methotrexat zur Therapie der rheumatoiden Arthritis verwendet werden. (41)

Eher kommen die Präparate bei der Therapie von Kollagenosen (bspw. SLE), zum Einsatz. (60) Azathioprin, MMF und Cyclophosphamid werden auch bei Vaskulitiden und bei der Therapie der Polymyositis eingesetzt. MMF findet zudem immer mehr Verwendung in der Behandlung der mit der systemischen Sklerose (SSc) assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) und Hautfibrose. (60)

Verabreichung:

Azathioprin und MMF werden per os in Tablettenform eingenommen. (61)(62) Cyclosporin A wird in Gelatinkapseln oder als Trinklösung verabreicht. (61) Die

Einnahme von Cyclophosphamid (Endoxan®) erfolgt per os oder als Bolusgabe auch intravenös als Infusion. (63) Der Wirkungseintritt erfolgt je nach Medikament in Zeiträumen von vier Wochen bis drei Monate nach Ersteinnahme.

Alle drei Medikamente erfordern aufgrund der engen therapeutischen Breite strenge Laborkontrollen und klinische Überwachungen. (41)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Besonderes Augenmerk bei der Einnahme von **Ciclosporin** ist auf das 40%ige Risiko für eine arterielle Hypertonie und/oder eine Nierenschädigung zu legen. Neurologische Symptome und Thrombozytopenien werden beschrieben. (41)

Bei **Azathioprin** treten häufig Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie) auf, die ihren Ursprung in einer Knochenmarksdepression haben. Als Spätkomplikation werden Malignome, vor allem Lymphome, beschrieben. (41)

Unerwünschte Nebenwirkungen von **Mycophenolat mofetil** betreffen den Gastrointestinaltrakt und Blutbildveränderungen (Leukopenie, Anämie). Zudem besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit. (38)

Unter **Cyclophosphamid**-Einnahme kann es zum myelodysplastischen Syndrom mit Blutbildveränderungen kommen. Das Medikament geht auch mit einem Karzinom- und Infektionsrisiko einher. (41)

8.5.5.2. tsDMARDs

Januskinaseninhibitoren

Januskinasen gehören der Familie der Tyrosinkinasen an.

Wirkungsmechanismus: Nach Bindung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren an der Zelloberfläche wird ein Signal mithilfe der Januskinasen in den Zellkern weitergeleitet. Januskinasen sind also Enzyme, die an der intrazellulären Signalweiterleitung mitwirken sowie die Genexpression beeinflussen. Dieser Einfluss hat Auswirkung auf die Synthese von mehr als 50 verschiedenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren und ist so ein zentraler Bestandteil bei der Kommunikation des Immunsystems.

Es gibt vier unterschiedliche Enzymtypen (JAK-1,2,3 und TYK2) welche unterschiedliche Rezeptor-Liganden für ihre Aktivierung benötigen und zugleich verschiedene nachgeschaltete Effekte bewirken. (64)

Wirkstoffe: Aktuell sind zwei niedermolekulare JAK-Inhibitoren für rheumatische Erkrankungen zugelassen. Jeder Januskinaseinhibitor beeinflusst bevorzugt eine andere Januskinase. Baricitinib hemmt JAK1 und JAK2, Tofacitinib hemmt JAK1 und JAK3. Bei höheren Dosierungen können sie auch weitere Enzyme der Januskinasen-Familie blockieren. (64)

Indikation: Tofacitinib hat sich in Studien als Mono- bzw. Kombinationstherapie bei der RA sowie der Psoriasisarthritis (PsA) bewährt. Für die Behandlung der Ankylosierenden Spondylitis (AS) wurden Studien durchgeführt, bei der es zu klinisch relevanter Verminderung des Entzündungsgeschehens kam. In Studien zeigte sich das Medikament Baricitinib in der Therapie der RA sowie Psoriasis erfolgreich. (64)

Verabreichung: Tofacitinib und Baricitinib werden in Tablettenform per oral verabreicht. (65) Der Wirkungseintritt beider Medikamente erfolgt bereits nach wenigen Tagen bis Wochen. (66)

Unerwünschte Nebenwirkungen: Bei der Einnahme von JAK-Inhibitoren können schwere Infekte sowie Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) auftreten. Eine Langzeiteinnahme geht mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. (67)

Apremilast

Indikation: Apremilast zählt zu den niedermolekularen Inhibitoren, genauso wie die Januskinase-Inhibitoren, und wird bei der Psoriasisarthritis und bei Mb. Behcet eingesetzt. (68)

Wirkungsmechanismus: Apremilast inhibiert das Enzym Phosphodiesterase-4 (PDE4), wodurch es zu einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration kommt. Dies verursacht wiederum eine Down-Regulation der Genexpression

verschiedener proinflammatorischer Mediatoren sowie der TNF-alpha-Antwort. Betroffen sind unterschiedliche Immun- (T-Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten) und Nicht-Immunzellen (Keratinozyten, Synoviale Fibroblasten). (69) (68)

Verabreichung: Das Medikament wird üblicherweise oral in Tablettenform. Der Wirkungseintritt erfolgt nach ca. vier Monaten. (70)

Unerwünschte Nebenwirkungen: Selten kann es zum Neuauftreten einer Depression bzw. zur Verschlechterung einer bereits bestehenden Depression kommen. (70)

8.5.5.3. bDMARDs

Die biologischen Disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) fassen Biologicals und Biosimilars zusammen, welche für die Therapie von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verwendet werden, um eine Immunsuppression zu erzielen. (71)

Biologicals sind Nukleinsäuren oder Proteine, welche gentechnologisch hergestellt werden und den körpereigenen Proteinen gleichen, weshalb das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen günstig ausfällt.

Biosimilars werden von Biologicals abgeleitet, nachdem die Patentzeit des Biologicals (Originals) abgelaufen ist. Sie sind demnach genetisch ident, weisen aber natürliche Schwankungen auf. Alle Chargen unterschieden sich, wenn auch nur minimal, voneinander, weshalb anstatt von „identisch“ von „Ähnlichkeit“ zwischen Biologicals und Biosimilars gesprochen wird. (72) Dieser Unterschied birgt das Risiko potenziell immunologischer Nebenwirkungen. (71) Der große Vorteil liegt in der Reduzierung der Therapiekosten, die durch eine Biologika-Therapie entstehen. (73)

Wirkprinzip

Die aufwendige und kostenintensive Herstellung erfolgt biotechnologisch mittels genetisch veränderter Organismen. Unter Biologicals fallen Hormone, Wachstumsfaktoren, monoklonale Antikörper, Zytokine, Interferone oder die Genexpression beeinflussende Proteine. (71)

Die Immunsuppression erfolgt mittels verschiedener Angriffspunkte: Manche Biologicals binden an Antigene von B- und T-**Lymphozyten**. Zum Beispiel zielt das

Medikament Rituximab auf das auf B-Zellen vorkommende Molekül CD20 ab. Die Bindung des Antikörpers löst die Zerstörung des Lymphozyten aus. Andererseits wurde die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis im Laufe der Jahre immer mehr aufgeschlüsselt. So gewannen die an der Pathogenese teilhabenden proinflammatorischen Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , GM-CSF) immer mehr therapeutische Relevanz. (73) Als Folge wurden monoklonale Antikörper, Rezeptorantagonisten und Rezeptorkonstrukte entwickelt, welche **spezifisch** an den erwähnten **Zytokinen** binden und sie **inhibieren**. Im Jahr 1999/2000 erhielt erstmals ein biotechnologisch hergestellter Zytokininhibitor (Infliximab als TNF- α -Inhibitor) eine europäische Zulassung. Eine Immunsuppression wird nachweislich auch durch Hemmung anderer proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, and GM-CSF), die Suppression der IFN- γ -Bildung und die Bindung an den vaskulären Endothelien Wachstumsfaktor (VEGF) bewirkt. (41) (73)

Verabreichung

Aufgrund ihrer Protein-Struktur müssen bDMARDs parenteral verabreicht werden. Ein Unterschied zur klassischen Basistherapie (csDMARDs) besteht im schnelleren (sofortigen) Wirkungseintritt. Sobald das Medikament abgesetzt wird, kann jedoch schnell ein Wiederaufflammen der Symptome stattfinden. (38) Außerdem ist besonders auf latente Infektionen (Tuberkulose, CMV,..) und weitere Kontraindikationen zu achten. (41)

Antikörpereigenschaften und Benennung der Biologicals

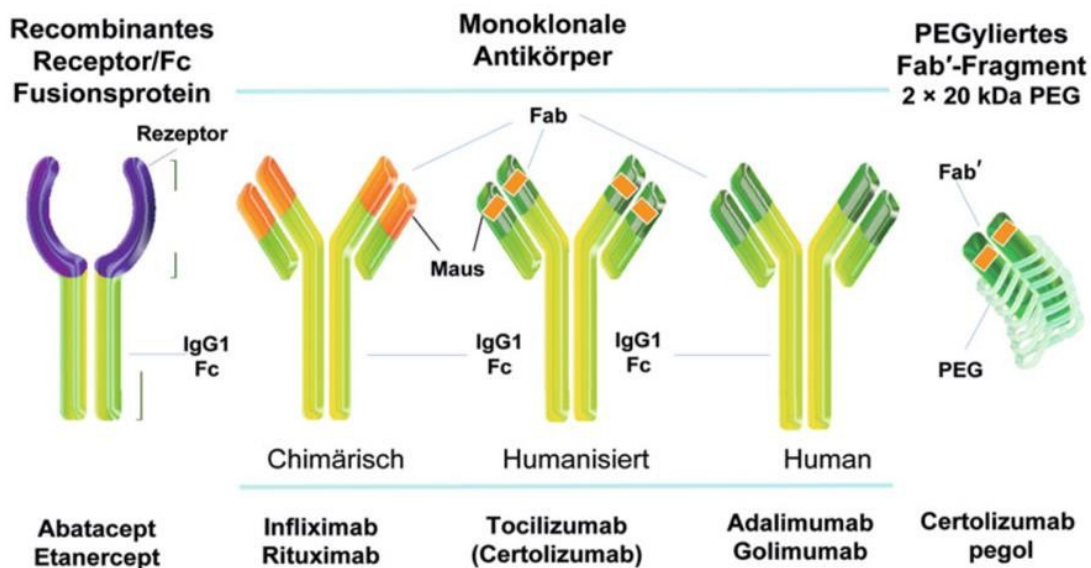


Abbildung 1 – Chemische Struktur von Biologicals, aus dem Buch „Praktische Rheumatologie, Mayrhofer, F. et al., 2012“ (41)

In der Therapie gibt es chimäre, humanisierte und humane monoklonale Antikörper. Chimäre Antikörper haben die Eigenschaft, dass sie einen konstanten Anteil humaner Herkunft haben und einen variablen, murinen (= von der Maus/Ratte abstammenden) Anteil haben. Das Suffix „-ximab“ kennzeichnet diese Medikamentenart. Anders als die chimären Antikörper haben **humanisierte monoklonale Antikörper** einen variablen Anteil humaner Herkunft. Der variable Teil ist nicht an der Antigenbindung beteiligt. Als muriner Anteil verbleibt die komplementaritätsbestimmende Region (CDR). Diese Antikörperart ist mit dem Suffix „-zumab“ gekennzeichnet.

Die Gruppe der **humanen monoklonalen Antikörper** sind komplett frei von fremden (nicht-humanen) Aminosäuresequenzen. Die Kennzeichnung erfolgt mit dem Suffix „-umab“. (74) Chimäre Antikörper weisen das größte Risiko für eine unerwünschte Immunreaktion auf, gefolgt von humanisierten Antikörpern. Das geringste Risiko tragen humane Antikörper. (75)

Beispiele für biotechnologisch hergestellte Immunsuppressiva bei der Therapie von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind **TNF- α -Antikörper** (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab), der **IL-1-Rezeptor-Inhibitor** (Anakinra), ein **IL-6-Rezeptor-Inhibitor** (Tocilizumab), **Costimulations-Inhibitor**

(Abatacept), **Anti-B-Zell-Antikörper** (Rituximab) sowie die **Anti-IL-12, -17, -23-Antikörper** (Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab).

TNF- α -Inhibitoren

Indikation: Für die Therapie von autoimmunologisch inflammatorischen rheumatischen Erkrankungen wurden bei Versagen von klassischen DMARDs bevorzugt TNF-Blocker verwendet. Nachteile dieser Medikamentengruppe sind jedoch das Nichtansprechen von bis zu 40% der PatientInnen, die hohen Kosten sowie die unerwünschten Nebenwirkungen.⁽⁷⁶⁾ Die TNF- α -Antagonisten haben sich bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis, Psoriasisarthritis, Psoriasis vulgaris und bei Mb Bechterew, ankylosierenden Spondylitis sowie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bewährt, Etanercept zusätzlich auch bei einer juvenilen idiopathischen Arthritis.⁽⁷¹⁾

Wirkmechanismus: Das Zytokin TNF- α wird mithilfe rekombinanter Rezeptor-/FC-Fusionsproteine und Antikörper abgefangen und neutralisiert. Eine Immunsuppression wird nachweislich auch durch Hemmung anderer proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, und GM-CSF), die Suppression der IFN- γ -Bildung und die Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) bewirkt. ⁽⁴¹⁾ ⁽⁷³⁾ Die proinflammatorische Wirkung wird unterdrückt, woraus eine immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung erzielt wird. ⁽⁷¹⁾

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass TNF- α eine dominierende Rolle in der Pathogenese spielt. ⁽⁷⁷⁾

Wirkstoffe: In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich fünf verschiedene Wirkstoffe in der Gruppe der TNF- α -Antagonisten für die Therapie von autoimmunologisch vermittelten entzündlichen Erkrankungen etabliert.

Infliximab (Remicade®) ist als chimärer monoklonaler Antikörper aufgebaut. Die Wirkstoffe *Adalimumab* (Humira®), *Etanercept* (Enbrel®) und *Golimumab* (Simponi®) sind humane monoklonale Antikörper. ⁽⁷⁸⁾

Certolizumab-Pegol (Cimzia®) besteht aus einem Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, welches mit einem Polyethylenglykol (PEG) verknüpft ist. ⁽⁷¹⁾ ⁽⁴¹⁾

Verabreichung: *Infliximab* wird als intravenöse Infusion verabreicht. Das Verabreichungsintervall beträgt nach der Erstinfusion 2 und 6 Wochen und kann anschließend auf 8 Wochen erhöht werden. Der Wirkeintritt erfolgt laut Daten innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen. *Etanercept* wird 1x wöchentlich, *Adalimumab* und *Certolizumab-Pegol* werden zweiwöchentlich und *Golimumab* alle 4 Wochen subkutan verabreicht. Bei *Etanercept* und *Infliximab* tritt ein Nichtansprechen bei 20-40% aller PatientInnen auf. Eine Verabreichung mit MTX wird bei allen Wirkstoffen empfohlen. (41)

Unerwünschte Nebenwirkungen: Das Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung ist bei TNF- α -Antagonisten erhöht, weiters besteht die Gefahr der Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz und eine erhöhte Infektionsgefahr, inklusive der Infektion mit opportunistischen Erregern (Pilzinfektionen, Herpes simplex, Pneumonien, ...). Das Risiko für eine de novo Entwicklung einer Autoimmunerkrankung ist zudem gegeben. Da es bei nicht-humanisierten Antikörpern zur Autoantikörper-Bildung kommen kann, ist vor allem bei diesen Medikamenten eine zusätzliche Methotrexat-Gabe indiziert, um eine Unterdrückung der Bildung zu erreichen. (71)

Nicht-TNF-Biologika-Therapien

IL-1-Rezeptor-Inhibitor (Anakinra)

Wirkmechanismus: Anakinra (Kineret®) ist ein rekombinantes Protein, welches ein Analogon zum körpereigenen IL-1-Rezeptorantagonisten darstellt und somit kein monoklonaler Antikörper ist. Der Wirkungsmechanismus besteht in der Neutralisierung der IL-1-Aktivität durch die kompetitive Bindung am IL-1 Rezeptor.

Indikation: Eingesetzt wird das Medikament bei PatientInnen mit autoinflammatorischen Erkrankungen, dazu zählen Mb. Still und das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS). (71)

Verabreichung: Anakinra wird subcutan verabreicht.

Die Nebenwirkungen von Anakinra sind zumeist mild, es kann zu bakteriellen Infektionen und Blutbildveränderungen führen. (71) Das Risiko für schwere Nebenwirkungen wurde im Review von S. Nikfar et al. (2018) als gering eingestuft. (79)

IL-6-Rezeptor-Inhibitor (Tocilizumab)

Wirkmechanismus: Tocilizumab bezeichnet einen humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher gegen den IL-6-Rezeptor gerichtet ist und so die proinflammatorische Wirkung des Zytokins verhindert.

Indikation: Das Medikament findet Verwendung, sofern RA-PatientInnen nicht auf die Therapie von csDMARDs ansprechen.

Verabreichung: Es kann subcutan oder intravenös verabreicht werden und wird in Kombination mit Methotrexat empfohlen.

Nebenwirkungen: Bei ca. 10% aller PatientInnen tritt als unerwünschte Nebenwirkung eine Neutropenie auf. Eine schwere Leberschädigung zählt zu den seltenen Nebenwirkungen. (71)

Costimulation-Inhibitor (Abatacept)

Indikation: Abatacept (Orencia®) ist ein voll humanisiertes Fusionsprotein (CTLA-4 und Fc-Fraktion von IgG1), welches bei PatientInnen mit einer schweren RA eingesetzt wird. (80)

Der **Wirkmechanismus** beruht auf der Hemmung der T-Zellaktivierung, indem es das costimulatorische Signal zwischen CD80/CD86 auf APCs und CD28 auf T-Zellen moduliert. (73)

Verabreichung: Es kann als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen DMARDs verwendet werden. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos wird eine gemeinsame Verabreichung mit einem TNF-Antagonisten nicht empfohlen.

Die Applikation erfolgt intravenös oder subcutan. (80)

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, eine Erhöhung des Blutdrucks und der Leberwerte, gastrointestinale und dermatologische Nebenwirkungen sowie Infektionen. (71)

Anti-IL-12, -17, -23-Antikörper (Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab)

Die Forschung zur Pathogenese der Psoriasis brachte die Erkenntnis, dass bestimmte Zytokine (IFN- γ , TNF- α , IL-23/17) das Zusammenspiel zwischen Entzündungszellen und Keratinozyten maßgeblich koordinieren. Die Zytokine sind wichtig für die NK-Zellaktivierung und CD4+-T-Zelldifferenzierung, außerdem befinden sich vermehrt IL-17- und IL-23-Zytokine in Hautläsionen von PatientInnen mit Psoriasisarthritis. Deshalb ist diese Medikamentengruppe für eben diese Erkrankung zugelassen. (71) Das aktuelle therapeutische Vorgehen bietet die

Möglichkeit die Psoriasis noch gezielter zu behandeln, da in die für die Psoriasis spezifischen Entzündungspfade eingegriffen wird und so das Immunsystem weniger global unterdrückt wird. (81)

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher die Zytokine IL-12 und IL-23 hemmt. Es wird alle 8-12 Wochen subcutan gegeben.

Die Wirkung des Medikaments erscheint laut aktueller Datenlage sicher und effektiv, auch bei Langzeittherapien von PsoriasispatientInnen. (82) Gewöhnlich sind die Nebenwirkungen gering. Dazu gehören Infusionsreaktionen, Fieber, Hautausschlag, Müdigkeit, Schüttelfrost, Infektionen, erhöhte Leberwerte und Blutbildveränderungen (Leukopenie). Selten treten potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z. B.: schwere Infektionen, Tuberkulosereaktivierungen, ein erhöhtes Malignomrisiko oder das posteriore Leukozytenenzephalopathie-Syndrom (RPLS) auf. (82)

Secukinumab als voll humaner monoklonaler Antikörper bindet selektiv auf IL-17. Neben dem Einsatz in der Behandlung der Psoriasisarthritis (PsA) wurde eine Effektivität auch für die Therapie der ankylosierende Spondylitis (AS) belegt. Das Medikament gilt als gut tolerierbar und weist ein gutes Sicherheitsprofil auf. Schwere Nebenwirkungen bzw. Infektionen sind ungewöhnlich. (83)

Ixekizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher durch Bindung an den IL-17-Rezeptor wirkt. Ein Erfolg in der Behandlung der Plaque-Psoriasis ist in Studien beschrieben. Der Einsatz in der Therapie der Psoriasisarthritis wurde ebenfalls bereits evaluiert. Das Sicherheitsprofil von Ixekizumab bei PsA-PatientInnen war vorteilhaft, schwere Infektionen wurden selten berichtet. (83)

Anti-B-Zell-Antikörper (Rituximab)

Wirkmechanismus: Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, welcher gegen das Oberflächenmolekül CD20 von prä-B-Zellen und reifen B-Lymphozyten gerichtet ist. Nach Bindung des Antikörpers wird eine Apoptose der B-Lymphozyten durch Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige Zytotoxizität ausgelöst. (84)

Indikation: Rituximab wurde zu Beginn für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms verwendet. Später wurde das Medikament für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und bei Anti-Neutrophilen-Zytoplasmatischen Antikörper-positiven (ANCA) Vaskulitiden eingesetzt (GPA, mikroskopische Polyangiitis). Aktuell wird es auch als Off-label-Medikament bei der Therapie der systemischen Sklerose (SSc), des Sjögren-Syndroms und bei SLE eingesetzt. (85)

Unerwünschte Nebenwirkungen: Das Sicherheitsprofil des Medikaments ist sehr günstig. Zu den Nebenwirkungen zählen das erhöhte Risiko von de-novo Infektionen, die Reaktivierung von Hepatitis B und C, Infusionsreaktionen, Störungen des Gastrointestinaltrakts und Nervensystems und selten auch anaphylaktische Reaktionen. Zudem werden paradoxe Reaktionen, wie die Entwicklung von neuen Immundysregulationen (z. B. Psoriasis) beschrieben. (84) Das erste Rituximab-Biosimilar „CT-P10“ (Truxima™) weist aktuell in Studien gleiche Effektivität, Tolerierbarkeit und Sicherheit wie das Referenzprodukt auf. Das Medikament ist in der EU für dieselben Indikationen wie das Biological zugelassen. (86)

BAFF-Protein-Antikörper (Belimumab)

Wirkmechanismus: Belimumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG-Antikörper, welcher das lösliche B-Lymphozyten-stimulierende Proteine (BAFF) bindet und inaktiviert. Die Funktionen des BAFF-Proteins beinhalten die Hemmung der B-Zell-Apoptose und die Stimulierung der B-Zell-Differenzierung zu Plasmazellen. Es korreliert zudem bei hoher Konzentration mit der Krankheitsaktivität des Systemischen Lupus erythematodes.

Indikation: Deshalb ist es speziell für die Behandlung des Autoantikörper-positiven SLE zugelassen, sofern eine akute Krankheitsphase besteht, eine Haut- bzw. Gelenksbeteiligung gegeben ist und kein adäquates Ansprechen auf die konventionelle Therapie vorliegt. (87)

Verabreichung: Das Medikament wird intravenös oder subcutan verabreicht und der Wirkungseintritt erfolgt langsam. (87)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind milde bis moderate Infektionen und gastrointestinale Störungen. Schwere Nebenwirkungen sind selten, dazu zählen opportunistische Infektionen mit schwerem Verlauf und das Infusions-Hypersensitivitäts-Syndrom. (88)

Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab)

Wirkmechanismus: Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher gegen IgE gerichtet ist und so eine IgE-Interaktion mit den Mastzellen, Basophilen/Eosinophilen Granulozyten, Langerhans-Zellen und dendritischen Zellen verhindert. So reduziert Omalizumab ca. 95% der frei zirkulierenden IgE's.

Indikation: Die Anwendung ist bei allergischem Asthma und bei chronischer idiopathischer Urtikaria zugelassen. (89)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Arthralgien, generalisierte Schmerzen, Müdigkeit und Benommenheit. (89)

8.5.6. Sonstige

Colchicin

Wirkmechanismus: Das Alkaloid Colchicin wirkt antiinflammatorisch und als Mitosegift, indem es durch eine Hemmung der Mikrotubuli-Polymerisation die Mitose verhindert. Dem Wirkmechanismus verdankt es auch den Namen „Spindelgift“.

Indikation: Die antiinflammatorische Wirkung wird unter anderem in der Behandlung vom familiären Mittelmeerfieber und der Arthritis urica ausgenutzt.

Als Nebenwirkung treten selten Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Agranulozytose oder Anämie) und Skelettmuskel-Störungen auf. (90)

Dapson

Wirkmechanismus: Es wirkt antimikrobiell und antiinflammatorisch.

Indikation: Es wurde vorwiegend für die Behandlung von chronisch-inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt. Die antimikrobielle Wirkung ermöglicht den Einsatz in der Lepra-Therapie, bei Toxoplasmose und Pneumocystis-jirovecii-Infektion. (91) Das Medikament wird bei einer kutanen Manifestation des SLE angewandt. (92) Außerdem stellte sich bei einem Versuch der Behandlung der

rheumatoiden Arthritis heraus, dass es die gleiche Wirkpotenz wie das Antimalariamittel Hydroxychloroquin hat. Durch die Entwicklung von Biologica-Therapien rückte das Medikament jedoch immer mehr in den Hintergrund. (91)

Zu den Nebenwirkungen von Dapson zählen hämatologische Störungen (Agranulozytose), dermatologische Störungen (Urticaria, Erythema multiforme, Exfoliative Dermatitis), Störungen des Nervensystems (periphere Polyneuropathie) und ein Hypersensitivitätssyndrom. (91)

Immunglobuline

Immunglobuline sind polyklonale Antikörper, hergestellt aus dem Plasma gesunder SpenderInnen. Die Verabreichung kann intravenös (IVIg) und subcutan (SCIG) erfolgen. Intravenös verabreichte Immunglobuline setzen sich vor allem aus IgG-Antikörpern zusammen, können aber auch IgM-, IgA-Antikörper, MHC-Moleküle, Zytokine und andere lösliche Moleküle enthalten. (93)

Indikation: Primär waren Immunglobuline in niedrigen Dosierungen für die Behandlung von primären und sekundären Immundefekten gedacht, mit dem Ziel, das Risiko für schwere Infektionen zu vermindern. In höheren Dosierungen kommen sie auch bei der Therapie von einigen Autoimmunerkrankungen zum Einsatz. (94)

Wirkmechanismus: Der Wirkmechanismus von intravenös verabreichten Immunglobulinen ist, abgesehen von der reinen Substitutionsfunktion bei humoralen Immundefekten, noch nicht vollständig geklärt. Er ist vielseitig und die verschiedenen Mechanismen ergänzen sich gegenseitig. Die Wirkgrundlage unterscheidet sich bei jeder Erkrankung und hängt von den an der Pathogenese beteiligten Entzündungszellen und Signaltransduktionswegen ab.

Immunglobuline haben einen hemmenden Effekt auf Zellen des angeborenen Immunsystems und verhindern so die Produktion proinflammatorischer Zytokine dieser, bei gleichzeitiger Stimulierung der Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen. Weiteres besteht ein Einfluss auf das erworbene Immunsystem, indem sie unter anderem die Apoptose von T-Zellen induzieren, regulatorische T-Zellen stimulieren und die Aktivierung von T-Zellen durch APC reduzieren. Durch eine regulatorische Wirkung auf B-Zellen verhindern sie außerdem die Autoantikörper-Produktion. Viele dieser Mechanismen sind auf die Antigen-Bindungs-Fragmente (Fab-Fragmente) der Immunglobuline zurückzuführen, andere auf die konstante

Region (Fc-Fragment). Trotzdem besteht die Vermutung, dass für einen maximalen immunregulatorischen Effekt das gesamte IgG-Molekül benötigt wird. (94)

Verabreichung: Der Unterschied zwischen der subkutanen und intravenösen Darreichungsform liegt im Applikationsintervall sowie der Dosis. Subkutane Injektionen können aufgrund des Volumens nur in niedrigen Dosierungen verabreicht werden. Ein Vorteil der subkutanen Verabreichung besteht in der Erreichung von physiologischen Serum-Konzentrationen, wodurch schwere systemische Nebenwirkungen seltener auftreten. (94)

Nebenwirkungen: Das Sicherheitsprofil der IVIG-Therapie ist günstig. Das Auftreten von milden Unverträglichkeitsreaktionen wird bei bis zu 36% der Hochdosis-PatientInnen beobachtet. Selten treten systemische Effekte (z. B. Thromboembolien), renale Nebenwirkungen, eine Meningitis oder Hämolyse auf. Trotzdem geht die Therapie mit hohen Kosten einher. Auch wenn hohe Qualitätsstandards eingehalten werden müssen, ist ein weiteres, heute selteneres Risiko die Verbreitung von Krankheitserregern mit dem Spenderprodukt. Die Indikationsstellung sollte deshalb streng erfolgen. Für den rationalen Einsatz wurden die Indikationen nach Evidenzlage gereiht und in verschiedene Prioritätsstufen eingeteilt. (94)

8.6. Komplikationen der medikamentösen Therapie - Immundefekt, Immundefizienz

Ein **Immundefekt** beschreibt eine Einschränkung oder das völlige Fehlen der Immunantwort auf pathogene Reize aufgrund eines Mangels oder Funktionsdefektes der beteiligten Elemente.

Unterschieden werden dabei der primäre (angeborene) Immundefekt vom sekundären (erworbenen, SID) Immundefekt. Beide haben die erhöhte Infektanfälligkeit gemeinsam. (95)

8.6.1. Primärer Immundefekt (PID)

Der primäre Immundefekt fasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, welche vor allem eine gestörte Immunität zeigen, aber auch andere Systeme betreffen und nur wenige Hinweise auf ein beeinträchtigt Immunsystem zeigen können. (95) Die Erkrankungen werden durch genetische Defekte verursacht,

welche Immunzellen beeinflussen. (96) Die Liste der mit einem primären Immundefekt assoziierten Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten wird stetig länger. In der neuen Nomenklatur wird der Begriff PID zunehmend durch „Inborn Errors of Immunity“ ersetzt. (97)

Klinik

Die klinische Präsentation wird vom zugrundeliegenden Immundefekt-Typ bestimmt. Charakteristisch sind u. a. **rekurrierende Infektionen**, welche je Immundefekt-Typ variieren. B-Zell-Defekte sind eher mit gehäuften bakteriellen Infektionen vergesellschaftet, während Infektionen mit anderen Pathogenen (Viren, Pilze und Bakterien) bei kombinierten T-/B-Zell-Defekten auftreten.

Eine **autoimmune Manifestation** der Erkrankung kann sich beispielsweise in Form einer Autoimmun-Zytopenie (B-Zell-Defekt) oder in Form eines Systemischen Lupus erythematoses (bei Komplementstörungen) präsentieren.

Maligne Erkrankungen, z. B. Lymphome und Leukämien, können auftreten.

Auch andere **lymphoproliferative Prozesse** werden bei manchen Formen beschrieben (z. B. bei der x-chromosomalen lymphoproliferativen Erkrankung XLP).

Auch **granulomatöse Erkrankungen** sind mit einem primären Immundefekt assoziiert. Die Fehlregulation des Immunsystems führt dabei zum Auftreten von Granulomen im Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt oder in der Haut. (95)(98)

8.6.2. Sekundärer Immundefekt (SID)

Ein sekundärer Immundefekt ist häufiger als ein PID und kann einen Menschen mit an sich normalem Immunsystem betreffen. Ein sekundärer Immundefekt kann aus sehr verschiedenen extrinsischen Faktoren resultieren. Zum Beispiel aufgrund von einer immunsuppressiven Therapie (Langzeit-Glucocorticoide, immunmodulatorischen Medikamenten), von Operationen und Traumata, von extremer Umweltbelastung, chronischen Infektionen (z. B.: HIV), Hämatologischen Malignomen (z. B. Plasmozytome, CLL, etc.), metabolischen Störungen und Mangelernährung. (96)

Sekundärer Antikörpermangel

Ein sekundärer Immundefekt kann einen sekundären Antikörpermangel verursachen. Dieser Antikörpermangel kann sich als Hypogammaglobulinämie oder

Antikörpersubklassendefekt (normales Gesamt-IgG mit Subklassenmangel) manifestieren. Einem Antikörpermangel liegen ein erhöhter Antikörperverlust oder eine gestörte B-Zellfunktion zugrunde. Ursächlich dafür können Proteinverlusterkrankungen (z. B: Nephrotisches Syndrom), hämatologische (Tumor-)Erkrankungen, Chemotherapie, Infektionen und Organtransplantationen sein. Weiters können sie als Medikamentennebenwirkung auftreten. B-Zellgerichtete Therapien (Rituximab, Belimumab) als auch nicht-B-Zell-spezifische Therapien (Tyrosinkinaseinhibitoren), Glucocorticoide und konventionelle Immunsuppressiva (Methotrexat, Cyclophosphamid, ...) können einen Antikörpermangel auslösen. Die Ätiologie ist zumeist multifaktoriell und kann sowohl mit der zugrundeliegenden Erkrankung als auch mit der Therapie zusammenhängen. (99) Sekundäre Antikörperdefekte verfügen noch über keine leitliniengerechte Behandlung. Jedoch ist nicht jede sekundäre Hypogammaglobulinämie mit einem schweren Infekt assoziiert, diese Tatsache bedarf noch mehr Forschung. (100)

Klinik

Sekundäre Immundefekte führen zu opportunistischen Infektionen und zum vermehrten Auftreten von gewöhnlichen Infektionen, die mit ungewöhnlichen Komplikationen einhergehen können. Betroffen sind das angeborene sowie das erworbene Immunsystem. Die klinische Präsentation eines SID variiert je nach Anfälligkeit des Wirts und Ausmaß des extrinsischen Einflussfaktors. (96) So ist zum Beispiel die durch Immunsuppressiva ausgeöste Immunschwäche von der Dosis und Art der Medikamente abhängig. (101) B-Zellgerichtete Medikamente (z. B. Rituximab) erhöhen das Infektrisiko durch bekapselte Organismen (wie Streptokokken, Haemophilus influenzae). Ein sekundärer Antikörpermangel kann asymptomatisch sein, jedoch auch ein sehr großes Risiko für eine lebensbedrohliche Infektion darstellen. (96)

Diagnostik, Management

Wenn ein Verdacht auf einen sekundären Immundefekt besteht, ist zunächst eine exakte Anamnese inklusive **Medikamentenanamnese** erforderlich.

Die Abnahme einiger laborchemischer Parameter ist empfohlen.

Zur **Basisdiagnostik** zählen das

- *Differentialblutbild* (Fragestellung: Neutropenie/Lymphozytopenie) und die

- *Immunglobulinhauptklassen* (Fragestellung: Hypogammaglobulinämie). (102)

Zur **erweiterten Diagnostik** sollten

- im Falle einer normalen IgG-Konzentration die *IgG-Subklassen* bestimmt werden und
- im Falle einer milden Hypogammaglobulinämie (4-7 g/dl) eine *Impfung* mit einem konjugierten Impfstoff erfolgen.
 - Die diagnostische Impfung dient der Fragestellung, ob eine spezifische Antikörperproduktion vorhanden ist. Die Antikörperantwort kann beispielsweise mittels einer Impfung mit Tetanus, Diphtherie, Hepatitis B oder Pneumokokken (PCV13) erfolgen.
 - Eine gute Antikörperantwort nach der Impfung ist mit einer passenden Immunantwort assoziiert, während eine verminderte Antikörperantwort auf ein erhöhtes Infektionsrisiko hindeutet. (102)
- Eine B-Zell-Phänotypisierung kann bei der Identifikation von SID-PatientInnen hilfreich sein. (103) (100)
- Die *Bestimmung von CD4-positiven T-Zellen* ist eine weitere Stufe in der erweiterten Diagnostik. (102)

Interpretation:

Das Labor kann bereits einen Hinweis auf die Ätiologie geben.

- Beispielsweise weisen PatientInnen mit einem Antikörpermangel aufgrund einer **Cortisontherapie** einen erniedrigten IgG-Wert und verminderte naive B-Zellen auf, während der IgA- und der IgM-Wert kaum beeinflusst sind. (99)
- Bei einer Therapie mit Belimumab (Anti-Baff-Inhibitor) ist eine Hypogammaglobulinämie selten, Infektionen treten kaum auf und die Antikörperproduktion wird kaum beeinflusst. (99)
- Rituximab ist mit einer Hypogammaglobulinämie (IgG, IgM und IgA), einer erhöhten Infektionsrate und einem verminderten diagnostischen Impfansprechen assoziiert. (99)

Vorbeugung und Therapie von sekundären Immundefekten

Für die Behandlung bzw. Vorbeugung von sekundären Immundefekten sollte vor Start einer immunmodulatorischen Therapie **auf Infektionen geprüft** werden (Hepatitiden, CMV,...) sowie gegebenenfalls eine **Immunsisierung** erfolgen und, bei Bedarf, Immunglobuline ersetzt werden. (103)(100) Weiters ist eine periodische

Überwachung nach Therapiestart erforderlich, um PatientInnen mit einer sekundären Immundefizienz frühzeitig zu identifizieren. (103)(100) Die Immunglobulinwerte sollten vor, während und ein Jahr nach der Therapie erhoben bzw. kontrolliert werden. (104)

Es sollte auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer klinisch signifikanten Hypogammaglobulinämie geachtet werden. Diese sind ein präexistierender IgG-Mangel und eine vorhergehende oder begleitende immunsuppressive Therapie. Sollten jedoch die IgG-Werte niedrig sein, gilt die Einführung oder Fortführung einer B-Zell-gerichteten Therapie nicht als kontraindiziert. (104)

Medikamenteninduzierte Immundefekte können mittels prophylaktischer antibiotischer oder antiviraler Therapie sowie mittels Immunglobulinersatztherapie behandelt werden. (105)

Eine **prophylaktische antibiotische Therapie** zeigt sich möglicherweise als effektiv, ist jedoch noch nicht gut genug belegt. Bei PatientInnen mit einer immunsuppressiven Therapie sollte sie am ehesten während neutropenischen Phasen erfolgen. (100) (99)

Während eine **Immunglobulinersatztherapie** bei PatientInnen mit einer primären Immundefizienz klar empfohlen wird, ist die Indikation bei sekundären Immundefekten noch unklar. Eine Empfehlung wird bei einem IgG-Mangel von $\leq 4\text{g/L}$ während einer laufenden Therapie, welche einen Einfluss auf B-Zellen oder antikörperproduzierende Zellen hat, sowie bei einem schweren oder rezidivierenden Infekt trotz laufender antibiotischer Prophylaxe empfohlen. (106)(100)(99)

Wijetilleka et. al. haben 2018 erstmals eine Empfehlung für das Management von sekundären Hypogammaglobulinämien **im Rahmen einer B-Zellgerichteten Therapie** für rheumatologische Erkrankungen ausgeschrieben. In der von einer Taskforce beschlossenen Empfehlung geht hervor, dass der Start einer Immunglobulinersatztherapie abhängig vom

- Ausmaß des Mangels
- von der Anzahl der Infektionen und

- von der Antikörperantwort auf Impfungen sowie
- vom fehlenden Ansprechen auf eine antibiotische Prophylaxe ist. (107)

Die Priorität des Monitorings kann individuell variieren, je nach Alter und Immundefizienz-Art. Eine Empfehlung für eine regelmäßige klinische Kontrolle mit Blutbild- und Immunglobulinkontrolle wird in vielen Studien beschrieben. (106)

8.6.3. Was ist bis jetzt bekannt? Medikamente und SID

In diesem Abschnitt werden einige der bisherigen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten bei rheumatologischen Erkrankungen und dem Auftreten von Infektionen geschildert. Auf Näheres wird im Abschnitt 11. Diskussion eingegangen.

Zuallererst ist zu sagen, dass es einige **patientInnen-spezifische Risikofaktoren gibt**. Zu erwähnen ist das spezifische Risiko durch die Krankheitsart/-schwere, die Fragilität bzw. der jeweilige funktionelle Zustand und die begleitende Therapie mit anderen Immunsuppressiva. (105) Das Risiko, eine schwere Infektion zu erleiden, steigt zudem mit dem Alter (ab 60) und Komorbiditäten. Zu bedenken ist, dass auch eine Autoimmunerkrankung selbst die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen kann. (107)

Durch das Abzielen auf Schlüsselkomponenten der Immunantwort kam es durch biologische Wirkstoffe zur deutlichen Besserung der Behandlungsergebnisse von PatientInnen mit entzündlich systemischen Autoimmunerkrankungen. Mit der Zunahme der zielgerichteten Behandlungsoptionen steigt jedoch auch die Komplexität der sekundären Immundefekte. Denn durch **Biologika** wird auch die normale Immunantwort beeinflusst, woraus Nebenwirkungen (Infekiosanfälligkeit, Uveitis, Colitis,...) resultieren können. Ein weiterer Risikofaktor ist das gleichzeitige Kombinieren mehrerer verschiedener Biologika. (107)

Im Gegensatz dazu ist das Infektrisiko bei der Therapie mit **DMARDs** (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) wenig erhöht. (107)

Ebenso ist das erhöhte Infektionsrisiko durch **Glucocorticoide** schon lange bekannt. Sie wirken durch den Einfluss auf Interleukine, T- sowie B-Zellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten dosisabhängig immunsuppressiv. Sie haben somit das höchste immunsuppressive Risiko, weshalb die Therapie von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit einer möglichst niedrigen Dosis erfolgen sollte. (2) Studien assoziieren ein erhöhtes Infektionsrisiko nur bei Hochdosis- und Langzeitkortisoneinnahme.(99) Weiters ist sowohl eine Langzeit- als auch Kurzzeiteinnahme von **Glucocorticoiden** mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert. (100) Erst eine tägliche Einnahme von mehr als 12,5 mg Prednisolon korreliert mit dem Auftreten einer Hypogammaglobulinämie. Somit korrelieren IgG-Konzentrationen umgekehrt mit der Kortisondosis. (100) (99)

Das erhöhte Infektionsrisiko während einer Dauertherapie wird in einer Studie von Wu J et al. 2019 (49) beschrieben. Von 40 000 untersuchten PatientInnen, wiesen 56% innerhalb des Untersuchungszeitraums (5 Jahre) einen medizinisch behandlungsbedürftigen Infekt auf (z. B.: des unteren Respirationstrakts, der Konjunktiven oder einen Herpes zoster). (50)(49)

SID und Hypogammaglobulinämie nach B-Zell-gerichteter Therapie

Einige Studien haben das durch eine Rituximabtherapie verursachte erhöhte Infektionsrisiko betrachtet. RTX kann eine Hypogammaglobulinämie begünstigen, sowie auch eine Neutropenie. (105) Vor allem die Korrelation zwischen einer prolongierten Hypogammaglobulinämie nach Rituximabtherapie und einer erhöhten Infektionsrate wurde untersucht.

Wijetilleka S, et al. (108) stellten 2019 in *Lupus Science & Medicine* fest, dass nicht alle PatientInnen mit einer B-Zell-gezielten Therapie (z. B.: mit Rituximab) und Hypogammaglobulinämie eine schwere Infektion erlitten, jedoch ein erhöhtes Risiko dafür bestehe, welches durch ein dichteres Immunglobulin-Screening reduziert werden könne. (108) Auch Roberts et al. erachten eine IgG-Überwachung bei PatientInnen für sinnvoll. (106)(110) In einer anderen Publikation von Wijetilleka S. (109) wird darauf hingewiesen, dass die meisten PatientInnen keine dauerhafte Immundysfunktion aufweisen, da sich die B-Zell-Anzahl im Normalfall erholt. (109) Auch in einigen anderen Studien wird auf die Erholung des IgG-Spiegels 6-12 Monate nach Therapie hingewiesen. (106)(110) Das erhöhte Infektionsrisiko sei auf

eine länger andauernde Therapie zurückzuführen, da somit eine Auffüllung reifer, immunglobulinproduzierender B-Zellen (Plasmazellen) verhindert werde. Weiters sei ein erniedrigter IgG-Spiegel vor der Rituximab-Therapie ein prädiktiver Marker für das Anhalten einer Hypogammaglobulinämie. Dies solle jedoch kein Grund sein, auf eine B-zell-gerichtete Therapie zu verzichten. (109)(106)(110)

8.7. Forschungshypothese

Die Anzahl an schweren Infekten mit Hospitalisierungen hat bei PatientInnen mit Immundefekten zwar in den vergangenen Jahren durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie abgenommen, trotzdem bleibt eine konsequente klinische Kontrolle notwendig. Nicht alle PatientInnen mit einer Hypogammaglobulinämie entwickeln rezidivierende oder schwere Infektionen. Trotzdem sollten Risiko- und symptomatische PatientInnen mit einer Immundefizienz adäquat identifiziert und therapiert werden können. (103)

Es bleibt die Frage offen, ob es spezifische prädiktive, laborchemische Marker bei PatientInnen mit einer immunsuppressiven Therapie gibt, welche eine hospitalisierungspflichtige Infektion im Rahmen eines Immundefektes entwickeln. In dieser Diplomarbeit werden diese Art der Infektionen als „Severe Adverse Event“ (SAE) bezeichnet. Zu den in der Diplomarbeit gesuchten SAEs wurden folgende Infekte gezählt:

- Pneumonie
- Bronchitis
- urogenitaler Infekt
- Sepsis

Die Fragestellung, wieso einige PatientInnen ein SAE infolge der Medikation entwickeln aber andere nicht, ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Die Hypothese, dass PatientInnen mit einem SAE bereits vorab eine Prädisposition für Infektionen anhand von Laborparametern aufweisen, wird in dieser Diplomarbeit exploriert.

9. Material und Methoden

9.1. Zielgrößen (Endpunkte)

9.1.1. Haupt- und Nebenzielgrößen

Als Hauptzielgröße wird die Anzahl schwerer Infekte im Untersuchungszeitraum definiert. Eine weitere stellt die Assoziation dieser Infekte mit immunologischen Parametern dar. (s. Methodik)

Als Nebenzielparameter werden die zeitlichen Zusammenhänge der Infekte zur Therapieeinleitung angegeben. Weiters wird versucht, eine Korrelation dieser Infekte mit der Art der Immunmodulation darzulegen.

9.2. Methodik und Datensammlung

Für die Beantwortung der Fragestellung wurden die vorab definierten Haupt- und Nebenzielparameter per retrospektiver Datenanalyse untersucht. Zunächst war eine Datensammlung nötig, für welche das Krankenhausinformationssystem der KAGes (MEDOCS), benutzt wurde. Nach Festlegung des Zeitraums, welcher die zu analysierenden Daten enthielt, konnten die Daten erhoben werden. Mithilfe des MEDOCS gelang es, retrospektiv Daten von 370 PatientInnen (725 Fälle) zu sammeln, welche in der rheumatologischen Ambulanz zwischen dem 1.1.2018 und 31.12.2019 zur Blutabnahme inkl. FACS-/Immunglobulin-Analyse erschienen sind.

9.2.1. PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv beschränkte sich auf diejenigen PatientInnen mit einer rheumatologischen Erkrankung, welche einer immunmodulierenden Therapie bedurften. Das Mindestalter der PatientInnen betrug 18 Jahre und es wurden Männer sowie Frauen gleichermaßen inkludiert. Die Auswertung sowie Erhebung der Daten erfolgte nach einem positiven Ethikkommissionsvotum an der Medizinischen Universität Graz.

Zu den retrospektiv analysierten Daten zählten **qualitative Daten**. Diese beinhalten demographischen Daten der PatientInnen, wie Alter, Geschlecht, Tag der Aufnahme, etc. Dafür wurden Informationen zur rheumatologischen Hauptdiagnose, der jeweiligen Therapie der Erkrankung und zu möglichen Infekten gesammelt. Die Hauptdiagnosen wurden anschließend in Gruppen eingeteilt. Die genaue Auflistung der Gruppen ist im Anhang beigefügt (Anhang: 13.2).

Bei der Therapie wurde versucht, die gesamte Medikamentenanamnese zu erheben, d. h. alle bisherigen immunsuppressiven Medikamente bis hin zur aktuellen Therapie. Die einzelnen Medikamente wurden anschließend in Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen sind ebenfalls im Anhang beigefügt (Anhang 13.1). Gleichzeitig wurden die Laborergebnisse der jeweiligen Probenentnahme (FACS-Analyse und Immunglobuline quantitativ) als **quantitative Datensammlung** in einer Exceltabelle (Microsoft Excel 2016) aufgeschlüsselt.

9.2.2. Fallzahlplanung

Die Fallzahl ergab sich aus der Anzahl der behandelten PatientInnen in der rheumatologischen Ambulanz während der oben genannten zweijährigen Zeitspanne. Manche PatientInnen erschienen während des ausgewählten Zeitraums mehrmals zu einer Laborabnahme, weshalb diese 725 Datensätze 370 unterschiedlichen PatientInnen zuzuordnen sind.

Während der Planung der Diplomarbeit wurde auf eine formale Fallzahl/Power-Berechnung verzichtet, da es sich um eine rein explorative Studie handelt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse steht in direktem Zusammenhang mit der Güte der in MEDOCS dokumentierten PatientInnendaten (Symptome, Therapien, Komplikationen etc.).

9.2.3. Datenschutz

Alle PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Rheumatologie und Immunologie gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

9.2.4. Nutzen-Risiko-Evaluierung

Die eingeschlossenen PatientInnen haben keinen direkten Nutzen von der Studie.

Da es sich allerdings um eine rein retrospektive Auswertung ihrer Daten handelt, ist auch kein Risiko zu erwarten.

Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten, wird durch die strikte Einhaltung des Datenschutzes (Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung) ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen. Obwohl das in der Diplomarbeit erhobene PatientInnenkollektiv zum jetzigen Zeitpunkt keinen definitiven Nutzen aus der Arbeit erhält, kann mithilfe der Forschung durchaus ein zukünftiger Nutzen durch einen Erkenntnisgewinn im Umgang mit PatientInnen mit sekundären Immundefekten gewonnen werden. Dies ist nicht nur für PatientInnen dieser retrospektiven Studie relevant, sondern auch für zukünftige PatientInnen, welche von sek. Immundefekten betroffen sind.

9.3. Statistik

9.3.1. Geplante Auswertung

Zur Auswertung der Datensätze wurden diese vom Ort der primären Speicherung („Microsoft Excel 2016“) in das Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics 27“ übertragen.

Es erfolgte die Erhebung einer deskriptiven Statistik. Es wurden die Geschlechterverteilung und der Altersverteilung der PatientInnen tabellarisch und grafisch mittels Boxplot dargestellt und zwischen den Gruppen (SAE, nicht SAE) verglichen. Die Diagnosen- und Medikamentenverteilungen wurden mit Hilfe von Diagrammen dargestellt, beschrieben und zwischen den Gruppen verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS. Bei einer genügend hohen Fallzahl (SAE) war zunächst eine induktive (schließende) Statistik mit Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen geplant. Weiters wurden Vergleiche der Mittelwerte der untersuchten Laborparameter (IgG, IgM, IgA sowie Lymphozytensubsets aus der FACS-Analyse) und Vergleiche beim Auftreten von schweren Infektionen unter den verschiedenen Immunsuppressiva durchgeführt.

10. Ergebnisse – Resultate

10.1. Deskriptive Statistik

10.1.1. PatientInnenkollektiv allgemein

10.1.1.1. Anzahl der PatientInnen und Fälle

Es wurden 725 Datensätze analysiert. Dabei handelte es sich um 370 unterschiedliche PatientInnen, die einmalig oder mehrmals innerhalb des gewählten Zeitraums in der rheumatologischen Ambulanz erschienen sind.

Die verschiedenen PatientInnen waren zumindest einmal und maximal achtmal in der Ambulanz vorstellig. Der Modalwert von 1 sagt aus, dass die meisten einmal vorstellig gewesen sind, s. Tabelle 5.

	Mittelwert	Modalwert	Maximum	Minimum
FälleproPatientIn	2	1	8	1

Tabelle 5 - Fälle pro PatientIn

10.1.1.2. Geschlechterverteilung gesamt

Von den 370 PatientInnen waren n=283 (76,5%) weiblich und n=87 Patienten männlich (23,5 %), s. Tabelle 6.

		Häufigkeit	
		t	Prozent
Güti	weiblich	283	76,5
g	männlich	87	23,5
Gesamt		370	100,0

Tabelle 6 - Geschlechterverteilung insgesamt

10.1.1.3. Diagnosenverteilung

Für die Analyse der Diagnosen bzw. Krankheitsentitäten, welche den Grund für das Erscheinen in der Ambulanz sowie für die Therapieeinleitung darstellten, wurde eine Einteilung wie in Tabelle 7 und Abbildung 2 ersichtlich gewählt. Die häufigste Entität waren Kollagenosen (37,8%, 140 PatientInnen), gefolgt von Arthritiden (25,7%, 95 PatientInnen), Spondyloarthritiden (5,9%, 22 PatientInnen), Vaskulitiden (5,4%, 20 PatientInnen), Myositiden, Autoinflammatorischen und IgG4-assoziierten Erkrankungen sowie eine Kategorie mit sonstigen selteneren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Da einige PatientInnen nur zur Abklärung einer suszeptierten rheumatischen Erkrankung in der Ambulanz erschienen, gibt es auch die Kategorie „nicht bestätigte

Fälle“. Betroffen waren hiervon 65 Personen (17,6%). Deshalb wurden diese Fälle in die Statistik nicht einbezogen, da sie keinen Aussagewert bezüglich der getroffenen Haupt- und Nebenzielgrößen hatten.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Vaskulitiden	20	5,4
	Kollagenosen	140	37,8
	IgG4-assoz. Erkrankungen	4	1,1
	Spondyloarthritiden	22	5,9
	Myositiden	14	3,8
	Arthritis	95	25,7
	Autoinflammatorische Erkrankungen	4	1,1
	Sonstige	5	1,4
	nicht bestätigte Fälle	65	17,6
	Gesamt	369	99,7
	Fehlend	System	1
Gesamt		370	100,0

Tabelle 7 - Diagnosenverteilung

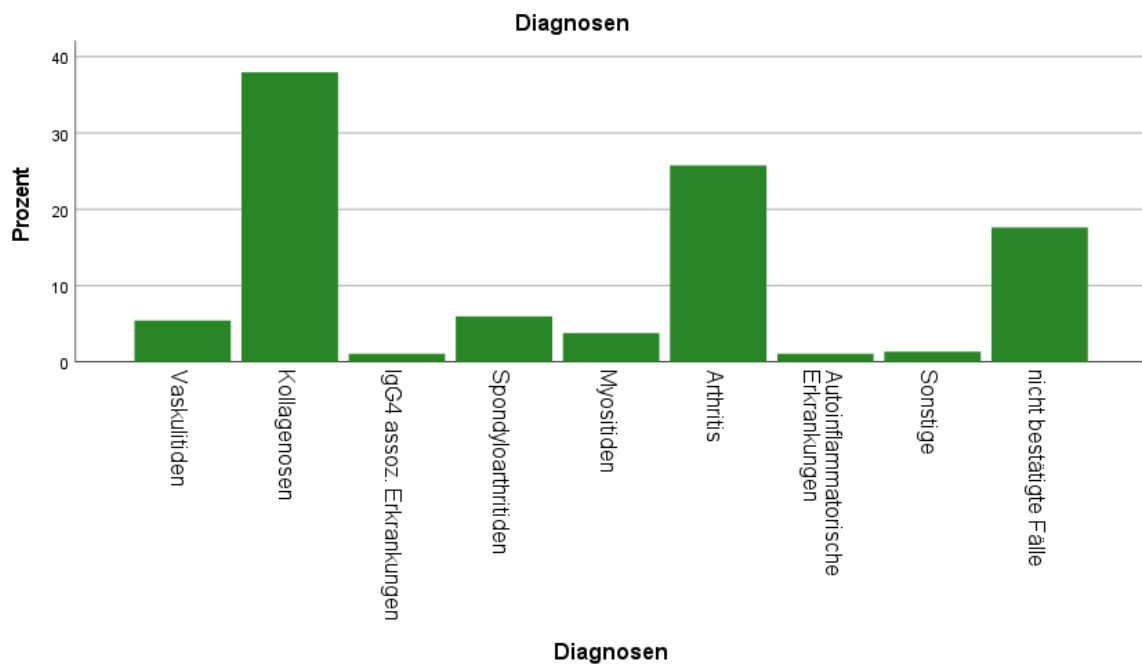


Abbildung 2 - Diagnosenverteilung

10.1.1.4. Geschlechterverteilung – bestätigte Fälle

Geschlechterverteilung

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	weiblich	235	77,0
	männlich	70	23,0
Gesamt		305	100,0

Tabelle 8 - Geschlechterverteilung der bestätigten Fälle

Ein Ausschluss der nicht bestätigten Fälle ergab eine Geschlechterverteilung von 77% (n=255) Frauen zu 23% (n=70) Männern, s. Tabelle 8. Es wurden n=305 Fälle eingeschlossen.

10.1.1.5. Severe Adverse Events

Von den 305 PatientInnen mit einer definitiven entzündlich-rheumatischen Diagnose entwickelten 98% keine hospitalisierungspflichtige Infektion (Severe Adverse Event). Bei 6 PatientInnen (2%) trat eine schwere Infektion im Beobachtungszeitraum auf: eine Pneumonie, eine Bronchitis, eine Sepsis und drei urogenitale Infekte, s. Tabelle 9.

Severe Adverse Event

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein SAE	299	98,0	98,0	98,0
	Pneumonie	1	,3	,3	98,4
	Bronchitis	1	,3	,3	98,7
	urogenitaler Infekt	3	1,0	1,0	99,7
	Sepsis	1	,3	,3	100,0
Gesamt		305	100,0	100,0	

Tabelle 9 - Arten und Verteilung von Severe Adverse Events

10.1.1.6. Geschlechterverteilung der SAE-PatientInnen

Von den n=6 SAE-Fällen waren alle Frauen (n=6), s. Tabelle 10.

Geschlechterverteilung SAE

		SAE aufgetreten
Geschlecht	weiblich	6
	männlich	0
Gesamt		6

Tabelle 10 – Geschlechterverteilung: Severe Adverse Event

10.1.1.7. Diagnosenverteilung SAE-Patientinnen

Drei der Patientinnen gehörten wie in Tabelle 11 ersichtlich zur Diagnosegruppe „Arthritiden“, zwei zur Gruppe „Kollagenosen“ und eine zur Gruppe der „Spondylarthritiden“.

Diagnoseart SAE

Diagnose	SAE_Code_max	SAE_Code_max		Gesamt
		kein SAE	SAE aufgetreten	
Vaskulitiden		20	0	20
Kollagenosen		138	2	140
IgG4-assoz. Erkrankungen		4	0	4
Spondyloarthritiden		22	1	23
Myositiden		14	0	14
Arthritis		92	3	95
Autoinflammatorische Erkrankungen		4	0	4
Sonstige		5	0	5
Gesamt		299	6	305

Tabelle 11 – Diagnosenverteilung: Severe Adverse Events

10.1.1.8. Altersverteilung

Die in der Tabelle 12 dargestellte Altersverteilung zeigt, dass PatientInnen der Studie zwischen 19 und 89 Jahre alt waren. Die Hälfte (Median) haben ein Alter von 57 und älter. 25% (Perzentil 75) waren älter als 69 Jahre. Bei den PatientInnen mit einem SAE waren alle über 45 Jahre alt (Minimum). Die älteste Patientin war 79 Jahre (Maximum). Das Durchschnittsalter betrug bei den SAE-Patientinnen 70 Jahre. Die SAE-Patientinnen waren somit im Durchschnitt älter. Abbildung 3 veranschaulicht die beschriebene Altersverteilung. Der Begriff „zum Abnahmezeitpunkt“ bezeichnet bei allen Darstellungen den Zeitpunkt des Ambulanztermins und somit auch den Zeitpunkt der Blutabnahme.

Unterschiede im Alter zum Abnahmezeitpunkt

SAE		Unterschiede im Alter zum Abnahmezeitpunkt					Standardabweichung
		Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum	
kein SAE		19	48	57	69	89	15
SAE aufgetreten		45	61	70	76	79	12

Tabelle 12 - Gegenüberstellung der Altersverteilung

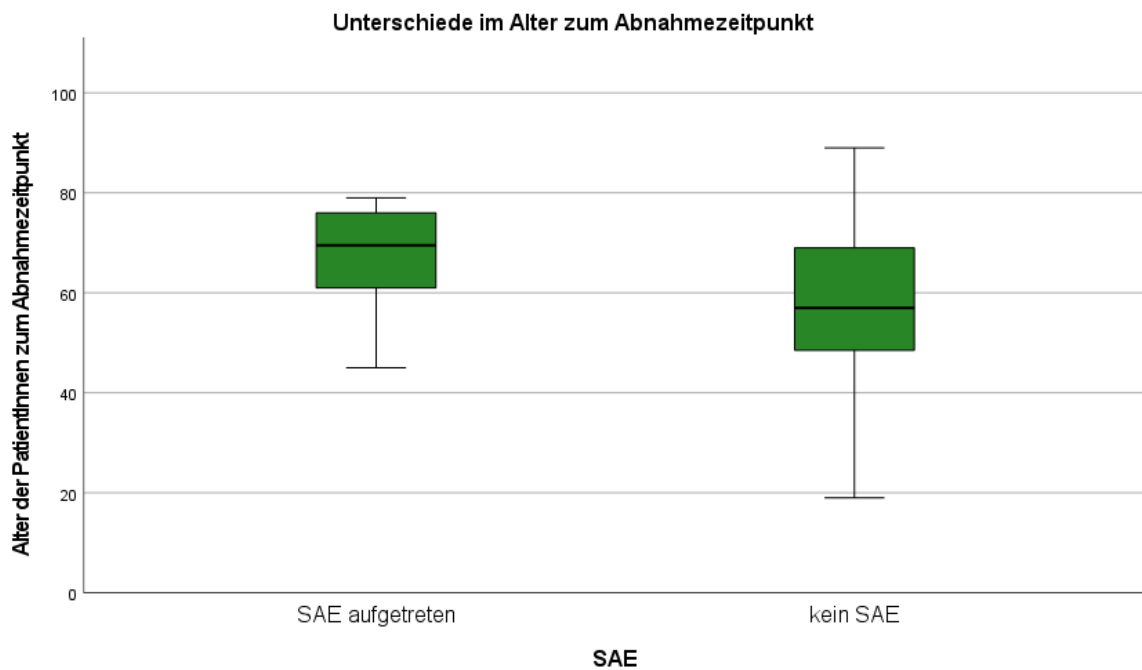


Abbildung 3 - Altersverteilung Boxplot

10.1.2. Medikamentenverteilung

10.1.2.1. Medikamente zum Abnahmezeitpunkt

Von den 305 PatientInnen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung als Diagnose haben n=114 PatientInnen zum Abnahmezeitpunkt (=Zeitpunkt des Ambulanzbesuches) eine Therapie mit Rituximab erhalten. Diejenigen Medikamentengruppen, welche in der Gruppe der SAE-PatientInnen vertreten waren, sind in der Tabelle 13 zur besseren Darstellung mit grün hinterlegt. N=3 der SAE-PatientInnen erhielten eine Rituximab-Therapie. Eine Glucocorticoidtherapie erhielten insgesamt n=111 Personen, wobei n=73 eine geringe Dosis (0-10mg), n=37 eine moderate Dosis (10,1-49,5mg) und n=1 eine hohe Dosis (>50mg Prednisolon) erhalten haben. Auch drei der SAE-PatientInnen erhielten, mit unterschiedlichen Dosierungen, Glucocorticoide. N=121 (inkl. n=4 der SAE-PatientInnen) erhielten eine Therapie mit einem csDMARD/Basismedikament.

Vier Medikamentengruppen (in Tabelle 13 hellrot markiert) waren im PatientInnenkollektiv nicht vertreten: Goldverbindungen, Folsäureantagonisten, Anti-IL1-AK und Anti-IgE-AK. Diese Medikamente sind aufgelistet, da sie in der Medikamentenhistorie vorkamen, die PatientInnen diese aber im Beobachtungszeitraum der retrospektiven Analyse nicht mehr verschrieben bekommen haben.

		Anzahl insgesamt	SAE PatientInnen
Rituximab	nein	191	3
	ja	114	3
Glucocorticoide	nein	194	3
	GC (0-10mg)	73	1
	GC (10,1-49,9mg)	37	2
	GC (>=50mg)	1	0
Medik_csDMARDs/Zytostatika	nein	255	5
	ja	50	1
Medik_bDMARDs (Anti-IL12, -17, -23)	nein	299	6
	ja	6	0
Medik_csDMARD (TNF-Blocker)	nein	292	6
	ja	13	0
Medik_csDMARDs/Basismedikamente	nein	184	2
	ja	121	4
Medik_Goldverbindungen_max	nein	305	6
	ja	0	0
Medik_tsDMARDs_max	nein	298	6
	ja	7	0
Medik_Immunglobuline_max	nein	299	6
	ja	6	0
Medik_Dap (Folsäureantagonist)	nein	305	6
	ja	0	0
Medik_ABC (DMARD)	nein	289	6
	ja	16	0
Medik_Ana (IL1-AK)	nein	305	6
	ja	0	0
Medik_Col (Alkaloid)	nein	304	6
	ja	1	0
Medik_OZM (IgE-AK)	nein	305	6
	ja	0	0
Medik_BM (Baff Protein-AK)	nein	303	6
	ja	2	0
Medik_TCZ (IL6-AK)	nein	295	6
	ja	10	0

Tabelle 13 - Medikamentengruppen der Patientinnen: Vergleich aller PatientInnen mit SAE-PatientInnen

In Abbildung 4 ist die Verteilung der Medikamentengruppen aller Fälle ersichtlich. Die meisten PatientInnen (30,24%) erhielten Glucocorticoide. 24,4% ein csDMARD/Basismedikament, 22,95% Rituximab.

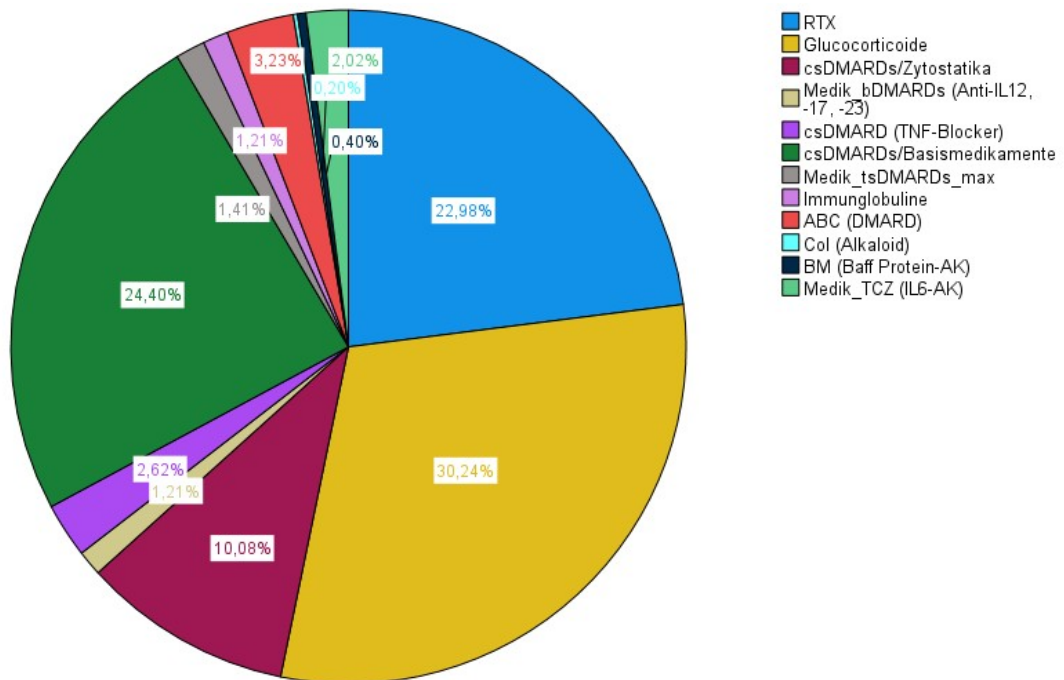


Abbildung 4 - Kreisdiagramm zur Darstellung der Medikamentengruppenverteilung des Gesamtkollektivs

10.1.2.2. Medikamentenverteilung: SAE-Patientinnen

Während des Events:

In Abbildung 5 ist dargestellt, dass n=3 der SAE-PatientInnen von insgesamt n=6 Personen eine **Glucocorticoidtherapie** erhielten. Die Dosis der Glucocorticoidtherapie wird anhand der Balkendicke dargestellt. *Fall 1* erhielt eine geringe Dosis (<10mg), *Fall 5 und 6* eine moderate Dosis (10,1-49,9mg). *Fall 1* und *5* erhielten eine Monotherapie mit Glucocorticoiden.

Fall 2, 3, und 4 erhielten eine **Rituximabtherapie**. *Fall 2 und 4* eine Monotherapie mit Rituximab.

Fall 3 und 6 erhielten während der SAE eine **Kombinationstherapie** aus Basismedikament + Rituximab bzw. Glucocorticoid moderat dosiert + Zytostatika.

Medikamentengruppen im Verlauf der Beobachtungszeit

Drei Fälle (*Fall 1, 4 und 5*) nahmen zwar während des Events kein Medikament der Gruppe „**csDMARD/Basismedikament**“ ein, haben jedoch eines im Beobachtungszeitraum vor dem SAE eingenommen, s. Abbildung 5

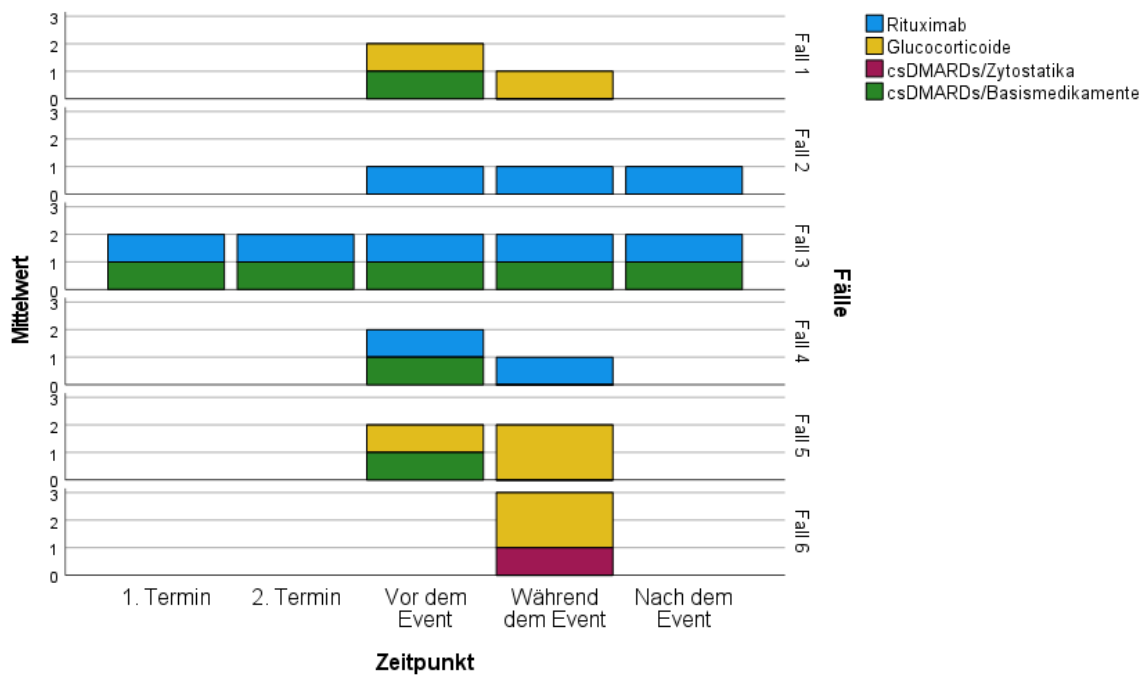


Abbildung 5 - Balkendiagramm zur Medikamentengruppenverteilung der SAE-Patientinnen während des Beobachtungszeitraums. (Glucocorticoide: 1=0-10mg, 2=10,1-49,5mg)

10.1.2.3. Medikamentenhistorie der SAE-PatientInnen

In der nachfolgenden Abbildung 6 werden alle Medikamente dargestellt, welche vor Beginn des Beobachtungszeitraums (also vor dem 1.1.2018) bereits zumindest einmal verabreicht wurden.

Alle PatientInnen erhielten im Verlauf der Therapie ihrer entzündlich-rheumatischen Erkrankung einen **Anti-IL6-Antikörper**. Fall 2 und 5 haben ausschließlich einen Anti-IL6-AK bekommen.

Fall 1 hat, bis auf Rituximab, ein Medikament jeder Medikamentengruppe zumindest einmal verabreicht bekommen.

Ebenfalls sehr häufig verwendet wurden Medikamente der Gruppe der **csDMARDs/Basismedikamente** (4 von 6-mal verabreicht).

Glucocorticoide wurden nur bei Fall 1 verabreicht.

Rituximab erhielten Fall 4 und Fall 6. Wie in Abbildung 5 ersichtlich, erhielt Fall 4 auch weiterhin im Verlauf des Beobachtungszeitraums (2018-2019) eine RTX-Therapie., während Fall 6 diese nicht mehr verabreicht bekam.

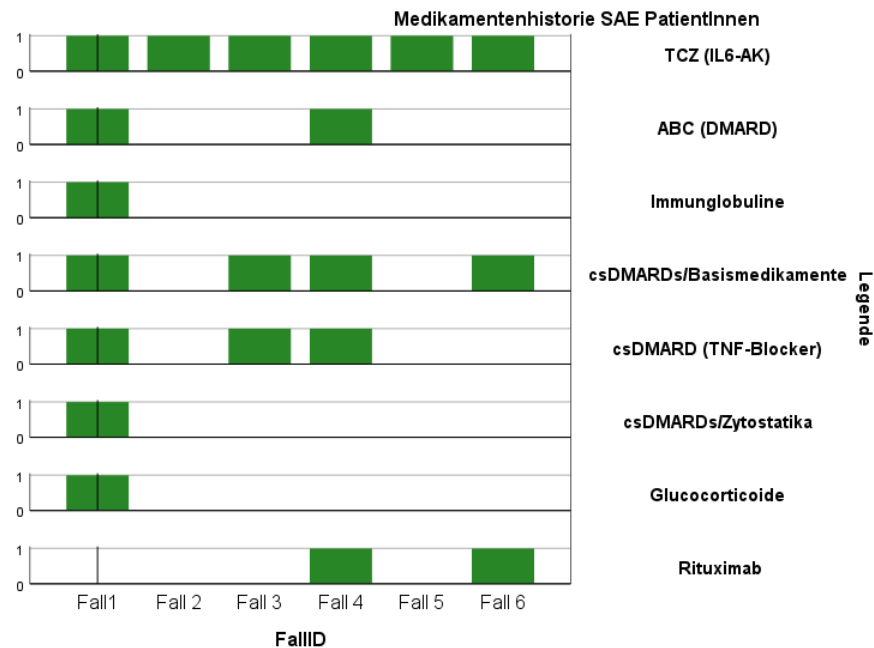


Abbildung 6 - Medikamentenhistorie der SAE-PatientInnen

10.1.3. Laborparameter der SAE-PatientInnen

Die Hauptzielgrößen der Diplomarbeit sind mögliche prädiktive Marker für ein Severe Adverse Event. Die Datenauswertung hat 6 Fälle ergeben, von denen prädiktive Marker abgeleitet werden könnten. Eine Fallzahl von 6 ist allerdings unzureichend, um eine valide Korrelations- und Regressionsanalyse durchzuführen. Deshalb werden die Mittelwerte, Minima und Maxima der einzelnen Laborparameter zwischen den beiden Gruppen „SAE aufgetreten“ und „keine SAE aufgetreten“ rein deskriptiv beschrieben.

Die weiter oben definierte Forschungshypothese H0, dass SAE-PatientInnen keine laborchemische Auffälligkeit/Unterscheidung haben, kann somit nur deskriptiv erläutert werden.

Von den insgesamt n=305 PatientInnen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung entwickelten n=6 ein SAE im Beobachtungszeitraum. Die restlichen n=299 PatientInnen galten als Vergleichsgruppe.

Die Normwerte der einzelnen Parameter sind in Tabelle 14 angeführt.

Einige Immunzellen werden anhand immunphänotypischer Oberflächenantigene (CD, Cluster of Differentiation) unterschieden. Diejenigen Laborparameter, welche für die Studie erhoben wurden, werden in Tabelle 14 kurz angeführt und erklärt

sowie mit ihren Normwerten erläutert werden. Einige Parameter (CD4+CD8+% , CD4+CD8+#, CD3/16/56%, CD3/16/56#, CD3/HLADR%, CD3/HLADR#, CD8/38%, CD8/38#) wurden nicht bei allen PatientInnen (bei <10 PatientInnen) bestimmt. Somit hatten diese Parameter für die Studie keine Aussagekraft mehr. Deshalb wurden sie bei der Untersuchung der Mittelwerte vollständig weggelassen.

	Normwerte		Definitionen
	Wert	Einheit	
CD3 %	59-85	%Lymph	Relative Gesamt T-Zell-Zahl
CD3 #	723-2737	/µL	Absolute Gesamt T-Zell-Zahl
CD8 %	9-39	%Lymph	Relative Zytotoxische T-Zell-Zahl
CD8 #	118-852	/µL	Absolute Zytotoxische T-Zell-Zahl
CD4 %	35-64	%Lymph	Relative T-Helfer-Zell-Zahl
CD4 #	411-1610	/µL	Absolute T-Helfer-Zell-Zahl
CD4/CD8	1-4,8	Ratio	Verhältnis T-Helferzellen zu zytotoxischen T-Zellen
CD16/56 %	4-27	%Lymph	Relative NK-Zell-Zahl
CD16/56 #	65-528	/µL	Absolute NK-Zell-Zahl
CD19 %	6-21	%Lymph	Relative Gesamte B-Zell-Zahl
CD19 #	61-415	/µL	Absolute Gesamte B-Zell-Zahl
CD45 #	932-3033	/µL	Alle Leukozyten
Ly %	20-40	%Lymph	Relative Lymphozytenzahl
Ly abs	1-4,8	10 ⁹ /L	Absolute Lymphozytenzahl
Ly %3	20-40	%Lymph	Relative Lymphozytenzahl
IgG	7,0-16,0	g/L	Immunglobulin G
IgA	0,7-4,0	g/L	Immunglobulin A
IgM	0,4-2,3	g/L	Immunglobulin M
C3c	0,9-1,8	g/L	Komplementfaktor C3a
C4	0,1-0,4	g/L	Komplementfaktor C4

Tabelle 14 – Normwerte: Anmerkung: Die Referenzwerte richten sich nach denjenigen der KAGES während des Beobachtungszeitraums der Studie

10.1.3.1. Laborparameter: Mittelwerte

Bei der Gegenüberstellung aller Laborparameter, welche im Rahmen der retrospektiven Studie abgefragt wurden, fanden sich nur wenige Abweichungen zwischen den beiden Gruppen. Es wurden alle Laborparameter der sechs SAE-PatientInnen mit denen der 299 Nicht-SAE-PatientInnen verglichen. Fast alle Werte entsprachen im Mittel bei beiden Gruppen der Norm. Lediglich der relative Lymphozytenwert war bei den SAE-PatientInnen erniedrigt.

Laborparameter im Vergleich

	kein SAE			SAE aufgetreten			Normwerte	
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum	Wert	Einheit
CD3 %	75	25	99	74	59	86	59-85	%Lymph
CD3 #	1135	84	4297	989	419	1876	723-2737	/µL
CD8 %	24	4	77	25	12	42	9-39	%Lymph
CD8 #	368	23	1961	363	85	939	118-852	/µL
CD4 %	50	11	95	50	36	61	35-64	%Lymph
CD4 #	755	53	3577	648	320	1072	411-1610	/µL
CD4/CD8	2,95	,20	26,21	2,50	1,09	4,86	1-4,8	Ratio
CD16/56 %	16	1	55	19	6	27	4-27	%Lymph
CD16/56 #	228	3	1472	221	125	360	65-528	/µL
CD19 %	7	0	37	6	1	11	6-21	%Lymph
CD19 #	112	0	828	79	5	189	61-415	/µL
CD45 #	1497	184	5190	1303	610	2214	932-3033	/µL
Ly %	22	1	66	11	5	18	20-40	%Lymph
Ly abs	2	1	24	1	1	1	1-4,8	10 ⁹ /L
Ly % 3	21	4	41	19	19	19	20-40	%Lymph
IgG	11,67	3,54	28,40	8,18	5,72	12,80	7,0-16,0	g/L
IgA	2,51	,44	11,00	1,95	1,21	2,62	0,7-4,0	g/L
IgM	1,11	,17	14,00	1,05	,62	1,26	0,4-2,3	g/L
C3c	1,108	,359	1,710	1,023	,520	1,290	0,9-1,8	g/L
C4	,218	,076	,475	,214	,068	,297	0,1-0,4	g/L

Tabelle 15 - Laborparameter im Vergleich SAE-keine SAE. Legende: rote Markierung bezeichnet einen auffälligen Mittelwert

10.1.4. Laborparameter der SAE-Patientinnen zum Zeitpunkt der SAE

In Tabelle 16 sind alle Laborparameter der einzelnen Fälle zum Zeitpunkt der SAE gegenübergestellt. Während eine dunkelrote Markierung einen zu hohen Wert beschreibt, bedeutet eine hellrote Markierung einen zu niedrigen Wert. Die meisten Laborwerte waren nur bei einzelnen Fällen erhöht/erniedrigt und ließen so nicht auf einen möglichen prädiktiven Marker aller PatientInnen schließen. Laborparameter, welche bei mindestens drei PatientInnen auffällig waren, waren die absoluten Gesamt-B-Zellanzahl (absolute CD19-Wert) und die relative B-Gesamt-Zellmenge (relative CD19-Wert [%]), sowie die relative Lymphozytenanzahl [%]. Der IgG-Wert wurde nur bei 4 von 6 PatientInnen abgenommen und ist bei der Hälfte erniedrigt. Alle genannten Laborwerte werden nun in den folgenden Abbildungen (Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9) genauer betrachtet und ihr zeitlicher Verlauf in den Abbildungen 10-13 dargestellt.

	Fälle						Normwerte	
	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6	Wert	Einheit
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert		
CD3 %	85	73	86	72	69	59	59-85	%Lymph
CD3 #	1876	718	1180	958	419	781	723-2737	/µL
CD8 %	42	36	24	12	14	24	9-39	%Lymph
CD8 #	939	354	322	163	85	312	118-852	/µL
CD4 %	48	40	61	60	52	36	35-64	%Lymph
CD4 #	1072	387	837	794	320	476	411-1610	/µL
CD4/CD8	1,14	1,09	2,60	4,86	3,78	1,53	1-4,8	Ratio
CD16/56 %	6	26	11	21	25	27	4-27	%Lymph
CD16/56 #	125	250	155	279	154	360	65-528	/µL
CD19 %	9	1	2	6	4	11	6-21	%Lymph
CD19 #	189	5	25	80	23	151	61-415	/µL
CD45 #	2214	979	1370	1330	610	1313	932-3033	/µL
Ly %	18	11	10	.	5	13	20-40	%Lymph
Ly %3	.	.	.	19	.	.	20-40	%Lymph
IgG	5,72	.	6,19	.	8,01	12,80	7,0-16,0	g/L
IgA	2,62	.	1,47	.	2,52	1,21	0,7-4,0	g/L
IgM	1,26	.	,62	.	1,17	1,14	0,4-2,3	g/L
C3c	1,290	1,260	.	.	.	,520	0,9-1,8	g/L
C4	,278	,297	.	.	.	,068	0,1-0,4	g/L

Tabelle 16 - Laborparameter der einzelnen Fälle im Überblick. Legende: dunkelrot- zu hoch, hellrot- zu niedrig. In der Tabelle fehlende Laborparameter wurden nicht gemessen/abgenommen.

10.1.4.1. Boxplot zu einzelnen, auffälligen Laborparametern

In Tabelle 17 sind der Median, Mittelwert, das Minimum und Maximum der auffälligen Laborparameter der SAE-PatientInnen beschrieben. In den folgenden Boxplots (Abbildung 7-9) werden diese Werte grafisch dargestellt.

Der IgG-Spiegel sollte normalerweise zwischen 7,0-16,0 g/L betragen. Im Mittel lag er im unteren Normbereich (7,10 g/L ist der Median), 25% hatten einen zu niedrigen Wert (<5,96 g/L).

	Median	Mittelwert	Maximum	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75
CD19 %	5	6	11	1	2	9
CD19 #	53	79	189	5	23	151
Ly %	11	11	18	5	10	13
IgG	7,10	8,18	12,80	5,72	5,96	10,41

Tabelle 17 - Laborparameter der SAE-Patientinnen im Durchschnitt

Relative Gesamt-B-Zell-Zahl (Relative CD19-Wert [%])

In Abbildung 7 ist ersichtlich, dass alle Werte im Bereich zwischen 1-11% lagen. Der Normwert beträgt 6-21%. Bei mehr als der Hälfte war der Wert zu niedrig (<6%). Der Median betrug 5%.

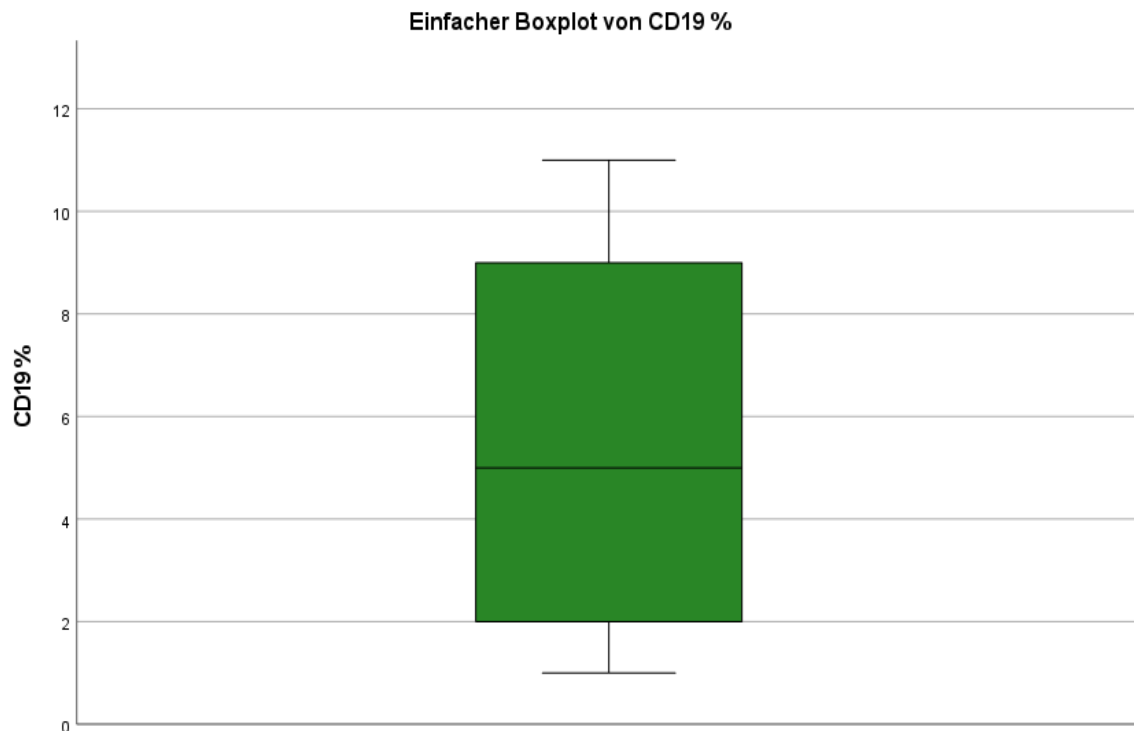


Abbildung 7 - Boxplot CD19% (Einheit in %Lymphozyten) Verteilung der SAE PatientInnen. Abnahmezeitpunkt: Während des SAE. Normwert: 6-21% Lymphozyten

Absolute Gesamt B-Zell-Zahl (absolute CD-19-Wert [abs])

In der Abbildung 8 wird der absolute Gesamt-B-Zellwert der SAE-Patientinnen dargestellt. Der Normwert liegt zwischen 61-415/ μ L. Der niedrigste Wert lag bei 23/ μ L, der höchste bei 151/ μ L. Der Median lag bei 53/ μ L. Somit war dieser Wert auch im Durchschnitt zu niedrig.

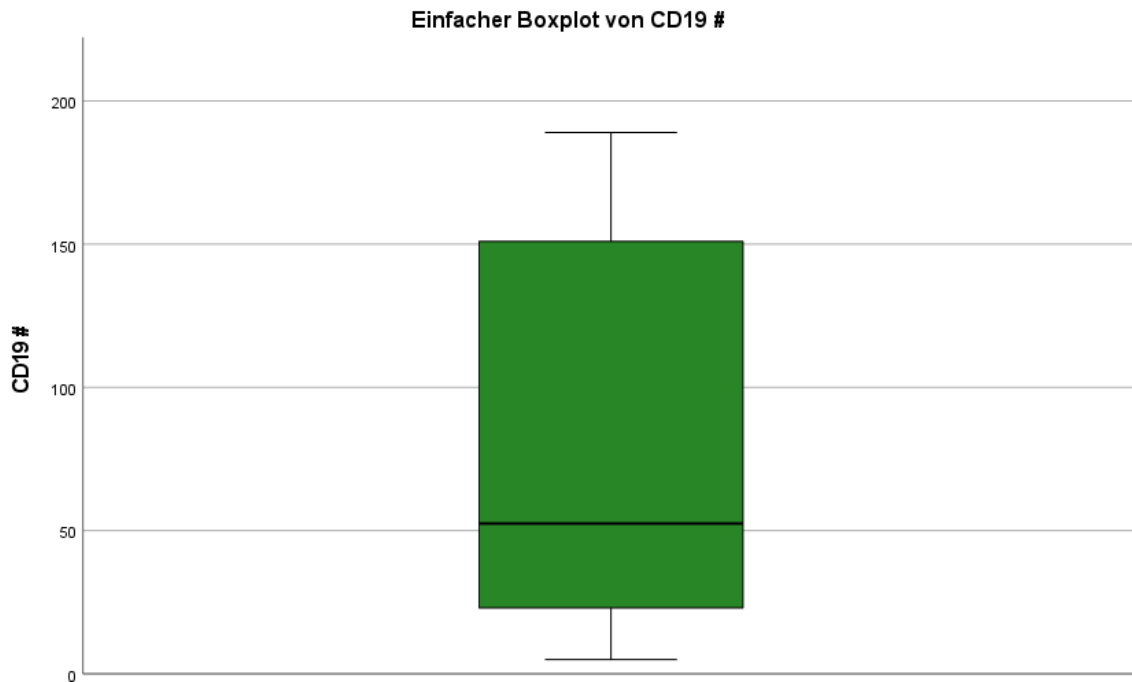


Abbildung 8 - Boxplot CD19absolut (Einheit in / μ L) Verteilung der SAE PatientInnen. Abnahmezeitpunkt: Während des SAE. Normwert: 61-415 / μ L

Relative Lymphozytenanzahl

In Abbildung 9 ist die Lymphozytenanzahl in Prozent aller Patientinnen dargestellt. 75% aller Werte lagen unter 13% Lymphozyten. Der Median lag bei 11% Lymphozyten. Bei allen Patientinnen war der Wert zu niedrig (Normwert: 20-40% Lymphozyten). Der niedrigste Wert lag bei 5% Lymphozyten.

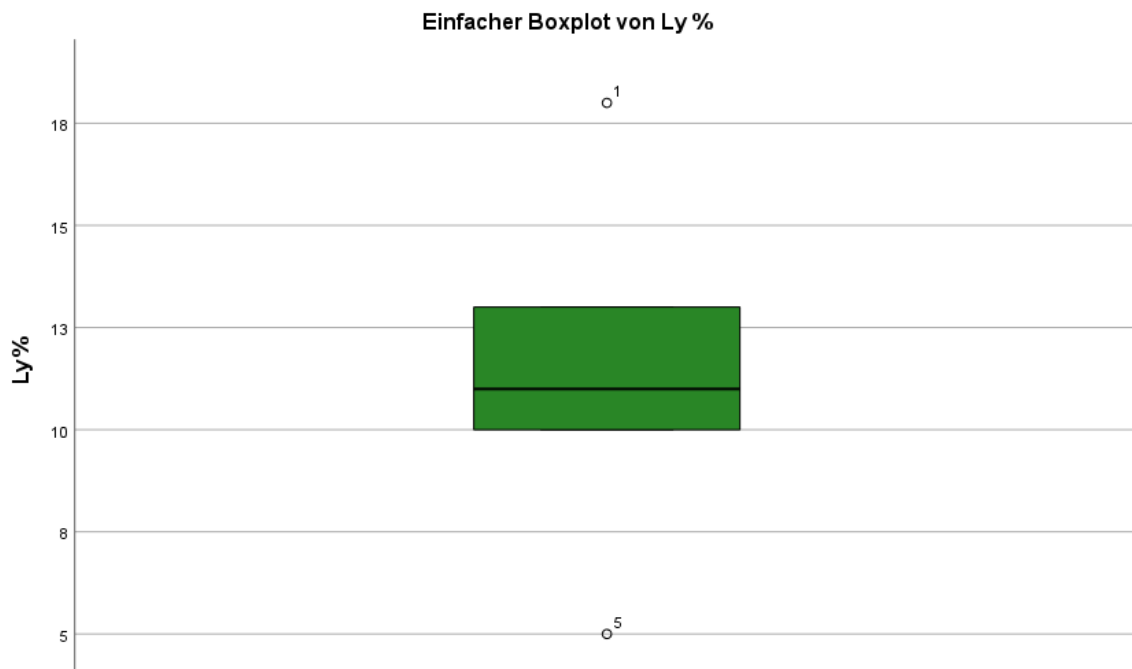


Abbildung 9 - Boxplot Lymphozytenanzahl in %Lymphozyten: Verteilung der SAE-PatientInnen. Abnahmezeitpunkt: Während des SAE. Normwert: 20-40%

10.1.4.2. Verlauf einzelner, auffälliger Laborparameter über alle Termine

Relative Lymphozytenzahl

In Abbildung 10 handelt es sich um eine lineare Darstellung des relativen Lymphozytenwert-Verlaufs der einzelnen Fälle. Jeder der sechs Fälle ist unterschiedlich oft im Beobachtungszeitraum erschienen. Bei *Fall 4* wurde der Wert nicht abgenommen. *Fall 6* ist nur einmal im Beobachtungszeitraum erschienen. Bei *Fall 2, 3 und 5* verminderte sich die Lymphozytenanzahl in Prozent während des SAE-Zeitraums im Vergleich zum Vorbesuch, bei *Fall 1* erhöhte sie sich. Bei *Fall 3* nahm die Anzahl nach dem SAE stark zu (auf über 30% Lymphozyten).

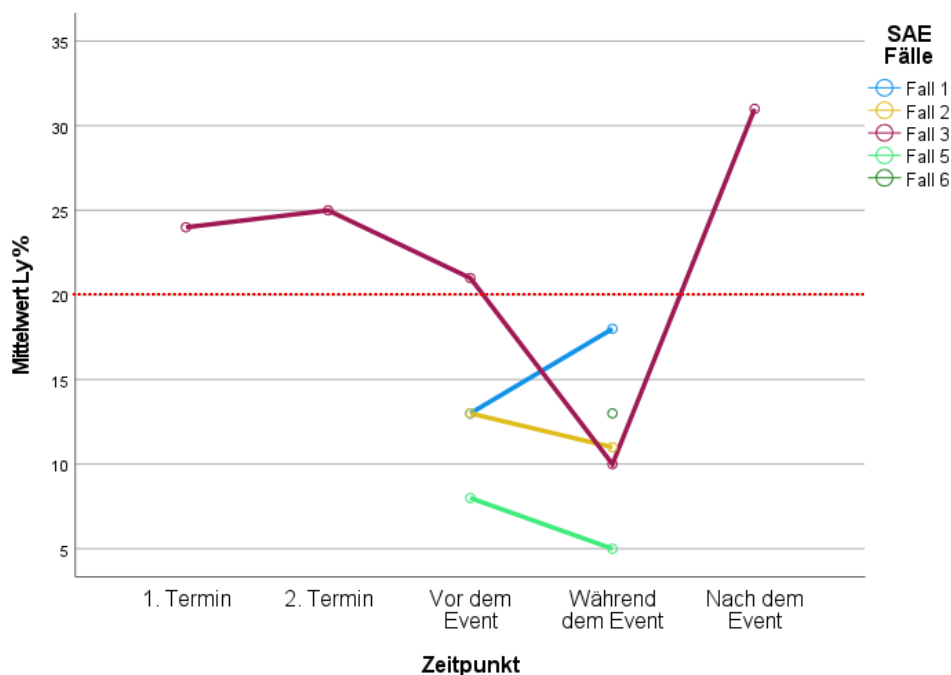


Abbildung 10 – Relativer Lymphozytenwert im Verlauf aller Termine der SAE-Patientinnen. Normwert: 20-40% Lymphozyten, untere Grenze mit rot-strichlierter Linie gekennzeichnet

Relative Gesamt-B-Zell-Zahl (Relative CD19-Wert [%])

Der prozentuelle Anteil der B-Zellen sollte zwischen 6-21% liegen. Bei den SAE-Patientinnen lag dieser Wert bei 3 Fällen $\leq 4\%$ B-Lymphozyten, bei einem weiteren Fall ist er grenzwertig (6% B-Lymphozyten).

Nur zwei Fälle wiesen weit über 6% B-Lymphozyten auf (*Fall 1 und Fall 6*), wobei bei *Fall 1* zu einem früheren Zeitpunkt nur 4% B-Lymphozyten gemessen wurden.

Die verminderte relative B-Zell-Zahl war bei den drei betroffenen Fällen ungefähr zu allen Zeitpunkten gleich niedrig, siehe Abbildung 11.

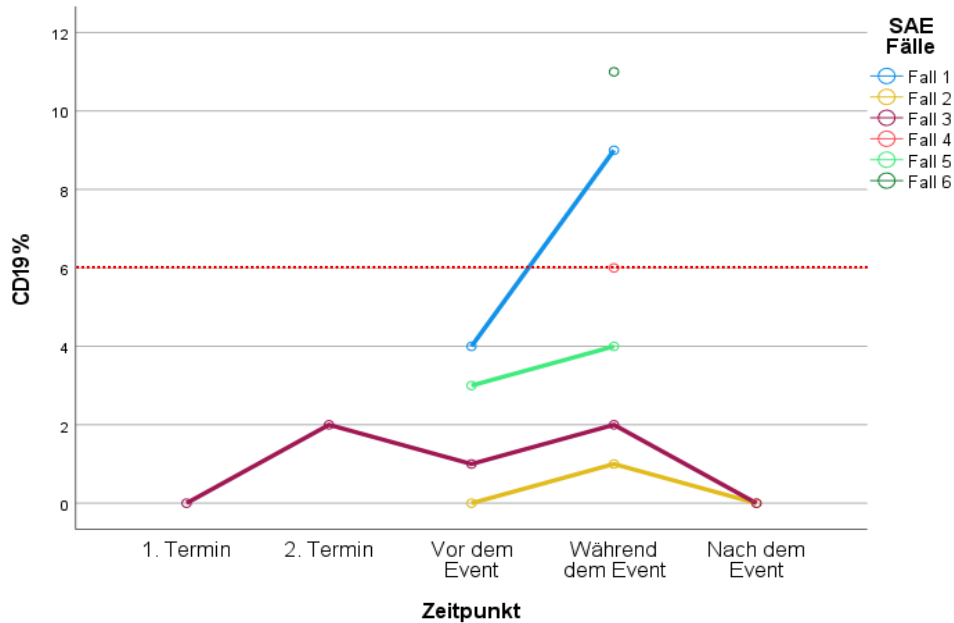


Abbildung 11 – relative Gesamt-B-Zell-Zahl im Verlauf aller Termine der SAE-Patientinnen. Normwert: 6-21% B-Lymphozyten, untere Grenze mit rot-strichlierter Linie gekennzeichnet

Absolute Gesamt B-Zell-Zahl (absolute CD-19-Wert [abs])

Der absolute Gesamt-B-Zellwert sollte bei den SAE-Patientinnen über 61/ μ L betragen. Bei 3 von 6 PatientInnen (Fall 2, 3 und 5) war der Wert unter dieser Schwelle sowie vor und während des Severe Adverse Events unverändert. Bei Fall 3 sank er nach dem Event etwas ab. Fall 1 hatte einen starken Zuwachs der Gesamt-B-Zell-Zahl vom Zeitraum „vor dem Event“ zum Zeitraum „Während des Events“ bezogen, s. Abbildung 12.

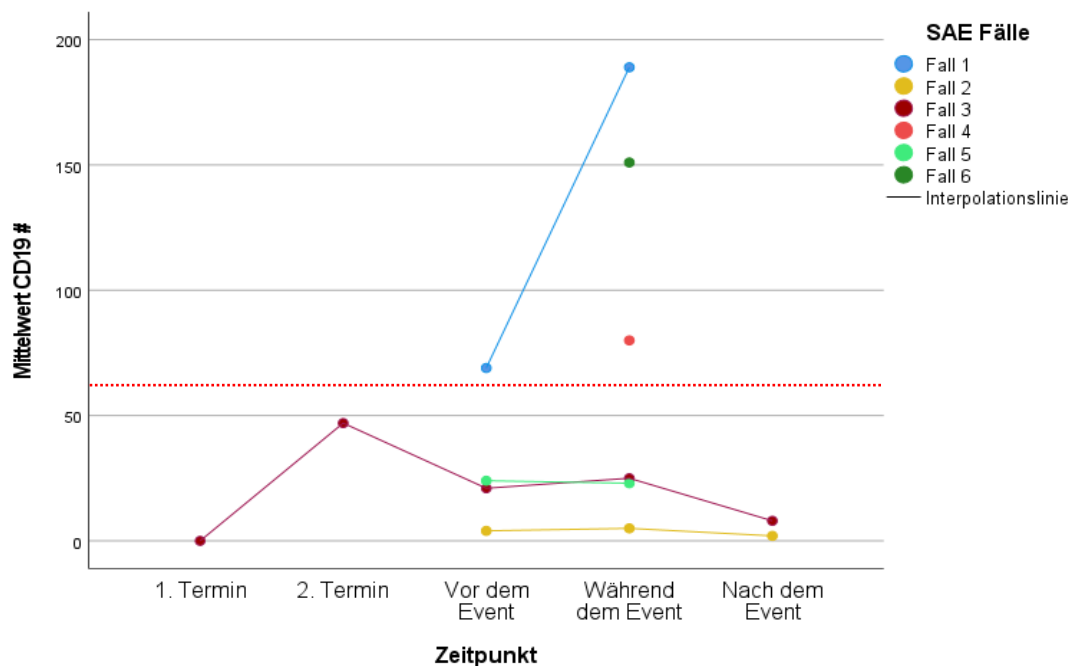


Abbildung 12 – Gesamt B-Zell-Zahl (CD19abs) im Verlauf aller Termine der SAE-Patientinnen. Normwert: 61-415/ μ L, untere Grenze mit rot-strichlierter Linie gekennzeichnet

IgG

Die IgG-Werte wurden während dem SAE nur bei vier von sechs Fällen abgenommen. Bei einem weiteren Fall (*Fall 4*) lag zwar keine Messung zum SAE Zeitpunkt vor, jedoch eine Messung zu einem früheren Zeitpunkt, vor dem Event. Nur zwei Patientinnen (*Fall 1 und Fall 3*) hatten einen erniedrigten IgG-Wert. Bei *Fall 1* war er vor dem Event bereits vermindert, bei *Fall 3* sank der IgG-Wert von einem im Normbereich liegenden Wert ($\text{IgG} > 7 \text{ g/L}$) vor dem Event auf einen verminderten IgG-Wert während des Events ($\text{IgG} = 6,19 \text{ g/L}$), siehe Abbildung 13.

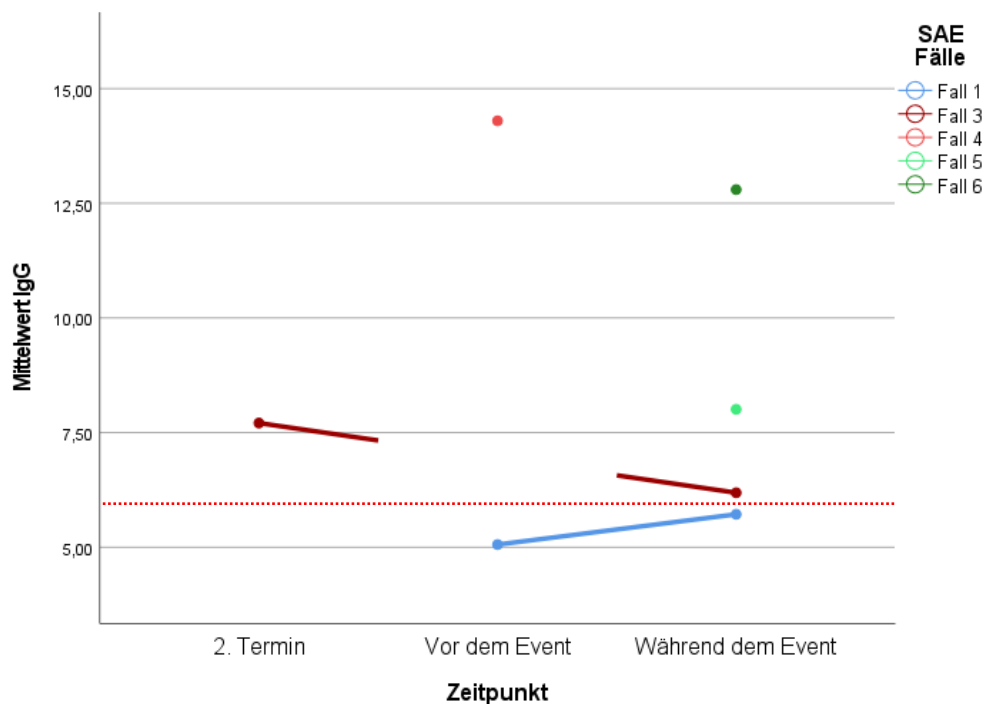


Abbildung 13 - IgG-Wert im Verlauf aller Termine der SAE-Patientinnen. Normwert: 7,0-16,0 g/L, untere Grenze mit rot-strichlierter Linie gekennzeichnet

11. Diskussion

11.1. Antworten auf die Forschungsfrage, Vergleichende Erläuterungen

Wie im Abschnitt 8.7 - *Forschungshypothese* beschrieben, wird in dieser Diplomarbeit der Frage nachgegangen, ob es spezifische prädiktive, laborchemische Marker bei PatientInnen gibt, welche ein Severe Adverse Event unter dem Erhalt einer immunsuppressiven Therapie entwickeln. Die Hypothese ist, dass betroffene PatientInnen eine laborchemische Auffälligkeit bereits vor der Therapie aufweisen, welche ein SAE erahnen lässt. Aufgrund der geringen Fallzahl von SAE konnte keine induktive (schließende) Statistik erhoben, sondern nur auf eine rein deskriptive Statistik eingegangen werden. Während des Beobachtungszeitraums waren alle SAE-Patientinnen mehrmals vorstellig (mindestens 2x, maximal 5x).

Ein sekundärer Immundefekt ist mit einigen Risikofaktoren assoziiert. Unter anderem steigt das Risiko mit dem **Alter**. ⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹¹¹⁾ Die Anzahl schwerer, d. h. hospitalisierungspflichtiger, Infekte im Untersuchungszeitraum beträgt n=6 (2%). Es handelt sich ausschließlich um Frauen mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (Median=70). Das Durchschnittsalter von Nicht-SAE-PatientInnen liegt bei Median=57 Jahren, somit deutlich niedriger.

Bereits im Abschnitt 8.6.3 sind bisherige Erkenntnisse bezüglich einer Korrelation zwischen der Einnahme **immunsuppressiver Medikamente** und dem Auftreten von Infekten erläutert worden. Im Artikel von Minyoung Her et al von 2016 ⁽¹⁰⁷⁾ wurden einige Studien zusammengefasst, die das gesteigerte Infektionsrisiko von Biologika beleuchteten. Ein Risikofaktor war das gleichzeitige Kombinieren mehrerer verschiedener Biologika. Biologika (u.a. Etanercept, Adalimumab, Infliximab, anakinra, Tocilizumab, Abatacept und Rituximab) waren laut einigen Studien, verglichen mit traditionellen DMARDs, mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko aufgrund einer schweren Infektion assoziiert. Im Gegensatz dazu war das Infektrisiko bei der Therapie mit **DMARDs** (bspw: Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) wenig erhöht. ⁽¹⁰⁷⁾

Eine Assoziation zwischen der Medikamentengruppe „csDMARD/Basismedikamente“ und der Infektanfälligkeit ergab sich in der

retrospektiven Datenanalyse. 4 der 6 SAE-Patientinnen erhielten während des Beobachtungszeitraums ein Medikament dieser Gruppe.

Ernst D. et. al 2013 (2) sowie Ballow M. et. al, 2017 (105) postulieren, dass Medikamente, welche die T-Zellfunktion beeinflussen (**Abatacept**), das Infektionsrisiko von PatientInnen mit einer Rheumatischen Arthritis nicht signifikant zu erhöhen schienen. (2) (105) Dieses Medikament fand sich bei 2 von 6 SAE-Patientinnen in der Medikamentenhistorie, jedoch nicht während des Beobachtungszeitraums.

Bei dem die B-Zellfunktion beeinflussenden Medikament **Tocilizumab** bestand laut Ballow M. et. al, 2017 (105) zwar ein geringeres Infektionsrisiko durch die weniger globale B-Zellhemmung, jedoch waren trotzdem SAE's (bspw. Pneumonien, Gastroenteritiden, Sepsis) aufgetreten. Durch diesen IL-6-Inhibitor wurden B-Zellen, Granulozyten, verschiedene Zytokine und Chemokine erniedrigt. (105) In der retrospektiven Datenanalyse zeigte sich ebenso eine Assoziation zwischen den SAE-PatientInnen und einer Tocilizumab-Therapie. Alle SAE-Patientinnen erhielten im Verlauf der Therapie ihrer entzündlich-rheumatischen Erkrankung einen Anti-IL6-Antikörper. Zu den für die Therapie zugrunde liegenden Entitäten der Patientinnen zählten Arthritiden, Spondylarthritiden und Kollagenosen (systemische Sklerose) darstelle. Die Fälle 2 und 5 haben ausschließlich einen Anti-IL6-AK bekommen.

Für die Infektionsanfälligkeit unter der Therapie mit **TNF- α -Blockern** sind sehr unterschiedliche Daten verfügbar. Von Ernst D. et. al (2) wurden 2013 einige Studien zusammengefasst, in welchen kein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu Basistherapeutika beschrieben wurde. Sofern ein Infekt aufgetreten war, korrelierte dieser stark mit einer zuvor durchgeführten und noch immer bestandenen Glucocorticoidtherapie. (2) Die Hälfte der SAE-Patientinnen erhielt einen TNF- α -Blocker im Rahmen der Medikamentenhistorie, jedoch keine während des Beobachtungszeitraums.

Ballow M. et. al, haben 2015 (105) beschrieben, dass **Anakinra**, ein IL-1-Rezeptor-Blocker, mit einem signifikanten Infektionsrisiko assoziiert war, wenn in hohen Dosen angewandt. Ebenso wird geschildert, dass **Januskinaseninhibitoren** bei Kombination mit Methotrexat eine verminderte Impfreaktion auf eine

Pneumokokkenimpfung zeigten. Weiters war das Auftreten einer Herpes-Zoster-Infektion gering erhöht. (105) Beide Medikamentengruppen kamen bei den SAE-PatientInnen nicht vor.

Das erhöhte Infektionsrisiko durch **Glucocorticoesterioide** wurde bereits 2013 von Ernst D. et. al (2) beschreiben. Patel SY. Et. al assoziierten 2019 (99) ein erhöhtes Infektionsrisiko nur bei Hochdosis- und Langzeitkortisoneinnahmen.(99) Weiters war sowohl eine Langzeit- als auch Kurzzeiteinnahme von **Glucocorticoiden** laut Srivastava et. al im Jahr 2016 (100) mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert. Erst eine tägliche Einnahme von mehr als 12,5 mg Prednisolon korrelierte mit dem Auftreten einer Hypogammaglobulinämie. Somit hätte die IgG-Konzentrationen umgekehrt mit der Kortisondosis korreliert. (100) (99)

Die Hälfte der SAE-Patientinnen erhielt im Beobachtungszeitraum zumindest eine niedrigdosierte Glucocorticoidtherapie (<10mg Prednisolon-Äquivalent), 2 von 6 sogar eine moderat-dosierte Glucocorticoidtherapie (10-49,5mg PA). Dies könnte wiederum auf ein erhöhtes Infektrisiko durch die Einnahme von Glucocorticoiden hindeuten. Jedoch ist zu erwähnen, dass die Patientinnen mit der moderat hohen Dosierung (Fall 5 und 6) zwar erniedrigte Lymphozyten aufwiesen, jedoch eine normale IgG-Konzentration im Blut hatten, während die Patientin mit einer Niedrigdosis-Kortisontherapie eine Hypogammaglobulinämie zeigte.

PatientInnen mit einem sekundären Immundefekt (SID) wiesen laut Srivastava et. al im Jahr 2016 (100) häufig einen sekundären Antikörperdefekt auf, welcher das Infektrisiko erhöht. Es war jedoch nicht jede sekundäre **Hypogammaglobulinämie** mit einem schweren Infekt assoziiert, diese Tatsache bedarf noch mehr Forschung. (100). Für die persistierende, symptomatische Hypogammaglobulinämie wurden in der Studie von Kaplan & Bonagura, 2019 (103) einige Risikofaktoren genannt. Dazu zählten eine niedrige CD19-Anzahl (Gesamt-B-Zellen), ein niedriger Basis Immunglobulin-Wert, die Kombination mit anderen Immunsuppressiva, ein erhöhtes Alter, eine erhöhte RTX-Dosis und das Vorhandensein von Komorbiditäten. (103)

Die Immunglobulinwerte wurden nur bei 4 der 6 SAE-Patientinnen bestimmt und zeigten sich bei zwei der PatientInnen erniedrigt, s. Tabelle 16. 5 von 6 Patientinnen erhielten zumindest einmal während des Beobachtungszeitraums gleichzeitig eine

Kombination aus mehreren immunsuppressiven Medikamenten, somit kann das in Studien beschriebene erhöhte Infektionsrisiko durch das Kombinieren von mehreren Medikamenten (103)(105) auch anhand der Datenanalyse angedeutet werden, s. Abbildung 5. Die Hälfte der SAE-Patientinnen wiesen einen erniedrigten Gesamt-B-Zellwert (CD19 absolut Wert) auf. Zwei Fälle hatten dabei eine Rituximabtherapie, ein Fall eine Kortisontherapie.

Neben einer B-Zell-Immunsuppression wurde zudem von Kaplan B. et. al im Jahr 2019 (103) eine Verminderung der T-Zellen (v. a. der CD4+-Zellen) beobachtet. (103) Eine T-Zellverminderung (CD3 absolut, CD4 absolut, CD8 absolut oder CD/CD8Ratio) konnte bei 4 von 6 Patientinnen in der retrospektiven Datenanalyse der Diplomarbeit beobachtet werden, s. Tabelle 16. Diese Patientinnen hatten entweder eine Rituximabtherapie, eine Kortisontherapie oder eine Kombinationstherapie mehrerer immunsuppressiver Medikamente, s. Abbildung 5.

Roberts DM et al. beschrieben 2015 (110) in ihrer Studie eine geringe Assoziation zwischen vorhergegangener Cyclophosphamid-Therapie und niedriger IgG-Konzentration, während eine kumulative bzw. hohe RTX-Dosis keine Auswirkung auf die IgG-Konzentration zu haben schien. (106)(110) Eine Therapie mit einem csDMARD/Zytostatikum (dazu zählt Cyclophosphamid) wurde in der Diplomarbeit nur bei Fall 6 aufgezeichnet, welcher eine normale IgG-Konzentration, jedoch eine verminderte relative Lymphozytenzahl zeigte, s. Tabelle 16.

Ballow M. et. al (105) haben 2015 das durch eine Rituximabtherapie verursachte erhöhte Infektionsrisiko betrachtet. RTX konnte eine Hypogammaglobulinämie sowie auch eine Neutropenie begünstigen. (105) In der Kohortenstudie von Barmettler S. et al (1) wird 2018 beschrieben, dass bereits bei einigen PatientInnen vor Rituximab-Therapie eine Hypogammaglobulinämie bestand, welche sich durch die Therapie weiter verschlechterte. Zudem stellte man eine Erhöhung der Rate an schweren Infektionen nach Beginn der Rituximab-Therapie fest. (1) In einer Publikation von Wijetilleka S. wurde 2019 (109) berichtet, dass ein erniedrigter IgG-Spiegel vor der Rituximab-Therapie ein prädiktiver Marker für das Anhalten einer Hypogammaglobulinämie wäre dies jedoch kein Grund sein sollte, auf eine B-zellgerichtete Therapie zu verzichten. (109)

Rituximab ist das einzige biologicalDMARD, welches sich bei den SAE-Patientinnen im zweijährigen Beobachtungszeitraum der Diplomarbeit wiederfand. Die Hälfte der Patientinnen (Fall 2, 3 und 4) erhielten das Medikament über einen längeren Zeitraum (im Beobachtungszeitraum) hinweg, s. Abbildung 5. Zudem wurde das Medikament bei Fall 6 auch in der Zeit vor dem Beobachtungszeitraum verabreicht, s. Abbildung 6. Fall 2 und 3 wiesen dabei laborchemisch eine Verminderung der Gesamt-B-Zellen (CD19 absolut) auf, alle 4 Patientinnen mit einer RTX-Therapie (inkl. Fall 6) wiesen eine Verminderung des relativen Lymphozytenwertes auf. Nur Fall 3 zeigte eine Verminderung der IgG-Konzentration, wobei von Fall 2 und 4 kein IgG-Wert vorlag, s. Tabelle 16.

Bei den Auffälligkeiten der Laborparameter kann es sich zusammengefasst um einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Lymphozytenanzahl, insbesondere der Gesamt-B-Zellen (CD19), und einer erhöhten Infektanfälligkeit handeln. Die Lymphozyten waren bei 4 von 6 Patientinnen bereits vor dem schweren Infekt erniedrigt, und blieben es bei drei Patientinnen auch währenddessen. Zu erwähnen ist allerdings, dass Relativwerte der Laborparameter im Vergleich zu den Absolutwerten klinisch mit einer geringeren Aussagekraft einhergehen. Jedoch steigen während einem SAE vermutlich die absoluten Granulozytenwerte an, da es sich bei Severe Adverse Events um bakterielle Infekte handelt. Dies hat eine automatische Verminderung der relativen (aber nicht absoluten) Lymphozyten zu Folge. Ob die Lymphozyten der PatientInnen auch bereits vor der Therapieeinleitung erniedrigt waren, lässt sich im Rahmen dieser Datenauswertung nicht feststellen, da im gesamten Beobachtungszeitraum die Therapie bereits bestanden hat und zu einem früheren Zeitpunkt, vor dem Beobachtungszeitraum, eingeführt wurde. Dafür wäre die Erweiterung des Beobachtungszeitraums für die Studie der Krankenakten notwendig.

Die restlichen Mittelwerte der untersuchten immunologischen Parameter aller sechs Patientinnen waren fast ausschließlich im Normbereich, s. Tabelle 16.

11.2. Schlussfolgerung

Durch die retrospektive Analyse konnten einige der bisherigen Erkenntnisse in Studien, die in der Diplomarbeit erläutert wurden, bestätigt werden. Dazu zählt das

Auftreten von sekundären Immundefekten bei PatientInnen mit einer Glucocorticoid-, Rituximab- und csDMARD/Basismedikament-Therapie. (2)

Weiters kann eine Assoziation zwischen einer immunsuppressiven Therapie, dem Alter und einem SID mit einem schweren, hospitalisierungspflichtigen Infekt (SAE) als Folge erkannt werden. Der sekundäre Immundefekt zeigte sich bei den Patientinnen durch das Vorhandensein eines Lymphozytenmangels. (102) Die Lymphozytenzahl ist im Mittel (Mittelwert) nur bei den SAE-PatientInnen vermindert, nicht aber bei der Vergleichsgruppe (Nicht-SAE-Gruppe). Auch wenn die Forschungsfrage aufgrund der geringen SAE-Fallzahl nicht exakt beantwortet werden kann, konnten einige als potenzielle prädiktive Marker vermutete Laborparameter ausgeschlossen werden.

11.3. Limitation, Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Das Auftreten eines sekundären Immundefekts kann sehr vielfältig bedingt sein. Vor allem bei PatientInnen mit einer entzündlich rheumatischen Erkrankung kann das Entstehen eines SID auch zum Teil mit der Grunderkrankung begründet werden.(2) Zudem gibt es zahlreiche verschiedene Medikamentengruppen, die eine Auswirkung auf verschiedene Laborparameter und die Infektanfälligkeit haben. Dazu kommen verschiedenste Risikofaktoren, wie das Alter, Komorbiditäten, Nikotinabusus, der Body-Mass-Index (BMI) und psychosoziale Faktoren. (2) Aufgrund dieser multiplen Einflussfaktoren ist die eindeutige Zuordnung eines oder mehrerer Laborparameter als mögliche prädiktiver Marker für das Auftreten eines Severe Adverse Event erschwert. Es muss jeder Fall individuell betrachtet werden. Bereits die in dieser retrospektiven Datenanalyse beschriebenen sechs Fälle unterscheiden sich in ihrer Erkrankungsart, Medikamenteneinnahme und in ihren Komorbiditäten. Die Infektursachen könnten bei allen PatientInnen unterschiedliche sein, oder auch ein Zusammenspiel vieler Faktoren.

Eine Schwäche der Studie ist die geringe Fallzahl, wodurch die gewonnenen Schlussfolgerungen nur mit eingeschränkter Aussagekraft auf ein größeres PatientInnenkollektiv rückgeschlossen werden können.

Schwächen der Studie sind zudem das retrospektive Design und dadurch eine eingeschränkte Qualität der dokumentierten Daten aus dem

Krankenhausinformationssystem. Es gilt hier die oft fallweise voneinander abweichende Dokumentationspraxis sowie -Detailtreue der Ambulanzaufenthalte. Eine Limitation der Studie ist das bereits im Abschnitt „Ergebnisse“ erwähnte Fehlen mancher Laborparameter, insb. diejenigen der SAE-PatientInnen, womit die Suche nach einem prädiktiven Marker eingeschränkt wurde.

Stärken der Studie sind die deskriptive Darstellung der PatientInnen, welche im Beobachtungszeitraum in der rheumatologischen Ambulanz erschienen sind. Dadurch gelingt es, eine Übersicht über die behandelten PatientInnengruppen, die demographischen Verhältnisse sowie die im Großraum Graz vorhandene Verteilung von rheumatischen Erkrankungsbildern und die dafür verordneten Medikamente zu erhalten.

11.4. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Die Studie kann als Grundlage für weitere Forschungen dienen. Eine weiterführende Arbeit, beispielsweise im Format einer prospektiven, multizentrischen Studie mit größerer Fallzahl, könnte Laborparameter vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie dokumentieren und diese anschließend mit denjenigen Laborparametern nach Therapieeinleitung anhand vorab definierter Zeitpunkte vergleichen. Somit ließen sich prädiktive Marker leichter und valider erkennen und die in dieser Diplomarbeit gefundenen überprüfen. Auch eine erneute retrospektive Datenanalyse mit Erweiterung des Beobachtungszeitraums der bereits analysierten Daten ließe eine genauere Aussage bzgl. der jeweiligen Laborparameterwerte vor Therapieeinleitung zu.

12. Literaturverzeichnis

- (1) Barmettler S, Ong M, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open 2018, 1(7):e184169.
- (2) D Ernst; R.E. Schmidt, T Witte, Sekundäre Immundefizienz bei rheumatologischen Erkrankungen. Z Rheumatologie 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (72:634-642).
- (3) Voll RE, Baenkler H. Duale Reihe Inner Medizin, Kapitel: Immunologie. Duale Reihe Innere Medizin: Georg Thieme Verlag; 2018.
- (4) Lothar T. Labor & Diagnose 2020. 10. Auflage ed. Frankfurt am Main: Lothar Thomas; 2021.
- (5) Walzog B, Fandrey J. Blut: Ein flüssiges Organsystem > Abwehrmechanismen des Körpers. In: Silbernagl S, Physiologie. 9. vollständige überarbeitete Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
- (6) Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A. Immunabwehr. In: Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A, Taschenatlas Physiologie. 9. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
- (7) Herold G. Innere Medizin 2012. Eigenverlag; 2012.
- (8) Viamedici thieme de. Kapitel: Zytokine. 2021; Available at: https://viamedici.thieme.de/lernmodul/548988/539501/subject/biochemie/hormone/die+einzelnen+hormone/zytokine#_A38511C8_CD09_472B_BFD2_A6FE6D4E517B. Accessed 02/04, 2022.
- (9) Murphy K, Weaver C. CD4-T-Zellen differenzieren sich zu verschiedenen Subpopulationen mit funktionell unterschiedlichen Effektorzellen Janeway Immunologie 2018 April 23:479-481.
- (10) Olatunde AC, Hale JS, Lamb TJ. Cytokine-skewed Tfh cells: functional consequences for B cell help. Trends Immunol 2021 June 01;42(6):536-550.
- (11) Puchner R. Rheumatologie aus der Praxis Ein Kurzlehrbuch der entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Fallbeispielen. Springer Wien Newyork, 2. Auflage 2012.
- (12) Arastéh K. Innere Medizin - Strörung des Harnsäurestoffwechsels. Duale Reihe. 4., überarbeitete Auflage, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 732-735.
- (13) Manger B1. Checkliste Rheumatologie 101 Tabellen. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2012.

- (14) Brix N, Herlin T, Hasle H, Rosthøj S. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatric Rheumatology* 2014 September 17;12(1):P60.
- (15) Niehues et al. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ 2019; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf. Accessed 03/11, 2022.
- (16) Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2021 February 01;17(2):109-118.
- (17) Long F, Wang T, Li Q, Xiong Y, Zeng Y. Association between *Klebsiella pneumoniae* and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2022 April 01;25(4):422-432.
- (18) Mayrhofer F, Eberl G, Peichl P, Bröll H, Aletaha D, Leeb BF, et al. *Praktische Rheumatologie*. Vienna: Springer Vienna; 2012.
- (19) Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl International* 2015 June 19:423-432.
- (20) Kreuter A, Kunzelmann N. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie. 2014; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-066I_S2k_zirkumskripte_Sklerodermie_2014-07-abgelaufen.pdf. Accessed 03/17, 2022.
- (21) Van Praet JT, Smith V, Haspeslagh M, Degryse N, Elewaut D, De Keyser F. Histopathological cutaneous alterations in systemic sclerosis: a clinicopathological study. *Arthritis Research & Therapy* 2011 February 28;13(1):R35.
- (22) Campochiaro C, Allanore Y. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. *Arthritis research & therapy* 2021 June 01;23(1):155.
- (23) Epidemiologic subsets drive a differentiated clinical and immunological presentation of primary Sjögren syndrome: Analysis of 9302 patients from the Big Data International Sjögren Cohort. *American College of Rheumatology*; 2017.
- (24) Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018 March 08;378(10):931-939.
- (25) Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ. Facts and controversies in mixed connective tissue disease. *Med Clin (Barc)* 2018 January 12;150(1):26-32.
- (26) Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020 February 01;34(1):101484.

- (27) Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734-1747.
- (28) Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology* 2013 October 01;17(5):603-606.
- (29) Kraemer M, Becker J, Bley TA, Steinbrecher A, Minnerup J, Hellmich B. Diagnostics and treatment of giant cell arteritis. *Nervenarzt* 2021 November 03.
- (30) Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging* 2019 November 01;36(11):1015-1026.
- (31) Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016 September 01;75(9):1583.
- (32) Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2020 May 01;59(Suppl 3):iii108-iii117.
- (33) Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfe IA, Hoffmann T, Mayerle J. IgG4-associated autoimmune diseases—polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl International* 2015(112):128-135.
- (34) Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. *Curr Rheumatol Rep* 2017 July 17;19(8):46.
- (35) King TE, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med* 2022 March 17;386(11):1058-1069.
- (36) Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol* 2017 July 01;13(7):443-448.
- (37) Aktories, K.; Förstermann, U. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 11., überarbeitete Auflage,. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. S.365-368
- (38) Aktories, K.; Förstermann, U. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 11., überarbeitete Auflage ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. S. 369-373
- (39) Borenstein DG, Hassett AL, Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clin Exp Rheumatol* 2017 October 01;35 Suppl 107(5):2-7.

- (40) Borenstein D. The role of the rheumatologist in managing pain therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2010 April 01;6(4):227-231.
- (41) Mayrhofer F, Eberl G, Peichl P, Bröll H, Aletaha D, Leeb BF, et al. Medikamentöse Therapie. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie* Vienna: Springer Vienna; 2012. p. 643-734.
- (42) Fiehn C. Glucocorticoid-free and low-dose glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2021 May 01;80(4):305-313.
- (43) van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Research & Therapy* 2014 November 13;16(2):S2.
- (44) Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002 August 01;61(8):718-722.
- (45) Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993 December 01;23(3):183-192.
- (46) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR), editor. *Leitlinien für die Praxis: Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Spondyloarthritis*. Wien: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH; 2021.
- (47) Pincus T, Sokka T, Castrejón I, Cutolo M. Decline of mean initial prednisone dosage from 10.3 to 3.6 mg/day to treat rheumatoid arthritis between 1980 and 2004 in one clinical setting, with long term effectiveness of dosages less than 5 mg/day. *Arthritis care & research* 2013;65(5):729-736.
- (48) Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology* 2020 March 01;16(3):133-144.
- (49) Wu J, Keeley A, Mallen C, Morgan AW, Pujades-Rodriguez M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2019;191(25):E680-E688.
- (50) Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Front Pharmacol* 2017 July 12;8:460.
- (51) Puchner R. Diagnose und Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Rheumatologie aus der Praxis: Ein Kurzlehrbuch der entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Fallbeispielen*, Springer Vienna; 2012. p. 1-23.

(52) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020 June 01;79(6):685.

(53) Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014 January 01;73(1):3-5.

(54) Onecia B, Pankaj B, Amandeep G, Lappin S. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). 2021; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507863/#article-20574.s11>. Accessed 01/27, 2022.

(55) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Sulfasalazin. 2020.

(56) Yan D, Borucki R, Sontheimer RD, Werth VP. Candidate drug replacements for quinacrine in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2020 October 01;7(1):e000430. doi: 10.1136/lupus-2020.

(57) Ugarte A, Porta S, Ríos R, Martínez-Zapico A, Ortego-Centeno N, Agesta N, et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity. *Lupus* 2018 September 01;27(10):1718-1722.

(58) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Hydroxychloroquin. 2021.

(59) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patientenaufklärung und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Resochin. 2012.

(60) Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020 March 01;16(3):167-178.

(61) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformaion und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Ciclosporin. 2020.

(62) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit MycophenolatMofetil. 2020.

(63) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformaion und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Cyclophosphamid. 2020.

- (64) Bechman K, Yates M, Galloway JB. The new entries in the therapeutic armamentarium: The small molecule JAK inhibitors. *Pharmacol Res* 2019 September 01;147:104392.
- (65) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Tofacitinib 2021.
- (66) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Baricitinib 2021.
- (67) O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013 April 01;72 Suppl 2(02):ii111-5.
- (68) Sandhu VK, Eder L, Yeung J. Apremilast and its role in psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol* 2020 August 01;155(4):386-399.
- (69) Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2017 March 01;77(4):459-472.
- (70) Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR). Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Basistherapie mit Apremilast 2021.
- (71) TNF- α -Antagonisten und weitere Biologicals Mittels zweier Ansätze wurde die 2021; Available at: <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/5197940/4959067/subject/pharmakologie/immunsystem/immunsuppressiva/tnf-alpha-antagonisten+und+weitere+biologicals#n2857f15aeb6a248>. Accessed 02/02, 2022.
- (72) Lamanna WC, Holzmann J, Cohen HP, Guo X, Schweigler M, Stangler T, et al. Maintaining consistent quality and clinical performance of biopharmaceuticals. *Expert Opin Biol Ther* 2018 April 01;18(4):369-379.
- (73) Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Front Pharmacol* 2017 July 12;8:460.
- (74) Robertson JS, Chui WK, Genazzani AA, Malan SF, López de la Rica Manjavacas A, Mignot G, et al. The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge. *Biologicals* 2019 July 01;60:15-23.
- (75) Singh SK. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci* 2011 February 01;100(2):354-387.

- (76) Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016 January 07;7(1):e135.
- (77) Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in autoimmunity: role in induction, regulation, and treatment. *J Interferon Cytokine Res* 2011 October 01;31(10):695-703.
- (78) Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* 2015 January 01;27(1):55-62.
- (79) Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018 August 01;38(8):1363-1383.
- (80) Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017 July 01;77(11):1221-1233.
- (81) Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2018 September 01;29(6):569-578.
- (82) Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014 August 01;39(6):696-707.
- (83) Silvagni E, Bortoluzzi A, Ciancio G, Govoni M. Biological and synthetic target DMARDs in psoriatic arthritis. *Pharmacological Research* Nov 2019;149:104473.
- (84) Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2019 November 01;38(11):2977-2994.
- (85) Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther* 2017 October 03;11:2891-2904.
- (86) Deeks ED. CT-P10 (Truxima™): A Rituximab Biosimilar. *BioDrugs* 2017 June 01;31(3):275-278.
- (87) Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017 March 01;9(3):75-85.
- (88) Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus* 2016 June 01;25(7):699-709.

- (89) Viswanathan RK, Busse WW. Management of Asthma in Adolescents and Adults. In: Burks AW, editor. Middeltons's Allergy: Principles and Practice. 5. Auflage ed.: Elsevier Inc.; 2020. p. 858-890.e1.
- (90) Boyadzhieva Z, Ruffer N, Krusche M. Colchicine: old medication with new benefits : Use in rheumatology and beyond. Z Rheumatol 2021 September 01;80(7):647-657.
- (91) Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. Arch Dermatol Res 2014 March 01;306(2):103-124.
- (92) 2019-update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. - Ann Rheum Dis (- 6):- 736.
- (93) Scheinecker C. Immunglobulin-Therapie bei rheumatischen Erkrankungen. 2020; Available at: <https://www.medmedia.at/faktenrheumatologie/immunglobulin-therapie-bei-rheumatischen-erkrankungen/>. Accessed 02/10, 2022.
- (94) Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2015 March 01;54(3):383-391.
- (95) Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2015 November 01;35(4):599-623.
- (96) Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2010 February 01;125(2 Suppl 2):S195-203.
- (97) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022 October 01;42(7):1473-1507.
- (98) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Frontiers in immunology 2014:162.
- (99) Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. Frontiers in Immunology 2019;10:33.
- (100) S. Srivastava, P. Wood Secondary antibody deficiency - causes and approach to diagnosis. Clinical Medicine 2017, Vol 16, No6: 571-6
- (101) Tan HP, Smaldone MC, Shapiro R. Immunosuppressive preconditioning or induction regimens : evidence to date. Drugs 2006;66(12):1535-1545.
- (102) Na I, Hensel M, Maschmeyer G, Scheibenbogen C, Wehr C. Onkopedia Leitlinie, Immundefekte sekundär, Onkopedia, 2019.

- (103) Kaplan B, Bonagura VR. Secondary Hypogammaglobulinemia: An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Transplantation. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2019;39(1):31-47.
- (104) Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C, Ala A, Bright PD, Chinoy H, et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* May 2019;58(5):889-896.
- (105) Ballow M, Fleisher TA. Secondary immunodeficiency induced by biologic therapies. *UpToDate* 2017.
- (106) Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology* 2019;10:586.
- (107) Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016 January 01;137(1):19-27.
- (108) Wijetilleka S, Jayne D, Mukhtyar C, Karim Y. Iatrogenic antibody deficiency from B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus Science & Medicine* 2019 July 01;6:e000337.
- (109) Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(5):535-541.
- (110) Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015 February 01;57:60-65.
- (111) Bonilla, F. et al., Secondary Immunodeficiency Due to Underlying Disease States, Environmental Exposures and Miscellaneous Causes. *UpToDate*, 2017.

13. Anhang

13.1. Legende: Medikamentengruppeneinteilung

Kürzel	Medikament	Medikamentengruppe
<i>RTX</i>	Rituximab	RTX
<i>UKM</i>	Ustekinumab	bDMARDs (Anti-IL12, -17, -23)
<i>SMB</i>	Secukinumab	bDMARDs (Anti-IL12, -17, -23)
<i>IXMB</i>	Ixekizumab	bDMARDs (Anti-IL12, -17, -23)
<i>ADM</i>	Adalimumab	csDMARD (TNF-Blocker)
<i>IFM</i>	Infliximab	csDMARD (TNF-Blocker)
<i>CZB</i>	Certolizumab	csDMARD (TNF-Blocker)
<i>GMB</i>	Golimumab	csDMARD (TNF-Blocker)
<i>EEC</i>	Etanercept	csDMARD (TNF-Blocker)
<i>MTX</i>	Methotrexat	csDMARDs/Basismedikamente
<i>AZA</i>	Azathioprin	csDMARDs/Basismedikamente
<i>LF</i>	Leflunomid	csDMARDs/Basismedikamente
<i>SASP</i>	Sulfasalazin	csDMARDs/Basismedikamente
<i>HCQ</i>	Hydroxychloroquinsulfat	csDMARDs/Basismedikamente
<i>CQ</i>	Chloroquin	csDMARDs/Basismedikamente
<i>MC</i>	Mepacrin	csDMARDs/Basismedikamente
<i>MMF</i>	Mycophenolat-Mofetil	csDMARDs/Zytostatika
<i>CSP</i>	Ciclosporin A	csDMARDs/Zytostatika
<i>CYC</i>	Cyclophosphamid	csDMARDs/Zytostatika
<i>Apre</i>	Apremilast	tsDMARDs
<i>JKI</i>	Tofacitinib	tsDMARDs
<i>JKI</i>	Baricitinib	tsDMARDs
<i>TKI</i>	Imatinib	tsDMARDs
<i>Gold</i>	Natriumaurothiomalat (gold)	Goldverbindungen
<i>Gold</i>	Auranofin(gold)	Goldverbindungen
<i>TCZ</i>	Tocilizumab, Atlizumab	TCZ (IL-6-AK)
<i>BM</i>	Belimumab	BM (Baff-Protein-AK)
<i>OZM</i>	Omalizumab	OZM (IgE-AK)
<i>Col</i>	Colchizin	Col (Alkaloid)
<i>Ana</i>	Anakinra	Ana (IL1-AK)
<i>AbC</i>	Abatacept	AbC (DMARD)
<i>Dap</i>	Dapson	Dap (Folsäureantagonist)
<i>IgG</i>	IvIgGs, sclgGs	Immunglobuline
<i>GC(0,1-10)</i>	GC (0,1-10mg)	Glucocorticoid
<i>GC(10,1-50)</i>	über Monate mit mehr >10 mg	Glucocorticoid
<i>GC(>50)</i>	>=50mg	Glucocorticoid

13.2. Diagnoseneinteilung in Gruppen

Kürzel	Diagnose	Diagnosengruppe
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis	Vaskulitiden
ANCA	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	
PAN	Polyarteriitis nodosa	
PMR	Polymyalgia Rheumatica	
SSc	Systemische Sklerose	Kollagenosen
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes	
SiccaS	Sicca-Syndrom	
LN	Lupus Nephritis	
SLE/RA	Systemischer Lupus Erythematodes, Rheumatische Arthritis	
PSS	Primäres Sjögren-Syndrom	
<i>Eosinophile Fasciitis</i>		
MCTD	Mischkollagenose, Mixed Connective Tissue Disease	
MbO	Morbus Ormond	IgG4-assoz. Erkrankungen
<i>IgG4ass</i>		
SA - podyloarthritis	Ankylosierende Spondyloarthritis, Bechterew Mb.	Spondyloarthritis
AP	Arthritis psoriatica	
DM	Dermatomyositis	Myositiden
PM	Polymyositis	
IMNM	Immunmedierte nekrotisierende Myopathie	
ASS	Antisynthetase-Syndrom	
RA	Rheumatoide Arthritis	Arthritis
RA/SSc	Rheumatoide Arthritis/Systemische Sklerose	
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis	
<i>Arthritis urica</i>		
<i>undifferenzierte Oligoarthritis</i>		
<i>Mb Becet</i>		
<i>Schnitzler</i>	Schnitzler-Syndrom	Autoinflammatorische Erkrankung
FM	Fibromyalgie	Sonstige
PC	Polychondritis	
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierte Pneumonie, COP	