

# Wie häufig sind unkomplizierte Infektionen in der ambulanten Rheumaversorgung? Ergebnisse einer Befragung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen

## How Frequent are Non-Serious Infections in Rheumatological Outpatient Care? Results of a Survey Among Patients with Rheumatic Diseases

### Autoren

Benjamin Tschirschwitz<sup>1</sup>, Gernot Keyßer<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Städtisches Klinikum Dresden, Dresden, Deutschland
- 2 Department für Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

### Schlüsselwörter

Unkomplizierte Infektionen, Atemwegsinfektionen, Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis, Kollagenosen

### Key words

Non-serious infections, respiratory infections, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, connective tissue diseases

online publiziert 29.03.2021

### Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 417–423

DOI 10.1055/a-1371-1338

ISSN 0341-051X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Benjamin Tschirschwitz  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Notfallmedizin und Schmerztherapie  
Städtisches Klinikum Dresden  
Friedrichstraße 41  
01067 Dresden  
Deutschland  
Tel.: 0351 480-1170, Fax: 0351 480-1179  
Benjamin.Tschirschwitz@klinikum-dresden.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. Nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die antirheumatische Therapie spielt dabei eine wichtige Rolle. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit unkomplizierter Infektionen und die Suche nach einem möglichem Underreporting derartiger Ereignisse. Geklärt werden sollte die Sichtweise der Patienten in Bezug auf das Infektionsrisiko sowie die Frage, ob unterschiedliche Therapien im klinischen Alltag messbar zu unterschiedlichen Infektionsraten führen.

**Material und Methoden** Zwischen 2013 und 2014 erfolgte im Raum Halle-Leipzig eine anonymisierte Patientenbefragung von 590 ambulant betreuten Patienten mit einer mindestens 2 Jahre andauernden rheumatologischen Erkrankung.

**Ergebnisse** Die Rate beantworteter Fragebögen betrug 78 %. Daten von 432 Patienten (68 % weiblich; Durchschnittsalter  $55 \pm 14$  Jahre) wurden ausgewertet (48 % rheumatoide Arthritis). 66 % der Patienten berichteten durchschnittlich 2 unkomplizierte Infektionen pro Jahr. Am häufigsten traten Atemwegsinfektionen auf (40 %). 82 % der Infektionen wurden ärztlich behandelt, davon jede fünfte von einem Rheumatologen. Mindestens 12 % aller Infektionen wurden nicht ärztlich erfasst. Eine Biologica-Therapie erhöhte weder die Häufigkeit noch den Schweregrad von unkomplizierten Infektionen signifikant, verglichen mit konventionellen DMARDs. Die Mehrheit der Patienten unter bDMARDs sahen in dieser Therapie keine Nachteile. 58 % verneinten, durch die Einnahme von Biologica häufiger unter Infektionen zu leiden. Mehr als 60 % der Patienten sahen keinen Zusammenhang zwischen den Infektionen und ihrer aktuellen Medikation. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich.

**Schlussfolgerung** Unkomplizierte Infektionen sind bei ambulant betreuten Rheumatikern häufig, verursachen aber offenbar wenig Probleme. Infektionen spielen im Bewusstsein der Patienten im Vergleich zu anderen unerwünschten Nebenwirkungen nicht die wichtigste Rolle. Ein vermehrtes Auftreten von unkomplizierten Infektionen unter bDMARDs konnte nicht gezeigt werden.

**ABSTRACT**

**Background** Patients with inflammatory rheumatic diseases have an increased risk of infection, and not only the disease itself, but also the anti-rheumatic therapy play an important role. The aim of this study was to investigate the frequency of non-serious infectious events and to search for possible underreporting of these episodes. In addition, the patients' view on the risk of infection was of special interest, as well as the question of whether different therapies lead to different infection rates in daily clinical routine.

**Material and methods** Between 2013 and 2014, an anonymous survey of 590 outpatients with rheumatological diseases persisting for at least 2 years was conducted in the region Halle-Leipzig.

**Results** 78 % of the patients answered the survey. Data of 432 patients (68 % female; mean age  $55 \pm 14$  years) were analysed (48 % rheumatoid arthritis). 66 % of the patients reported an average of 2 non-serious infectious events per year. Respirato-

ry infections were most frequent (40 %). 82 % of the infections were treated medically, one fifth by a rheumatologist. At least 12 % of all infections were not reported to a physician. Biologicals did not increase the frequency or severity of non-serious infections to a significant extent, compared with conventional DMARD. The majority of patients receiving bDMARDs saw no disadvantages with this therapy. 58 % of them denied that they had to suffer from infections more frequently. More than 60 % of the patients did not assume a relationship between the infections and their current medication. Merely 16 % of the patients raised concerns over increased susceptibility to infections. **Conclusion** Non-serious infections are frequent in the outpatient care of patients with rheumatic diseases, but they are not a significant problem. From the patient's perspective, infections do not seem to play the most important role compared to other adverse events. An increased incidence of non-serious infectious events among bDMARD users was not obvious in our study.

## Einleitung

Die Häufigkeit und die Risikofaktoren von schwerwiegenden Infektionen (die eine Hospitalisierung und/oder eine intravenöse Antibiose erfordern oder tödlich verlaufen) sind bei rheumatoider Arthritis (RA) intensiv erforscht worden [1]. Das Infektionsrisiko von Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Dabei spielen sowohl die Grunderkrankung als auch die antirheumatische Therapie eine wichtige Rolle. Unter einer Biologica-Therapie (bDMARDs) steigt das Risiko für Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie, insbesondere innerhalb der ersten Monate nach Initiierung [2]. Andererseits ergibt sich unter bDMARDs ein vermindertes Risiko für Sepsis und schwere Infektionen [3], sodass das Infektionsrisiko bei der Mehrzahl der Patienten mittlerweile als beherrschbar gilt. Befragungen von Patienten zeigen auch, dass diese den infektiösen Ereignissen häufig nicht die gleiche Bedeutung einräumen wie Ärzte [4]. Daher ist von einer Dunkelziffer an alltäglichen unkomplizierten Infektionen (NSIEs non-serious infectious events) auszugehen, die von den Patienten nicht berichtet und daher nur unzureichend erfasst werden. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit unkomplizierter Infektionen und die Suche nach einem möglichem Underreporting dieser Ereignisse. Außerdem interessierte die Sichtweise der Patienten in Bezug auf das Infektionsrisiko durch ihre DMARD-Therapie sowie die Frage, ob unter unterschiedlichen Therapien im klinischen Alltag unterschiedliche Infektionsraten erlebt werden.

## Material und Methoden

Zwischen 2013 und 2014 erfolgte im Raum Halle-Leipzig eine anonymisierte Patientenbefragung von 590 ambulant betreuten Patienten mit mindestens einer seit 2 Jahren andauernden Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-

Universität Halle-Wittenberg befürwortet (Kennziffer 2016–99). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Befragung.

Inhalt des Fragebogens waren Angaben zu den Infektionsepisoden der zurückliegenden 3 und 12 Monate. Konkret beinhaltete dies Angaben zu Art, Häufigkeit und Schweregrad von Infektionen, Art und Umfang der ärztlichen Diagnostik und Therapie in Bezug auf das infektiöse Ereignis sowie mögliche Gründe für den Verzicht auf eine Arztkonsultation. Bei der Auswertung der Fragebögen wurde sowohl mit dem Softwareprogramm IBM® SPSS® Statistics 21 (t-, Mann-Whitney-U-, Kruskal-Wallis- sowie Chi-Quadrat-Tests) als auch mit Microsoft® Office 2016 gearbeitet.

## Ergebnisse

### Patientencharakteristik

78 % der kontaktierten Patienten füllten den Fragebogen aus. 432 Patienten konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Darunter befanden sich 293 Frauen (68 %). Das Durchschnittsalter betrug  $55 (\pm 14)$  Jahre, die Krankheitsdauer  $14 (\pm 11)$  Jahre. Die RA war die häufigste rheumatische Grunderkrankung (48 %), gefolgt von Spondyloarthritis (SpA, 30 %), Kollagenosen (12 %) und systemischen Vaskulitiden (7 %). Die durchschnittliche Krankheitsaktivität über alle Grunderkrankungen lag bei 3 von 10 auf einer numerischen Ratingskala. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren neben Übergewicht (durchschnittlicher BMI  $27,6 \text{ kg/m}^2$ ) arterielle Hypertonie und Osteoporose. 56 % der Patienten berichteten darüber, regelmäßig die jährliche Gripeschutzimpfung wahrzunehmen. 28 % gaben an, regelmäßig zu rauchen.

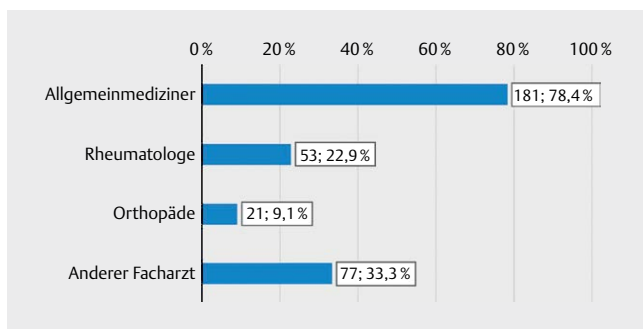
### Medikamente

57 % wurden mit csDMARDs behandelt, 39 % erhielten bDMARDs sowie 51 % Glukokortikoide (GC). Die am häufigsten verordneten Medikamente waren Methotrexat und Prednisolon. 85 % der bDMARDs-Patienten bekamen zum Zeitpunkt der Befragung einen

► **Tab. 1** Darstellung der Infektionshäufigkeiten.

Infektion	Anzahl				Schweregrad
	Infektionen (%)	Patienten (%)	Min/Max	IR/100 PY	Mittelwert
Atemwegsinfektion	338 (40,3)	196 (45,4)	0/10	78	2,8
Harnwegsinfektion	90 (10,7)	59 (13,7)	0/15	21	2,9
Gelenkinfektion	82 (9,8)	40 (9,3)	0/10	19	3,5
Gastroenteritis	80 (9,5)	53 (12,3)	0/8	19	2,7
Haut-/Weichteilinfektion	74 (8,8)	42 (9,7)	0/7	17	3,0
Influenza	68 (8,1)	55 (12,7)	0/4	16	3,1
Augeninfektion	40 (4,8)	29 (6,7)	0/7	9	3,0
Angina tonsillaris	39 (4,7)	31 (7,2)	0/3	9	3,2
ambulante Pneumonie	17 (2,0)	17 (3,9)	0/1	4	3,1
Sonstige	10 (1,2)	10 (2,3)	0/1	2	3,8
<b>GESAMT</b>	<b>838</b>	<b>283 (65,5)</b>		<b>194</b>	<b>3,1</b>

IR/100 PY: Infektionsrate pro 100 Patientenjahre.



► **Abb. 1** Konsultierte Ärzte bei Auftreten einer Infektion (N; %).

TNF $\alpha$ -Hemmer, am häufigsten wurden Adalimumab und Etanercept verschrieben. Die übrigen erhielten ein bDMARD der zweiten Generation (Rituximab, Tocilizumab, Anakinra, Abatacept oder Ustekinumab). Bei 59 der 170 bDMARDs-Patienten (35%) war bereits der Wechsel auf ein zweites alternatives bDMARD erfolgt. 75% der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten nahmen 5 mg/d Prednisolon oder weniger ein. Die kumulative Einnahmedauer der Steroide wurde von 63% der Befragten auf durchschnittlich 8 Jahre geschätzt.

### Infektionsepisoden und Arztkonsultationen

Insgesamt litten 283 Patienten (66%) in den 12 Monaten vor der Befragung an 838 Infektionen (194 Infektionen pro 100 Patientenjahre [PY]). Der Median betrug eine Infektion pro Person. Mehr als die Hälfte der Betroffenen (59%) gaben eine oder 2 Infektionen an, 28% berichteten von 3 bis maximal 5 Infektionen und 14% gaben mehr als 5 Infektionen an. 109 Patienten (25%) blieben infektfrei. Diese waren im Mittel 4 Jahre älter und seltener an COPD erkrankt. Der durchschnittliche Schweregrad der infektiösen Ereignisse betrug 3 (von 1 „sehr leicht“ bis 5 „sehr schwer“). Am häufigsten wur-

den Atemwegs- (40%) und Harnwegsinfektionen (HWI, 11%) sowie Gelenkinfektionen (10%) berichtet (► **Tab. 1**).

82% der Erkrankten ließen sich wegen der NSIEs ärztlich behandeln, in erster Linie vom zuständigen Allgemeinmediziner in hausärztlicher Funktion (► **Abb. 1**). Nur jeder Fünfte konsultierte einen Rheumatologen.

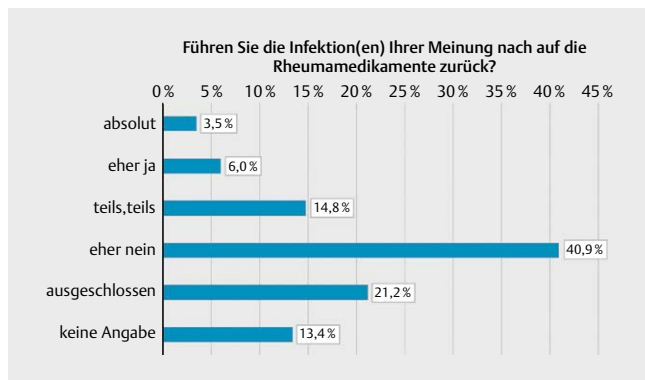
Mit zunehmendem Schweregrad stieg die Bereitschaft der Befragten, sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Der Anteil der Patienten, die sich ärztlich behandeln ließen, lag für sehr leichte bis leichte Atemwegsinfektionen (Schweregrad 1–2) bei 56,3%, während er bei Grad 4 und 5 bei 87 bzw. 100% lag ( $p = 0,013$ ). Gleiches galt für Influenza und Gastroenteritiden.

18% der Patienten mit einer Infektion verzichteten auf eine ärztliche Vorstellung. Als Gründe wurden angegeben: „Die Erkrankung war nicht weiter schlimm“ (70%), „Ich behandle mich bei derartigen Infektionen selbst“ (53%), „Ich habe keinen Termin bekommen“ (2%) sowie sonstige, nicht näher beschriebene persönliche Gründe (7%). Mehrfachantworten waren erlaubt, sodass die Prozentwerte in Summe höher als 100% waren. Mindestens 101 Infektionen (12% aller Infektionen) wurden somit nicht ärztlich erfasst.

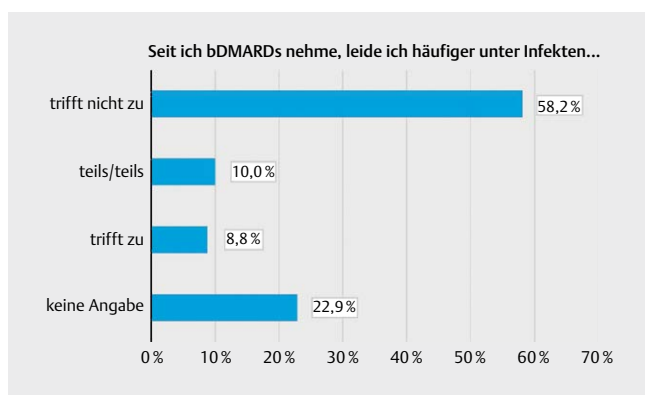
Einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neuinfektionen und der antirheumatischen Dauertherapie konnte die Mehrheit der Befragten nicht herstellen, jeder Fünfte schloss diesen sogar aus (► **Abb. 2**).

### Infektionen unter bDMARDs

Unter bDMARDs-Therapie traten bei 118 Patienten (69% aller bDMARDs-Patienten) in Summe 348 Infektionen auf, unter Standardtherapie mit csDMARDs waren dies bei 135 Patienten (61% aller csDMARDs-Patienten) 401 Infektionen. Patienten unter bDMARDs waren jünger und mit längerer Krankheitsdauer. Zudem nahmen sie seltener GC ein (41 vs. 67%,  $p = 0,0001$ ), dafür war die Einnahmedauer länger. Zudem waren deutlich mehr Patienten mit SpA (44,7 vs. 17,7%,  $p = 0,001$ ) vertreten.



► **Abb. 2** Potenzieller Zusammenhang zwischen antirheumatischer Therapie und dem Auftreten von Neuinfektionen



► **Abb. 3** Infektionsneigung unter bDMARDs (Antwortrate: 77% aller bDMARDs-Patienten).

Die Gesamtinfectionsraten pro 100 PY lagen bei 203 (bDMARDs) vs. 182 (csDMARDs). In beiden Therapiegruppen lagen Atemwegsinfektionen an erster Stelle. Obwohl die einzelnen Infektionsraten bei Patienten unter bDMARDs im Trend höher waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Mehrheit der Patienten unter bDMARDs sahen in dieser Therapie keine Nachteile: 58% verneinten, seit der Einnahme von bDMARDs häufiger an Infektionen zu leiden (► **Abb. 3**). Zudem berichteten 41% von weniger unerwünschten Nebenwirkungen (UAWs) unter bDMARDs im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie.

### Priorisierung von UAWs

Unter einer Vorauswahl an potenziellen Nebenwirkungen der antirheumatischen Dauertherapie (modifiziert nach [5]) wurden die Patienten gebeten, ein Ranking der fünf persönlich bedeutsamsten UAWs aufzustellen. Dabei wurde auf eine konkrete Zuordnung zu spezifischen Wirkstoffen verzichtet. Die fünf häufigsten als bedeutsam empfundenen Nebenwirkungen der Gesamtstichprobe waren Gewichtszunahme (41%), Osteoporose (32%), Muskel- und Gelenkschmerzen (31%) sowie Schlafstörungen (31%) und Fatigue-Syndrom (28%). Signifikante statistische Unterschiede zwischen

beiden Geschlechtern zeigen sich bei Schlafstörungen ( $p = 0,022$ ) und Gewichtszunahme ( $p \leq 0,001$ ), welche jeweils häufiger von Frauen angegeben wurden. Sorgen über Muskel- und Gelenkschmerzen nahmen mit steigendem Alter zu ( $p = 0,035$ ). Lediglich 16% der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Unter den Top Ten tauchten Infektionen nicht auf. Davon ausgenommen waren Patienten mit anamnestisch positiver Infektionsanamnese: Diese fürchteten signifikant häufiger zukünftige Infektionen verglichen mit den infektfreien Patienten.

### Diskussion

„Alltägliche“ unkomplizierte Infektionen scheinen aus Sicht der Patienten bisweilen unproblematisch zu sein. Ein vermehrtes Auftreten von NSIEs unter bDMARDs konnte nicht gezeigt werden. Die Mehrheit der Patienten sah in dieser Therapie keine Nachteile und stellte ebenso keinen Zusammenhang zwischen Infektionsneigung und medikamentöser Dauertherapie her. Dennoch lagen unsere Infektionsraten zum Teil deutlich über denen aus der internationalen Literatur.

Eine Metaanalyse aus 33 RCTs mit 14 553 Patienten und 7910 Beobachtungsjahren ergab Infektionsraten zwischen 80 und 300/100 PY unter TNF $\alpha$ -Hemmern im Vergleich zu Placebo/csDMARDs (76/100 PY). 65% aller Infektionen waren respiratorischer Genese, 15% fielen auf Influenza sowie jeweils 10% auf HWI und leichtgradige Hautinfektionen. Die Infektionsraten unterschieden sich zwischen den einzelnen RCTs z. T. enorm. Keinen Einfluss auf die Inzidenz hatte die kumulative Therapiedauer [6].

Die Gesamtinfectionsrate pro 100 PY von NSIEs betrug bei einer Kohorte von 13 634 älteren RA-Patienten über 65 Jahren 47,5. Die GC-Therapie war mit einem adjustierten relativen Risiko von 1,20 (95% KI [1,15; 1,25]) im Vergleich zur MTX-Standardtherapie assoziiert und zeigte zudem eine dosisabhängige Risikoerhöhung [7].

Aktuelle Zahlen zur Inzidenz NSIEs liefert das britische Biologica-Register BSRBR-RA. Hier wurden 17 304 NSIEs bei 10 099 Patienten beobachtet mit einer IR von 27 pro 100 PY (95% KI [26,6; 27,4]). Die Rate der NSIEs war bei csDMARDs numerisch niedriger als bei TNF $\alpha$ -Hemmern (19,2 vs. 29,4/100 PY). Zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, Komorbiditäten, GC-Therapie, hoher DAS28 und HAQ-Index waren mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden. Im Vergleich zu TNF $\alpha$ -Hemmern hatten IL-6-Inhibitoren ein höheres Risiko für NSIEs [8].

### Atemwegsinfektionen

Atemwegsinfektionen sind die bei Rheumapatienten am häufigsten auftretenden Infektionen [9–11]. In unserer Arbeit hatten 56% mindestens eine unkomplizierte Atemwegsinfektion pro Jahr (inklusive Angina tonsillaris und ambulant erworbene Pneumonie). Statistisch gesehen hat jeder Erwachsene 2–5 grippale Infekte pro Jahr [12]. Zahlen für Deutschland werden seit 2011 vom RKI mittels GrippeWeb erfasst. Demnach lag für 2017 die durchschnittliche jährliche Häufigkeit des Auftretens von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) bei 1,5–20,2% in der Allgemeinbevölkerung bzw. Erkrankungen mit grippeähnlicher Symptomatik (influenzali-like-illness; ILI) bei 0,5–4,5%. 14–20% aller Betroffenen mit ARE konsultieren einen Arzt (vgl. ILI 33,1–39,7%) [13]. In unserer Arbeit waren dies 78%. Patienten mit chronischen rheumatischen Erkran-

kungen sind häufigere Arztbesuche gewöhnt und scheinen diesbezüglich möglicherweise eine niedrigere Hemmschwelle zu besitzen.

## Bedeutung von Schutzimpfungen

In Deutschland besteht derzeit keine allgemeine Impfpflicht. Gerade bei älteren Patienten werden nach wie vor zu wenige Impfungen durchgeführt. Feuchtenberger et al. zeigten, dass über 90 % der Befragten mit einer RA die Möglichkeit einer Impfung gegen Grippe bewusst war, jedoch weniger als 70 % diese Impfung wahrnahmen [14]. Sowohl DGRh als auch EULAR empfehlen für Rheumatiker die jährliche Schutzimpfung gegen saisonale Influenza [15], da sich die Krankenhauseinweisungen und die Mortalitätsrate bei RA-Patienten dadurch verringerten [16]. In unserer Untersuchung wurde dies von 56 % realisiert. Die WHO empfiehlt jedoch eine Quote von mindestens 75 %. Vergleichbare Zahlen für Sachsen-Anhalt im Jahre 2014 lagen für Erwachsene mit chronischem Grundleiden laut KV-Impfsurveillance bei 52,3 % [17].

## Arztkonsultationen und berichtete Infektionen beim Rheumatologen

In unserer Arbeit konsultierten 82 % der Befragten mindestens einmal einen Arzt, und davon nur 23 % einen Rheumatologen. Insofern ist ein Underreporting dieser Infektionen beim Rheumatologen durchaus annehmbar, zumal ein Fünftel der Patienten gar keinen Arzt konsultierte und diese Infektionsepisoden undokumentiert blieben (N = 101, 12 %).

Gawert et al. untersuchten die Validität von Patientenberichten über UAWs anhand 4246 RA-Patienten aus dem RABBIT-Register. Infektionen wurden von den Patienten (72/1000 PY) deutlich seltener berichtet als von den Ärzten (124/1000 PY), obwohl die Patienten insgesamt durchschnittlich häufiger UAWs meldeten (1,2 vs. 0,8 UAWs/PY,  $p < 0,001$ ). Nur 58 % aller Infektionen hätten demnach von den Ärzten erfasst werden können [4].

In unserer Befragung spielten Infektionen im Bewusstsein der Patienten im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen der antirheumatischen Therapie nicht die wichtigste Rolle. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Unkomplizierte Infektionen gehören für viele Patienten zum normalen Leben. Symptome, die entweder die Alltagsfunktionalität (u. a. Arthralgien, Schlafstörungen, Fatigue) beeinträchtigen, oder Auswirkungen auf das äußere Erscheinungsbild haben (u. a. Gewichtszunahme, Haarausfall), wurden als bedeutsamer empfunden.

Eine Patientenbefragung von Wollenhaupt et al. unter 959 RA-Patienten in Deutschland zur Lebensqualität und Schwierigkeiten im Alltag zeigte, dass Unabhängigkeit und Mobilität für die Befragten die höchste Priorität hatte. Zwei Drittel der Befragten waren mit ihrer derzeitigen Behandlung im Allgemeinen zufrieden und 61 % berichteten über keine oder nur geringe Nebenwirkungen. Die zukünftige Abwesenheit von Nebenwirkungen waren 89 % der Patienten wichtig [18].

Van der Goes et al. befragten 140 Patienten aus 5 europäischen Staaten (78 % Frauen, Durchschnittsalter 53 Jahre, 61 % Patienten mit RA) und 110 Rheumatologen unter anderem zu problematischen UAWs von Glukokortikoiden. Unter den fünf besorgniserregendsten waren Osteoporose, Diabetes und Herz-Kreislauf-

Erkrankungen. Infektionen wurden von den Rheumatologen höher gewichtet (8 %, Rang 4) als von den Patienten (2 %, Rang 15) [5].

## NSIEs unter Therapie mit bDMARDs

Weder die Inzidenzen an NSIEs noch die Anzahl an erkrankten Patienten zwischen b- und cs-DMARDs-Therapie unterschied sich in unserer Arbeit signifikant voneinander.

Salliot et al. untersuchten 2007 in einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Anwendung von TNF $\alpha$ -Hemmern in der täglichen Praxis (unabhängig von der rheumatischen Grunderkrankung). Von den 709 Patienten unter TNF $\alpha$ -Hemmern (57,7 % RA) wurden 275 infektiöse Ereignisse bei 245 Patienten (34,5 %) gemeldet. Die Inzidenzrate aller Infektionen (SIEs und NSIEs) betrug 54,1/100 PY unter TNF $\alpha$ -Hemmern gegenüber 9,3/100 PY unter csDMARDs-Therapie ( $p < 0,0001$ ). Risikofaktoren waren vorangegangene Gelenkoperation sowie die kumulative GC-Dosis [19].

Germano et al. verglichen bei 341 ambulant betreuten Patienten mit RA und SpA in einer unizentrischen retrospektiven Kohortenstudie zwischen 2003 und 2009 Infektionsraten unter csDMARDs vs. TNF $\alpha$ -Hemmern. Dabei traten bei 52 % der Patienten 318 (96,1 %) NSIEs und 13 (3,9 %) SIEs auf. Die Infektionsraten betrugen für csDMARDs 12,4 und für TNF $\alpha$ -Hemmer 62,7 pro 100 Patientenjahre. Es zeigte sich eine Verdopplung des Infektionsrisikos unter Therapie csDMARDs + TNF $\alpha$ -Hemmern sowie eine Verdreifachung unter alleiniger Therapie mit TNF $\alpha$ -Hemmern im Vergleich zur Standardtherapie. Atemwegsinfekte wurde am häufigsten registriert, 75 % der Infektionen waren bakteriellen Ursprungs. Es zeigte sich zudem eine Risikoerhöhung für weibliches Geschlecht sowie moderate und hohe Krankheitsaktivität, sowie eine Risikoreduktion für steigende Krankheitsdauer sowie protektiver Influenza-Schutzimpfung [11]. Allerdings stammten diese Zahlen aus der Anfangszeit der bDMARD-Therapie, in der v. a. schwerkranke und hochaktive Patienten mit den neuen Substanzen behandelt wurde.

Eine deutlich aktuellere Studie zeigte dagegen keine Erhöhung des Infektionsrisikos unter Behandlung mit bDMARDs im Vergleich zu csDMARDs. In dieser prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie wurden 713 Patienten (332 RA, 308 Psoriasis-Arthritis, 85 SpA, 16 Sjögren-Syndrom) eingeschlossen. Bei 28,4 % wurden 235 infektiöse Episoden beobachtet. Die häufigsten Lokalisationen der NSIEs waren der Harntrakt (39,1 %), gefolgt von den unteren Atemwegen (24,7 %) und den oberen Atemwegen (15,7 %). Lange Krankheitsdauer, längere Nachbeobachtungszeit, begleitende GC-Therapie und Komorbiditäten waren signifikant mit erhöhtem Infektionsrisiko assoziiert; höheres Alter, weibliches Geschlecht und Krankheitsaktivität hingegen nicht [20].

## Rolle der begleitenden Glukokortikoid-Therapie

51 % unserer Patienten bekamen zum Zeitpunkt der Befragung ein Glukokortikoid verschrieben, im Mittel über eine Dauer von 8 Jahren. Eine begleitende Therapie mit Glukokortikoiden erhöht das Infektionsrisiko dosisabhängig [1]. Das gilt nicht nur für schwerwiegende, sondern auch für unkomplizierte Infektionen [7].

Die zum Zeitpunkt der Befragung gültige Fassung der Leitlinie der DGRh zur medikamentösen Therapie der RA von 2012 empfahl die Reduktion der Prednisolondosis über einen Zeitraum von ma-

ximal 12 Wochen auf  $\leq 7,5$  mg/d. Dies schien bei einem Großteil unserer Patienten möglich gewesen zu sein, da 75 % eine Dosierung von weniger als 5 mg/d Prednisolonäquivalent einnahmen.

In den vergangenen Jahren hat der Einsatz von bDMARDs und JAK-Inhibitoren stetig zugenommen. Nach aktuellen Leitlinien-Empfehlungen der DGRh werden sie bei ungünstigen Prognosefaktoren bereits bei Nichtansprechen der MTX-Monotherapie eingesetzt [21]. Zudem empfiehlt die DGRh nun eine generelle Beschränkung der GC auf 6–12 Monate. Außerdem zeigen aktuelle Kohortenstudien, dass selbst ein langfristiger Einsatz von weniger als 5 mg/d Prednisolon das Infektionsrisiko erhöht [22]. Daher kann angenommen werden, dass Glukokortikoide in der Langzeitanwendung immer seltener zum Einsatz kommen und eine erneute Befragung zum jetzigen Zeitpunkt weniger Patienten unter GC-Therapie dokumentieren würde.

## Ausblick

Über messbare Veränderungen von Komorbiditäten, Risikofaktoren oder Lebensgewohnheiten seit der Befragung vor 7 Jahren, die auf relevante Änderungen des Infektionsrisikos bei rheumatologischen Erkrankungen schließen lassen, kann zum jetzigen Zeitpunkt nur spekuliert werden. In der aktuellen Fachliteratur finden sich diesbezüglich nur spärliche Angaben.

Die Daten unserer Arbeit entstanden lange vor der aktuellen Corona-Pandemie. Deren Auswirkungen auf das Infektionsrisiko kann aktuell ebenfalls nur erahnt werden. Einerseits spricht nichts dafür, dass Patienten unter antirheumatischer Therapie ein generell höheres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion oder einen schweren Verlauf einer COVID-19 haben [23]. Der Einfluss von DMARDs auf den Verlauf der Virusinfektion ist – soweit bekannt – widersprüchlich [24]. Das Spektrum erstreckt sich von positiven Effekten auf eine schwere COVID-19 (u. a. Baricitinib [25]) über schwache oder fehlende Wirkung (Hydroxychloroquin [26], Tocilizumab [27]) bis hin zur Risikoerhöhung für schwere Verläufe (Rituximab [28]). Andererseits scheint die aktuelle Pandemie die Impfbereitschaft für Influenza zu erhöhen [29]. Dieser Umstand könnte sich auch auf weitere protektive Schutzimpfungen positiv auswirken. Personen, welche gegen Influenza geimpft wurden, scheinen ein geringeres Risiko aufzuweisen, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren als nicht gegen Influenza Geimpfte [30]. Somit bleibt es weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu klären, wie sich in der aktuellen Situation das Infektionsrisiko im Gesamtkollektiv rheumatologischer Patienten entwickelt.

## Limitationen unserer Untersuchung

Eine Limitation unserer Analyse ist der kurze Untersuchungszeitraum (12 Monate) und die kleine Stichprobe von 432 auswertbaren Datensätzen. Die Befragung erfolgte zudem lokal begrenzt in ausgewählten Praxen im mitteldeutschen Raum. Wie aussagekräftig die Ergebnisse für andere und insbesondere rheumatologisch weniger gut versorgte Regionen sind, bleibt offen. Unsere Daten beruhten einzig auf dem Erinnerungsvermögen der befragten Patienten. Ungenaue Angaben sind daher prinzipiell möglich. So könnten von einzelnen Patienten arthritische Schübe als „Gelenkinfektionen“ fehlinterpretiert worden sein (► **Tab. 1**). Dies könnte eine Erklärung für den vergleichsweise hohen Prozentsatz an Gelenkinfektionen in unserer Kohorte gewesen sein.

## Schlussfolgerung

Unsere Analyse zeigt, dass NSIEs von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen – auch wenn sie mit vergleichsweise großer Häufigkeit auftreten – von den meisten Patienten nicht mit der antirheumatischen Behandlung in Zusammenhang gebracht werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden die Infekte hausärztlich oder bei einem relevanten Anteil nicht-ärztlich behandelt. Ein vermehrtes Auftreten unkomplizierter Infektionen unter bDMARDs konnte nicht gezeigt werden. Die Angst vor Infektionen steht in der Erfahrungswelt der befragten Rheumapatienten nicht im Vordergrund. Aus Patientensicht ist die Wahrnehmung und Akzeptanz von Schutzimpfungen (insbesondere der Influenza-Schutzimpfung) essentiell, um das häufige Auftreten von Atemwegsinfektionen weiter zu reduzieren.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2012; 52: 53–61. doi:10.1093/rheumatology/kes305
- [2] Strangfeld A, Zink A. Sicherheit unter Biologika – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *Dtsch med Wochenschr* 2014; 139: 1817–1820. doi:10.1055/s-0034-1370252
- [3] Richter A, Listing J, Schneider M et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1667–1673. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207838
- [4] Gawert L, Hierse F, Zink A et al. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology* 2010; 50: 152–160. doi:10.1093/rheumatology/keq300
- [5] van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69: 1015–1021. doi:10.1136/ard.2009.114579
- [6] Dao KH, Herbert M, Habal N et al. Nonserious infections. Should there be cause for serious concerns? *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 707–725. doi:10.1016/j.rdc.2012.08.016
- [7] Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S et al. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70: 956–960. doi:10.1136/ard.2010.144741
- [8] Bechman K, Halai K, Norton S et al. O26 Non-serious infections in patients with RA. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2020; 59. doi:10.1093/rheumatology/keaa110.025



- [9] Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 2287–2293. doi:10.1002/art.10524
- [10] Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 353–361. doi:10.1002/acr.21812
- [11] Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF-alpha antagonists. *J Transl Med* 2014; 12: 77. doi:10.1186/1479-5876-12-77
- [12] Johnston S. HS. Epidemiology of Viral Respiratory Tract Infections. In: Myint S. T-RD, Hrsg. *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Dordrecht: Springer; 1996: 1–38
- [13] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 27/2017. GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epid Bull* 2017; 239–247
- [14] Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1533–1539. doi:10.1007/s00296-011-1808-z
- [15] Warnatz K, Goldacker S, Gause AM. Vaccination recommendations of the Commission for Pharmacotherapy of the German Society of Rheumatology. *Z Rheumatol* 2013; 72: 687–689. doi:10.1007/s00393-013-1154-5
- [16] Giat ELM. Vaccinations in Rheumatoid Arthritis. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Tomljenovic L, Hrsg. *Vaccines and autoimmunity*. Estados Unidos: Wiley-Blackwell; 2015: 233–246
- [17] RKI. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland. *Epid Bull* (44): 457-466 (29.05.2020.000Z). Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfstatus/kv-impfsurveillance/kvis\\_node.html#doc2391060bodyText3](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfstatus/kv-impfsurveillance/kvis_node.html#doc2391060bodyText3); Stand: 29.05.2020
- [18] Wollenhaupt J, Ehlebracht-Koenig I, Groenewegen A et al. Prioritizing the patient. Optimizing therapy in rheumatoid arthritis. Results of a patient questionnaire in northern Germany. *Open Access Rheumatol* 2013; 5: 51–67. doi:10.2147/OARRR.S38032
- [19] Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice. A systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007; 46: 327–334. doi:10.1093/rheumatology/kel236
- [20] Cipriani P, Berardicurti O, Masedu F et al. Biologic therapies and infections in the daily practice of three Italian rheumatologic units. A prospective, observational study. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 251–260. doi:10.1007/s10067-016-3444-1
- [21] Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. S2e-Leitlinie. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018; 77: 35–53. doi:10.1007/s00393-018-0481-y
- [22] George MD, Baker JF, Winthrop K et al. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis. A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 870–878. doi:10.7326/M20-1594
- [23] Schulze-Koops H, Iking-Konert C, Leippe J et al. Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. für die Betreuung von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie – Update Juli 2020. *Z Rheumatol* 2020; 79: 679–685. doi:10.1007/s00393-020-00851-x
- [24] Russell B, Moss C, George G et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience* 2020; 14: 1022. doi:10.3332/ecancer.2020.1022
- [25] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; doi:10.1056/NEJMoa2031994
- [26] Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2030–2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926
- [27] Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 20–30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
- [28] Schulze-Koops H, Krueger K, Vallbracht I et al. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-218075
- [29] AerzteZeitung.de. Impfbereitschaft gegen Influenza nimmt deutlich zu (16.01.2021). Im Internet: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Impfbereitschaft-gegen-Influenza-nimmt-deutlich-zu-413872.html>; Stand: 16.01.2021
- [30] DGRh e.V. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V (15.01.2021). Im Internet: <https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/COVID-19/Impfung-gegen-SARS-CoV2.html>; Stand: 16.01.2021