

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**- Patient Reported Outcome -**

**Akute unkomplizierte Infektionen in der ambulanten Versorgung  
rheumatologischer Erkrankungen**

Eine Patientenbefragung in Raum Halle-Leipzig

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Benjamin Tschirschwitz

geboren am 23.11.1989 in Rodewisch

Betreuer\*in: apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer

Gutachter\*innen: Prof. G. Keyßer

Prof. M. Aringer, Dresden

Prof. C. Kneitz, Schwerin

02.02.2021

09.11.2021

**Dem Andenken meines Vaters**

## Referat

Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. Nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die antirheumatische Therapie spielen dabei eine wichtige Rolle. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie erhalten häufig eine Biologika-Therapie. Hierunter steigt wiederum das Risiko für schwerwiegende Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit unkomplizierter Infektionen und einem damit verbundenen möglichen Underreporting, die Sichtweise der Patienten in Bezug auf das Infektionsrisiko sowie die Frage, ob unterschiedliche Therapien im klinischen Alltag messbar zu unterschiedlichen Infektionsraten führen. Dazu erfolgte eine anonymisierte Patientenbefragung von 432 ambulant betreuten Rheumatikern.

66 % der befragten Patienten berichteten durchschnittlich zwei unkomplizierte Infektionen pro Jahr. Am häufigsten handelte es sich um Atemwegsinfektionen (40 %). Mehr als 60 % der Patienten sahen keinen Zusammenhang zwischen den genannten Infektionen und ihrer aktuellen Medikation. 82 % ließen sich wegen der Infektionen ärztlich behandeln, nur jeder Fünfte konsultierte jedoch einen Rheumatologen. Mindestens 12 % aller Infektionen wurden somit nicht ärztlich erfasst. Unter Therapie mit Biologika zeigten 69 % der Patienten mindestens eine Infektion (vgl. 61 % unter csDMARDs). Die Biologika-Therapie per se erhöhte weder die Häufigkeit noch den Schweregrad von unkomplizierten Infektionen signifikant. Die Mehrheit der Patienten unter bDMARDs sahen in dieser Therapie keine Nachteile: 58 % verneinten, durch die Einnahme von Biologika häufiger unter Infektionen zu leiden. Gewichtszunahme, Osteoporose und Schlafstörungen zählten zu den besorgniserregenden unerwünschten Nebenwirkungen, Infektionen hingegen nicht. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Davon ausgenommen waren Patienten mit anamnestisch positiver Infektionsanamnese: Diese fürchteten signifikant häufiger zukünftige Infektionen verglichen mit den infektfreien Patienten. Konsequenter Rauchverzicht und Wahrnehmung regelmäßiger Schutzimpfungen (v.a. Influenza) stellen sinnvolle Präventionsmaßnahmen seitens der Patienten dar. Ohne enge Vernetzung und Kooperation zwischen Allgemeinmedizinern und Rheumatologen lässt sich ein Underreporting unkomplizierter Infekte zukünftig nicht vermeiden.

Tschirschwitz, Benjamin: Patient Reported Outcome. Akute unkomplizierte Infektionen in der ambulanten Versorgung rheumatologischer Erkrankungen. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 68 Seiten, 2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.....	2
1.1.1 Rheumatoide Arthritis.....	2
1.1.2 Spondyloarthritiden.....	5
1.1.3 Kollagenosen.....	7
1.1.4 Vaskulitiden.....	9
1.2 Inzidenz und Charakteristika von akuten unkomplizierten Infektionen.....	11
1.3 Medikamentenassoziiertes Infektionsrisiko unter RA.....	13
1.4 Underreporting unkomplizierter Infektionen.....	17
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>20</b>
3.1 Planung.....	20
3.2 Fragebogen.....	21
3.3 Statistik.....	22
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
4.1 Charakteristika der Gesamtstichprobe.....	23
4.1.1 Subjektive Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	24
4.1.2 Komorbiditäten und Lebensgewohnheiten.....	24
4.1.3 Impfstatus.....	25
4.1.4 Medikamente.....	26
4.2 Infektionsepisoden.....	28
4.2.1 Zeitraum der vergangenen drei Monate.....	28
4.2.2 Zeitraum der vergangenen 12 Monate.....	29
4.3 Infektionen unter Biologika-Therapie.....	34
4.4 Vergleich von Patienten mit und ohne Infektionen.....	38
4.5 Subjektive Priorisierung möglicher UAWs seitens der Patienten.....	39
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>43</b>
5.1 Inzidenz unkomplizierter Infektionen.....	44

---

5.1.1	Atemwegsinfektionen .....	45
5.1.2	Harnwegsinfektionen.....	47
5.1.3	Gastroenteritiden.....	48
5.2	Arztkonsultationen und berichtete Infektionen beim Rheumatologen .....	49
5.3	Inzidenz von NSIEs unter Therapie mit bDMARDs.....	50
5.4	Bedeutung von UAWs aus Sicht der Patienten .....	52
5.5	Methodenkritik und Ausblick .....	54
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>68</b>
	<b>Anhang (Fragebogen).....</b>	<b>V</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>XIV</b>
	<b>Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>XV</b>
	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>XVI</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>XVII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APS	Anti-Phospholipid-Syndrom
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAP	<i>community acquired pneumonia</i> , ambulant erworbene Pneumonie
CDI	Clostridium difficile-assoziierte Infektion
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
DMARDs	<i>Disease-modifying antirheumatics drugs</i> , Basistherapeutika
bDMARDs	biologische DMARDs, Biologika
csDMARDs	konventionelle synthetische DMARDs
tsDMARDs	<i>targeted</i> zielgerichtete synthetische DMARDs
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glukokortikoide
GE	Gastroenteritis
HR	Hazard Ratio
HWI	Harnwegsinfektion
(G)IR	(Gesamt)Infektionsrate
ISG	Iliosakralgelenk
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LPS	Lipopolysaccharide

---

M	Modalwert
MCP(-Gelenk)	Metacarpophalangeal(-Gelenk)
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NNB	Nicht näher bezeichnet
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSIE	<i>Non-serious infectious event</i> , unkomplizierte alltägliche Infektion
OR	Odds Ratio
PIP(-Gelenk)	Proximales Interphalangeal(-Gelenk)
PsA	Psoriasisarthritis
PY	<i>patient years</i> , Patientenjahre
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	<b>R</b> heumatoide <b>A</b> rthritis: <b>B</b> eobachtung der <b>B</b> iologika- <b>T</b> herapie (Register)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut Berlin
RR	Relatives Risiko
SG	Schweregrad
SIE	<i>Serious infectious event</i> , schwerwiegende Infektion
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SpA	Spondyloarthritis
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
Tbc	Tuberkulose
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 1. Einleitung

Laut Zahlen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) leidet ein Viertel der deutschen Bevölkerung unter Funktionseinschränkungen des muskuloskelettalen Systems. Zehn Millionen davon haben klinisch manifeste Symptome. Zum Formenkreis der rheumatologischen Erkrankungen zählen mehr als 100 verschiedene Krankheitsbilder. Die WHO fasst darunter sämtliche Erkrankungen des Bewegungsapparates mit dauerhaften Einschränkungen und chronischen Schmerzen zusammen. Der Begriff *Rheuma* selbst ist aus dem Griechischen entlehnt (gr. *rheo* „*ich fließe*“) und bedeutet übersetzt „das Fließen“. Dazu zählen sowohl entzündliche und degenerative (z.B. Arthrose) als auch Stoffwechselerkrankungen (z.B. Gicht) sowie sonstige chronische Schmerzsyndrome des Bewegungsapparates wie die Fibromyalgie [1].

Im engeren Sinne werden als rheumatische Erkrankungen diejenigen mit vorwiegend entzündlichem Charakter angesehen. Betroffen sind in Deutschland laut den Zahlen der DGRh davon etwa 1,5 Millionen Menschen, mit steigender Tendenz [2]. Es handelt sich hauptsächlich um Autoimmunerkrankungen, in deren Folge es zu entzündlichen Prozessen an Gelenken, Sehnen, Muskeln sowie des Bindegewebes und der Blutgefäße mit systemischen Begleitreaktionen kommen kann. Diese Erkrankungen führen zu einer verkürzten Lebenserwartung, unter anderem durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [3].

Die Rheumatoide Arthritis (RA) kann mit vielen Komorbiditäten einhergehen. Am häufigsten handelt es sich dabei um arterielle Hypertonie (35 – 40 %), Diabetes mellitus (10 – 14 %) und KHK (5 – 10 %) [4]. Mit zunehmendem Alter und Krankheitsdauer steigt auch die Anzahl an Begleiterkrankungen [5].

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionskrankheiten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung [6,7]. Metaanalysen haben gezeigt, dass Rheumatiker durchschnittlich ein bis zwei schwerwiegende Infektionen (SIEs) pro 100 Patientenjahre (PY) haben [8–10]. Darunter zählen insbesondere bakterielle Pneumonien und Weichteilinfektionen [11]. Viele Kofaktoren bestimmen das individuelle Infektionsrisiko. Dazu zählen höheres Lebensalter, Anzahl der Komorbiditäten und die antirheumatische Dauertherapie. Eine begleitende Therapie mit Glukokortikoiden erhöht das Infektionsrisiko dosisabhängig um den Faktor 2 bis 4 [12].

## 1.1 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

### 1.1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist mit einer Prävalenz von 1 % die häufigste chronische Polyarthrit. Pathognomonisch ist eine chronische destruierende Synovialitis mit fakultativem Befall extraartikulärer Organe, die durch proinflammatorische Zytokine und Autoimmunphänomene vermittelt wird. Der Altersgipfel liegt bei ca. 50 Jahren, Frauen sind viermal häufiger betroffen als Männer. Neben genetischen Faktoren spielen bei der Krankheitsentstehung auch Umwelteinflüsse eine Rolle. Das sogenannte „shared epitope“, ein gemeinsamer Genabschnitt von HLA-DR1 und -DR4, ist der derzeit bekannteste genetische Faktor, der mit dem Auftreten einer RA einhergeht. Das Vorliegen ist mit einem bis zu 10-fach erhöhten Risiko assoziiert, eine RA zu entwickeln. Zu den exogenen Faktoren zählen insbesondere hoher Alkoholkonsum (mehr als 50 g Alkohol/ d), Nikotinabusus und Adipositas. Nikotinabusus und gleichzeitiges Vorliegen des „shared epitope“ potenzieren das Risiko, an RA zu erkranken [13]. Die regelmäßige Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren sowie milder Alkoholkonsum (höchstens 10 g Alkohol/ d) besitzen dagegen protektive Eigenschaften [14,15].

### Ätiopathogenese

Die fortschreitende Synovialitis ist initial von der Proliferation ortständiger Synovialzellen und der Migration antigenpräsentierender Zellen gekennzeichnet. Nach Vasoproliferation und Zirkulation neutrophiler Granulozyten in die Synovia werden vermehrt proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-6) produziert. Durch gestörte Immuntoleranz enden diese neutrophilen Gelenkergüsse ohne adäquate Therapie in einer irreversiblen Zerstörung von Knorpel- und Knochengewebe aufgrund tumorähnlichen Wachstums [16].

Mehrere klinische Untersuchungen haben die Rolle einiger Mikroorganismen bei der Pathogenese der RA untersucht [17]. Dysbiose bakterieller Darm- und Mundflora sowie die Störung der immunregulatorischen Eigenschaften scheinen nicht nur bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder Spondyloarthritiden eine Rolle zu spielen, sondern auch bei der Ätiopathogenese der rheumatoiden Arthritis. Das gramnegative anaerobe Stäbchenbakterium *Porphyromonas gingivalis* als Biomarker einer chronischen Paradontitis gilt unter anderem als Induktor von Anti-CPP-Antikörpern und konnte zudem direkt in der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten nachgewiesen werden [18]. Bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) pathogener Mikroorganismen (z.B. auch *Prevotella spp.*) gelangen durch Translokation in den systemischen Blutkreislauf und lösen Endotoxin-vermittelt proinflammatorische Prozesse aus, indem sie an der Hochregulierung von

Entzündungsmediatoren wie IL-2, IL-17, TNF- $\alpha$  oder INF- $\gamma$  beteiligt sind [19,20]. Zudem konnten diese LPS auch direkt in der Synovialflüssigkeit symptomatischer Patienten nachgewiesen werden [21].

Einzelne Darmmikroorganismen wie *Prevotella copri* können ebenfalls mit der Entwicklung einer RA korrelieren. Stuhlproben mit hohen Konzentrationen von *P. copri* sowie eine massive Konzentration von Antikörpern im Serum [22] wurden mit neu aufgetretener unbehandelter RA in Verbindung gebracht [23]. Ein indirekter Beweis ist zudem, dass sich das im Vergleich zu Gesunden dysregulierte Mikrobiom bei RA während der Therapie teilweise normalisierte [24].

## **Klinik**

Charakteristisch ist der subakute bis chronische symmetrische Befall insbesondere der Metacarpophalangeal- (MCP-) sowie proximalen Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke). Prinzipiell sind sämtliche von einer Synovialmembran überzogene Strukturen wie Gelenke, Schleimbeutel und Sehnenscheiden betroffen. Im Verlauf zeigen sich Arthralgien auch in größeren Gelenken. Bei Spätmanifestation im Alter sind häufig die Schultergelenke primär symptomatisch. Die Betroffenen berichten nicht selten von einer typischen Morgensteifigkeit von mehr als 30 Minuten. Bei der klinischen Untersuchung imponieren neben Gelenkschwellung und Druckschmerzhaftigkeit der betroffenen Gelenke (u.a. positives Gaenslen-Zeichen) durch voranschreitende Destruktion auch Spätbilder wie Ulnardeviation der MCP-Gelenke, Radialabduktion des Handgelenkes sowie Schwanenhals- und Knopflochdeformität durch Subluxationen. Unbehandelt führt die Erkrankung zur vollständigen Gelenkdestruktion. Bei Befall der Halswirbelsäule kann es zur atlanto-axialen Subluxation mit Gefahr der hohen Querschnittslähmung kommen. Des Weiteren imponieren die sogenannten Rheumaknoten, indolente Granulome an mechanisch exponierten Stellen subkutan (Streckseiten der Extremitäten, Finger, Achillessehne) oder selten an inneren Organen (z.B. pulmonal). Weitere Organmanifestationen betreffen unter anderem die Lunge (Pleuritis, Fibrose), das Herz (KHK, Peri-/ Myokarditis) sowie die Nieren (Amyloidose, Vaskulitis) [25]. Die kardiovaskuläre Mortalität ist mit 90 % die Haupttodesursache [26].

## **Diagnostik**

Neben dem unspezifischen laborchemischen Nachweis einer Anämie und erhöhten Entzündungswerten (C-reaktives Protein *CRP*, Blutsenkungsgeschwindigkeit *BSG*) sind positive Rheumafaktoren und Anti-CPP-Antikörper wegweisend. Das gleichzeitige Auftreten

beider letztgenannter serologischer Parameter ist mit einem hohen Vorhersagewert für die Entwicklung einer RA vergesellschaftet. Bei normalen Laborwerten (Entzündungsmarker, Serologie) darf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung als Diagnose jedoch nicht verworfen werden [27].

Die dorsopalmaren konventionellen Röntgen-Aufnahmen beider Hände und Füße stellen den Goldstandard in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der RA dar. Neben periartikulärer Weichteilschwellung und Osteoporose imponieren klassischerweise Gelenkspaltverschmälerung, randnahe Erosionen sowie im weiteren Verlauf subchondrale Zystenbildung und Gelenkdestruktionen mit Subluxationen und Ankylosen [25]. Da das Fehlen röntgenologischer Veränderungen eine RA nicht eindeutig ausschließt, kommen insbesondere in der Frühdiagnostik alternativ Gelenksonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Anwendung [28]. Hilfestellung bieten die aktuellen ACR (*American College of Rheumatology*)/ EULAR (*European League Against Rheumatism*)-Klassifikationskriterien der RA von 2010 [29]. Es erfolgt eine Punktevergabe anhand der Kategorien Gelenkbeteiligung (1 bis > 10 Gelenke), serologische und Akute-Phase-Parameter sowie Symptomdauer. Bei mehr als sechs Punkten gilt das Vorliegen einer RA als sehr wahrscheinlich. Außerdem soll das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bestimmt und gegebenenfalls reduziert werden [27].

## **Therapie**

Die aktuelle S2e-Leitlinie aus dem Jahr 2018 empfiehlt zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis initial eine Monotherapie mit 15 – 25 mg subkutanem oder oralem Methotrexat (MTX) wöchentlich in Kombination mit einer Loading Dose orales Prednisolon (30 mg/ d) bis zum Wirkungseintritt von MTX nach einigen Wochen (Bridging) [23]. Zusätzlich sollen 5 mg Folsäure zur besseren Verträglichkeit von MTX appliziert werden. Dabei ist bei langfristiger Anwendung aufgrund vielfacher Komplikationen und erhöhter Mortalität bedingt durch Glukokortikoide (GC) auf eine Dosisbegrenzung von 5 mg/ d Prednisolonäquivalent (Reduktion innerhalb von 8 Wochen) zu achten. Die adjuvante GC-Gabe sollte generell auf sechs bis zwölf Monate beschränkt werden, wobei zusätzliche intraartikuläre Gaben sinnvoll sein können. Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. drohende Myelotoxizität bei Niereninsuffizienz), soll eine Therapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin (csDMARDs) begonnen werden. Ziel der „*treat-to-target*“-Therapie ist das Erreichen und die Erhaltung einer vollständigen Remission der Gelenkdestruktion oder alternativ einer niedrigen Krankheitsaktivität. Mithilfe validierter Scores (z.B. SDAI, CDAI oder DAS28) sowie anhand der sog. ACR/ EULAR Boole'schen Kriterien aus 2011 soll ein Therapie-

Monitoring anfangs monatlich, später vierteljährlich durchgeführt werden. Bei Nichtansprechen der MTX-Monotherapie soll eine Kombinationstherapie etabliert werden. Hier kämen sowohl cs- und tsDMARDs (JAK-Inhibitoren) als auch bDMARDs (Biologika) zum Einsatz. **Abbildung 1** ermöglicht eine Übersicht der aktuellen DMARDs-Nomenklatur. In einer weiteren Eskalationsstufe soll ein Wechsel des DMARDs auf ein alternatives Präparat mit anderem Wirkprinzip erfolgen. Bei anhaltender Remission über mindestens sechs Monate nach Ausschleichen der Glukokortikoide soll eine Therapiedeeskalation in Form eines „Taperings“ (Dosisreduktion) oder „Spacings“ (Verlängerung des Applikationsintervalls) erfolgen [30].

Zur ganzheitlichen Behandlung der RA zählen neben der medikamentösen Therapie auch physiotherapeutische Maßnahmen, eine individuelle Schmerztherapie sowie psychologische Betreuung. Die früher übliche Synovektomie stark betroffener Gelenke ist heutzutage obsolet. Durch konsequente Remissionserhaltung konnten absehbare endoprothetische Operationen mindestens verschieb- bzw. gar verzichtbar gemacht werden. Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) aufgefrischt werden.

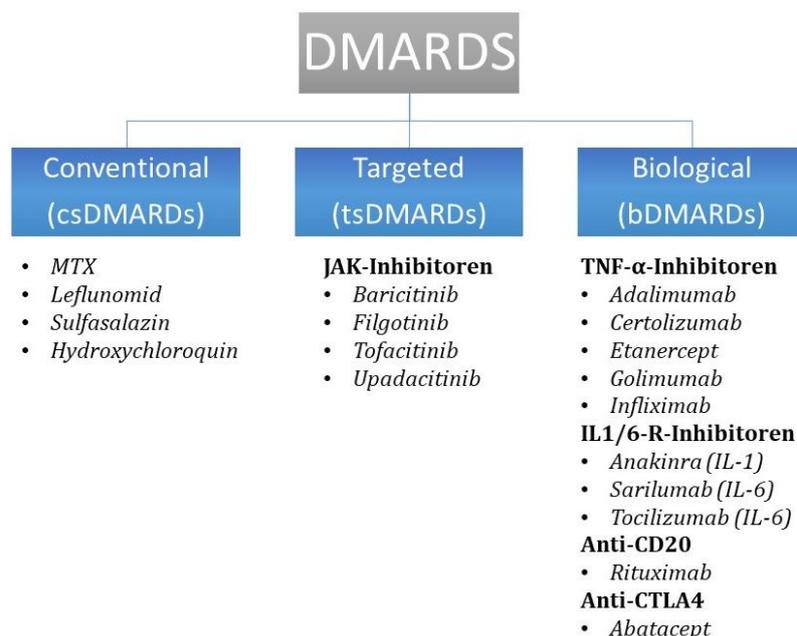


Abbildung 1: Nomenklatur bei RA zugelassener DMARDs, modifiziert aus [23]

### 1.1.2 Spondyloarthritiden

Zur heterogenen Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) zählen ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew), Psoriasisarthritis (PsA), reaktive Arthritis, Uveitis-assoziierte, enteropatische und undifferenzierte SpA. Man unterscheidet axiale Formen mit Befall des

Achsenskeletts (ohne/ mit röntgenologisch sichtbaren Veränderungen) von solchen mit peripheren Manifestationen. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei circa 0,5 %. Es besteht eine genetische Assoziation zu HLA-B27 (80 %). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen 30 und 40 Jahren [31].

### **Klinik**

Leitsymptom der axialen Spondyloarthritis (axSpA) ist der chronisch-entzündliche (mehr als 12 Monate bestehende) tiefsitzende Rückenschmerz, verursacht durch eine Sakroiliitis. Typisch ist ein nächtliches Aufwachen in der zweiten Nachthälfte, begleitet von Morgensteifigkeit und Beschwerdebesserung bei Bewegung. Die periphere SpA ist gekennzeichnet von asymmetrischen Oligoarthritis großer Gelenke, Daktylitis und Enthesitis. Neben diesen muskuloskelettalen Symptomen zeigen sich in 50 % der Fälle auch extraartikuläre Symptome. Hier ist eine Assoziation zu anteriorer Uveitis, Psoriasis vulgaris und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bekannt.

### **Diagnostik**

Eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule inklusive der Iliosakralgelenke (ISG) wird zur Diagnosesicherung als auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt. Hier zeigen sich in den zentralen Regionen des Gelenkspalts Sklerosierungen, Erosionen und knöcherne Ankylosen. Syndesmophytenbildungen entlang der Wirbelsäule gelten als charakteristisch für Patienten mit besonders schweren Verlaufsformen. Bei unauffälligem Röntgenbild (nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, *nr-axSpA*) ist das Durchführen einer flüssigkeitssensitiven MRT-Sequenz ratsam. Das Ausmaß der knöchernen Veränderungen der ISGs wird anhand der modifizierten New-York-Kriterien klassifiziert. Zudem sind erhöhte laborchemische Entzündungswerte (CRP, BSG) und der positive Nachweis von HLA-B27 für die Diagnosestellung wegweisend.

### **Therapie**

„Das Ziel einer medikamentösen Therapie besteht in Schmerzreduktion, Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Steifheit sowie der Reduktion inflammatorischer Prozesse und in einer Hemmung der radiologischen Progression“ [31]. Dazu sollen bei axialer Spondyloarthritis bei anhaltenden klinischen Symptomen in erster Linie die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz kommen. Nach vier Wochen sollte eine Therapiekontrolle erfolgen und gegebenenfalls das Präparat gewechselt werden. Etablierte Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sind vor allem BASDAI und ASDAS. Die Therapiedauer sollte anhand der Intensität der Symptome bestimmt und regelmäßig überprüft werden,

dabei sollten Maximaldosen ausgeschöpft werden. Klare Empfehlungen zur Überlegenheit eines Präparates gibt es nicht. Bei Therapieversagen mit mindestens zwei NSARs über vier Wochen Behandlungsdauer sollen bei axSpA Biologika eingesetzt werden (BASDAI  $\geq 4$ , ASDAS  $\geq 2,1$ ). In Deutschland zugelassen sind dafür TNF-Hemmer und IL-17-Antagonisten. Bei Patienten mit nr-axSpA muss zudem mittels erhöhtem CRP und Knochenmarksödem in der MRT ein objektiver Entzündungsnachweis erbracht werden. Zur Effektivität der Wirksamkeit einzelner TNF-Inhibitoren liegen keine Vergleichsstudien vor. Wird das Therapieziel in den folgenden drei Monaten dennoch nicht erreicht, soll laut ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*)/ EULAR-Empfehlungen ein Wechsel auf einen zweiten TNF-Hemmer oder IL-17-Antagonisten (Secukinumab 150 mg s.c.) erfolgen. Bei zusätzlichem peripherem Gelenkbefall hat sich die Gabe von Sulfasalazin bewährt. Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden wird nicht empfohlen, intraartikuläre Injektionen bei oligoartikulärem Befall sind jedoch durchaus effektiv. Ebenso haben sich csDMARDs zur Behandlung des chronischen Rückenschmerzes nicht bewährt [32].

Auch bei der Psoriasisarthritis stellen NSAR sowie intraartikuläre Steroidinjektionen die Erstlinientherapie dar. Bei Nichtansprechen folgen hier jedoch zunächst csDMARDs (am häufigsten MTX), danach bDMARDs. Verwendet werden primär die TNF-Hemmer und sekundär Secukinumab, Ixekizumab (ebenfalls IL-17A-Inhibitor) oder Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor). Eine Alternative zu den bDMARDs bzw. bei erneutem Therapieversagen bilden die beiden tsDMARDs Tofacitinib (in Kombination mit MTX) und Apremilast [33].

Neben der medikamentösen Therapie spielt die physikalische Therapie (Krankengymnastik, Funktionstherapie) sowie regelmäßige Patientenschulungen eine ebenfalls wichtige Rolle. Körperliche Aktivität im Allgemeinen sowie der generelle Verzicht auf Rauchen runden dieses ganzheitliche Konzept sinnvoll ab.

### **1.1.3 Kollagenosen**

Die Kollagenosen sind eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die lebenswichtige Organe schädigen können. Man unterscheidet neben dem Lupus erythematodes die systemische Sklerodermie, das Sjögren-Syndrom sowie die Poly-/ Dermatomyositis. Theoretisch kann jedes Körperorgan befallen sein. Es zeigt sich sowohl eine genetische Disposition als auch ein gehäuftes Auftreten bei Frauen. Kennzeichnend sind diverse Hauterscheinungen (u.a. Erytheme, Plaques), Raynaud-Syndrom, Polyarthritiden sowie unterschiedliche Organmanifestationen (Nephritis, Lungenfibrose). In der Diagnostik sind im Blut gemessene antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar, die in weiteren Analyseschritten differenziert werden [28].

## **Lupus erythematoses**

Im Mittelpunkt der Pathogenese steht die Bildung von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile, die zu einer Schädigung von Gefäßstrukturen aber auch direkten zytotoxischen Effekten führen können. Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Frauen sind viermal häufiger betroffen als Männer. Der Altersgipfel liegt bei circa 30 – 40 Jahren.

## **Klinik**

Man unterscheidet eine systemische (SLE) von einer rein kutanen Erscheinungsform. Patienten mit Erstmanifestation eines SLE klagen über Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Charakteristisch für beide Verlaufsformen ist das sog. Schmetterlingserythem im Gesicht der Betroffenen zusammen mit einer generalisierten Photosensibilität. Beim SLE kommen Polyarthritiden und Myalgien, Serositis, hämolytische Anämien und Glomerulonephritis (Lupus-Nephritis) hinzu. Ein Befall von Nieren und Nervensystem ist in diesem Zusammenhang prognostisch ungünstig. Es besteht eine hohe Assoziation zum Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) mit rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen. Der Verlauf der Erkrankung ist variabel und reicht von akut bis chronisch-rezidivierend bzw. -intermittierend.

## **Diagnostik**

Als initialer Screening-Test hat sich die Bestimmung von ANA bewährt. Zudem ist neben Blutbild, Transaminasen und Nierenretentionsparametern die Messung der Komplementkomponenten C3 und C4 hilfreich, ebenso Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNA) und extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA, z.B. Ro, La, Sm, U1RNP). Die Diagnose lässt sich durch Klassifikationskriterien weder stellen noch ausschließen. Dennoch gelten die ACR/ EULAR-Kriterien (Update 2018) in der Praxis nicht selten als Grundlage für die Diagnosestellung, weil sie häufige und spezifische Symptome des SLE beinhalten. Bei Nachweis von ANA-Titern  $\geq 1:80$ , dem Vorliegen von mehr als einem klinischen Kriterium und insgesamt mindestens 10 Punkten kann eine Lupuserkrankung angenommen werden [34]. Je nach Organmanifestation kommen unterstützend Haut- (Lupusband) und Nierenbiopsien zum Einsatz.

## **Therapie**

Eine kausale Therapie des Lupus erythematoses existiert nicht. Ziel ist es, die Exazerbation des Krankheitsverlaufs zu minimieren. Im Gegensatz zur RA existiert zum aktuellen Zeitpunkt keine deutsche Leitlinie, vielmehr handelt es sich um international konsentrierte Empfehlungen. Es stehen insgesamt vier Substanzgruppen zur Verfügung, die je nach

Krankheitsaktivität und Organmanifestation zur Anwendung kommen. Mittel der ersten Wahl bilden die Antimalariamittel Hydroxychloroquin (200 mg/ d oder 6,5 mg/ kg Körpergewicht [KG]/ d) sowie Chloroquin. Bei Hautmanifestation sollen intermittierend topische Glukokortikoide verwendet werden; zur längerfristiger topischen Anwendung eignen sich Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Tacrolimus, off-label Use) bei günstigerem Nutzen-/ Risiko-Profil. Bei relevanter Organmanifestation ist ein Prednisolonstoß von  $\leq 0,5$  mg/ kg KG sowie der Einsatz von Immunsuppressiva indiziert. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungshäufigkeit ist hierfür insbesondere Azathioprin (ca. 2 mg/ kg KG/ d) geeignet. Alternativen stellen Mycophenolat-Mofetil (MMF), MTX sowie Ciclosporin A dar. Vor allem bei viszeralem Organbefall sollte eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie mit anschließender Remissionsphase eingeleitet werden: Für die Therapie der Lupus-Nephritis gilt das sog. Euro-Lupus-Schema (Cyclophosphamid 6 x 500 mg total in 14-tägigen Abständen) mit anschließender MMF-/ Azathioprin-Erhaltungstherapie. In lebensbedrohlichen Akutsituationen hat sich hochdosiertes Methylprednisolon (250 – 500 mg/ d i. v. über 3 – 5 Tage) bewährt. Seit 2012 ist zudem der monoklonale IgG-Antikörper Belimumab als Zusatztherapie bei SLE ohne schwere Nieren- oder ZNS-Manifestation zugelassen [35].

Begleitend ist auf ausreichenden UV-Schutz (LSF 50+) sowie Osteoporose-Prophylaxe bei Vitamin D-Mangel (Colecalciferol 20.000 U/ Woche) zu achten. Wichtig sind außerdem ein vollständiger Impfschutz (Standardimpfungen lt. STIKO inkl. Influenza- und Pneumokokkenimpfung) sowie die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. orale Plättchenhemmung beim Anti-Phospholipid-Syndrom [APS]). Alle genannten Basismaßnahmen lassen sich unter dem Akronym **SASKIA** zusammenfassen (**S**LE: Antimalariamittel, **S**onnenschutz, **K**nochenschutz, **I**mpfschutz, **A**rterioskleroserisiko) [36].

#### 1.1.4 Vaskulitiden

Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die durch entzündliche Prozesse an Gefäßen bedingt zu konsekutiven Organschädigungen führen. Sie werden unter anderem nach der Größe der beteiligten Gefäße eingeteilt. Zu den Großgefäßvaskulitiden zählen die Riesenzellerarteriitis sowie die Takayasu-Arteriitis, mittlere Gefäße sind beim Kawasaki-Syndrom und der Panarteriitis nodosa betroffen. Kleingefäßvaskulitiden (u.a. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis) gehen dagegen häufig mit Lungen- und Nierenbeteiligung einher. Wegweisend ist der Nachweis von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) im Blut für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV).

## **Klinik**

Neben Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust sind die spezifischen Symptome abhängig von den betroffenen Gefäßen und sekundären Organschädigungen. Bei den Großgefäßvaskulitiden stehen relevante Stenosen im Vordergrund, bei Befall der mittleren Gefäße Organ- und Extremitäteninfarkte und bei Kleingefäßvaskulitiden Endorganschäden wie zum Beispiel Glomerulonephritis, Polyneuropathien, Hautulcera, Hämoptysen, Perimyokarditis etc [25].

## **Diagnostik**

Die Diagnostik der AAV beruht im Wesentlichen auf klinischem Erscheinungsbild, Gewebepbiopsien als Goldstandard sowie Bestimmung der ANCA mit ihren Unterformen Proteinase-3- sowie Myeloperoxidase- Antikörpern. Je nach betroffenem Organsystem gehören zur apparativen Diagnostik EKG, Echokardiographie, hochauflösende Computertomographie (HRCT) der Lunge, Lungenfunktionstest sowie kraniale MRT.

## **Therapie**

Nach den deutschen und europäischen Empfehlungen erfolgt die Remissionsinduktion bei AAV mit organbedrohender Erkrankung mit hochdosierten Glucokortikoiden (1 mg/ kg KG Prednisolonäquivalent/ d, maximal 80 mg) und Cyclophosphamid oder Rituximab (4-mal 375 mg/ m<sup>2</sup> KOF i. v. wöchentlich), bei nicht organbedrohender Erkrankung mit Glucocorticoiden und MTX (0,3 mg/ kg KG wöchentlich, maximal 25 mg), Azathioprin oder MMF. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer aktiven rapid-progressiven Glomerulonephritis soll zusätzlich eine Plasmaseparationsbehandlung erwogen werden, auch wenn eine aktuelle Studie keinen Vorteil dieser Methode nachweisen konnte [37]. Die remissionserhaltende Therapie soll mit niedrigdosierten Glucocorticoiden sowie Azathioprin, MTX und Rituximab (500 mg i. v. halbjährlich) durchgeführt werden. Remission ist definiert als Abwesenheit von signifikanter Krankheitsaktivität (BVAS ≤ 1) unter einer täglichen GC-Dosis von ≤ 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag und stabiler immunsuppressiver Therapie. Die Therapie sollte für mindestens 24 Monate nach Erreichen der Remission fortgeführt werden [38].

## 1.2 Inzidenz und Charakteristika von akuten unkomplizierten Infektionen

Eine Infektion ist definiert als „Übertragung, Haftenbleiben und Eindringen von Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen, Würmer u. a.) in einen Makroorganismus (Pflanze, Tier, Mensch) und Vermehrung in ihm.“ [39] Man unterscheidet u.a. akute von chronischen, ebenso komplizierte von unkomplizierten sowie Primär- von Sekundärinfektionen. Die Infektion bildet die Voraussetzung für die Entstehung einer Infektionskrankheit und wird von den Eigenschaften und der Virulenz des Mikroorganismus (Pathogenität) im Wesentlichen bestimmt. Die tatsächliche Entstehung und der sich anschließend präsentierende Verlauf einer Infektionskrankheit hängen jedoch ebenso von der Empfänglichkeit bzw. Unempfindlichkeit (Basisimmunität) und von der Abwehr- und Überwindungskraft (Immunität) des Makroorganismus ab.

Betrachtet man die 20 häufigsten Beratungsergebnisse in Hausarztpraxen laut CONTENT-Projekt, so befinden sich darunter allein acht akute Infektionskrankheiten [40]. Zuallererst stehen akute Infektionen der Atemwege (zusammen 10,5 %). Aber auch Harnwegsinfektionen, akute Tonsillitiden sowie Gastroenteritiden befinden sich darunter (**Abb. 2**).

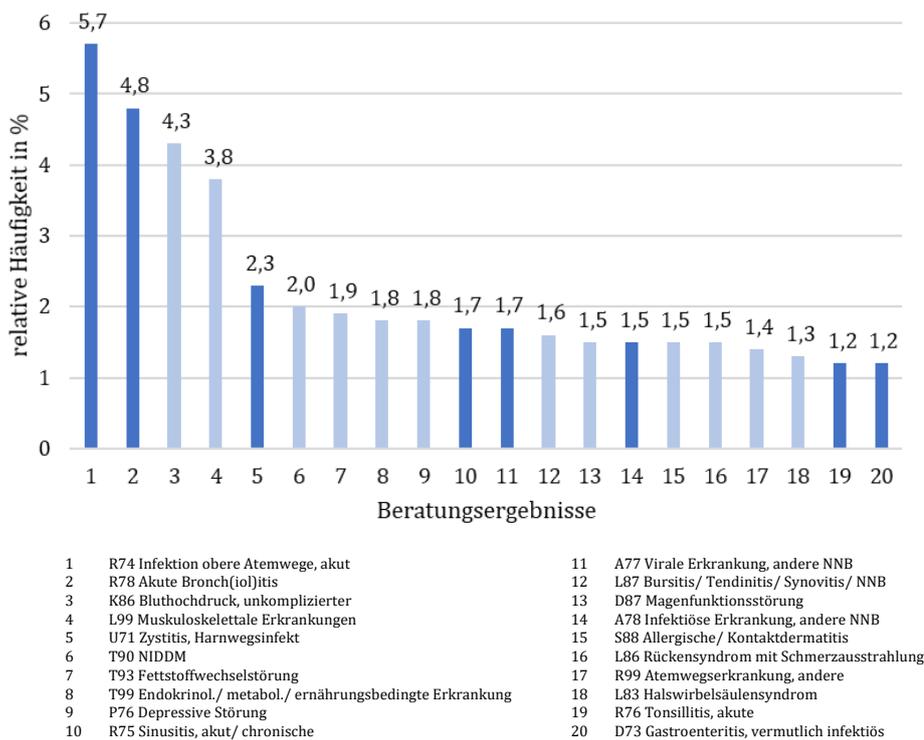


Abbildung 2: Darstellung der häufigsten Beratungsergebnisse der Allgemeinmedizin laut CONTENT-Projekt (2006 – 2009), Infektionen dunkelblau markiert, Kodierung nach ICPC (International Classification of Primary Care); NNB...nicht näher bezeichnet; modifiziert aus [40]

Bei Fink et al. befanden sich unter den 30 häufigsten Beratungsanlässen bei niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen 30 % akute Infektionen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren [41].

Atemwegsinfektionen werden unterteilt in Infekte der oberen (Rhinitis acuta, Rhinosinusitis, [Tonsillo-] Pharyngitis) sowie der unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie). Bei Erwachsenen können zwei bis fünf obere Atemwegsinfekte pro Jahr auftreten, bei Kindern sogar sieben bis zehn [42]. Laut einer Online-Umfrage 2012 mit 3333 Teilnehmern aus den USA gaben 84,6 % der Befragten mindestens eine Erkältung im Jahr (Dauer im Schnitt 3–7 Tage) an. Die häufigsten Symptome waren Husten (73,1 %), Halsschmerzen (39,2 %) sowie behinderte Nasenatmung bzw. Schnupfen (beide < 10 %). Jeder zweite Betroffene wartete zunächst die Beschwerdebesserung ab oder therapierte sich selbst. Lediglich 20 Prozent hatten mehrere Symptome zugleich und konsultierten einen Arzt [43].

Eine unspezifische Gastroenteritis (GE) tritt gehäuft in den Herbst- und Wintermonaten auf und dauert meist nicht länger als 14 Tage an (3,4 bis 4 % der Beratungsanlässe [44,40]). Zugrunde liegt in der Regel eine akute Diarrhoe, die als Ungleichgewicht zwischen Sekretion und Resorption im Darm mit mehr als 2 ungeformten Stühlen pro Tag bzw. einem Wassergehalt  $\geq 75$  % oder Stuhlgewicht  $\geq 250$  g definiert wird. Neben Anamnese und gezielter symptombezogener klinischer Untersuchung werden bei chronischen Verlaufsformen (Beschwerdepersistenz länger als 14 Tage) erweiterte diagnostische Maßnahmen notwendig (mikrobiologische Stuhlkultur, Labor, Abdomen-Sonographie). Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie. Antibiotika sind lediglich bei Nachweis bestimmter bakterieller Erreger (z.B. Shigellen, Salmonellen) indiziert [45,46].

Als unkomplizierte Harnwegsinfektion (HWI) bezeichnet man jede Infektion der Harnwege ohne relevante funktionelle oder anatomische Anomalien, Nierenfunktionsstörungen oder anderen Begleiterkrankungen, die eine Harnwegsinfektion bzw. Komplikation begünstigen. Typische Symptome sind Dysurie, Pollakisurie sowie suprapubische Schmerzen. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung steht vor allem ein Urin-Teststreifen zur quantitativen Bestimmung von Nitrit, Leukozyturie oder Hämaturie zur Verfügung. Zusätzlich kann eine Sonographie der Harnwege, ebenso eine Urinkultur bzw. -mikroskopie erwogen werden. Mit 2,3 % liegen akute HWI laut CONTENT-Projekt auf Rang 5 der häufigsten Beratungsanlässe in Hausarztpraxen. Folgende Patientengruppen sind häufig betroffen: Säuglinge und Kleinkinder, erwachsene Frauen (ca. 5 % bei jungen Frauen, Anstieg bis zu 20 % mit zunehmendem Alter) sowie ältere Menschen beider Geschlechter. In der Regel wird mit einer einmaligen Gabe von Fosfomycin-Granulat, Pivmecillinam oder

Nitrofurantoin antibiotisch behandelt. Eine rezidivierende HWI wird angenommen, wenn  $\geq 2$  symptomatische Episoden innerhalb von 6 Monaten oder  $\geq 3$  symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten vorliegen [47].

### **1.3 Medikamentenassoziiertes Infektionsrisiko unter RA**

Unzählige Studien berichten von höheren Sterberaten unter Rheumatikern. Neben kardiovaskulären Ereignissen und Malignomen zählen Infektionen zu den Haupttodesursachen bei RA [48]. Dabei spielen neben der Grunderkrankung und den Komorbiditäten vor allem die medikamentöse Immunsuppression eine entscheidende Rolle. Patienten mit rheumatoider Arthritis haben grundsätzlich ein zweifach erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung [6].

Short et al. stellten bereits 1957 Infektionen als prädisponierenden Faktor der RA dar [49]. Baum sprach 1971 von einer Zunahme der Infektionshäufigkeit unter RA seit der Verwendung von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva, obwohl jenes Problem schon in der sogenannten prä-steroidalen Ära bestand. In seinem Kommentar berichtet er insbesondere darüber, dass Infektionen dem Auftreten der RA mitunter vorausgingen und vermutete daher ein immunologisches Ungleichgewicht, in dessen Folge es unter anderem zum Ausbruch der Arthritis komme [50].

#### **Infektionen unter csDMARDs**

In den Neunzigerjahren verglich man hauptsächlich die konventionellen Standardpräparate miteinander. MJ van der Veen et al. untersuchten eineinhalb Jahre ambulant betreute Rheumatiker aus Utrecht in Abständen von drei Monaten bezüglich des Auftretens von Atemwegs-, Harnwegs- und Hautinfektionen prospektiv. Es zeigte sich eine höhere Infektionsrate unter der Einnahme von MTX (Relatives Risiko [RR] 1,52; 95 % KI [1,04; 2,22]) und daraus resultierender häufigerer Verordnung von Antibiotika. Kein Zusammenhang konnte hergestellt werden mit der Einnahme von Glukokortikoiden. Vor allem das Risiko, eine Hautinfektion zu erleiden, war doppelt so hoch [51].

Diese Ergebnisse konnten von Caporali und Kollegen bestätigt werden: MTX als das am häufigsten eingesetzte Basistherapeutikum bringe ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich. Allerdings würde dieser Effekt durch positive Effekte auf die Krankheitsaktivität wettgemacht. Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und Goldpräparate schienen nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert zu sein. Ebenso sei die Verwendung von csDMARDs in Kombination prinzipiell sicher, wenn regelmäßige Kontrollen erfolgten [52].

Dem heutigen Wissensstand entspricht eine Metaanalyse aus England 2009, die belegte, dass niedrigdosiertes MTX kein erhöhtes Infektionsrisiko bedingt. Dieses steige jedoch sowohl mit der individuellen Krankheitsaktivität, der Anzahl an Komorbiditäten und der Einnahme von Glukokortikoiden [53]. In den Anfangsjahren der MTX-Anwendung wurden vor allem hochaktive Patienten damit therapiert, was die ersten Daten zur Infektionshäufigkeit beeinflusst haben dürfte.

### **Infektionen unter Glukokortikoiden**

Dixon et al. beschrieben ein signifikant erhöhtes dosisabhängiges Risiko für schwere Infektionen bei Patienten, die mit GC behandelt wurden: Für Patienten, die < 5 mg/ d erhielten, schätzten die Autoren ein RR von 1,4 (95 % KI [1,2; 1,6]), für 5 – 10 mg/ d ein RR von 1,9 (95 % KI [1,7; 2,2]) und für 10 – 20 mg/ d ein RR von 3,0 (95 % KI [1,9; 4,7]) [54]. Dieser dosisabhängige Anstieg des Infektionsrisikos konnte durch zahlreiche Beobachtungsstudien bestätigt [55,12] werden. Das gilt nicht nur für schwerwiegende, sondern auch für unkomplizierte Infektionen (NSIEs) [56]. Patienten mit schweren Krankheitsverläufen bekamen signifikant höhere Steroiddosen verabreicht. Dadurch häuften sich unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Infektionen. Sowohl die hohen Dosen als auch die schwere Krankheitsaktivität bedingten wohl gleichermaßen das erhöhte Infektionsrisiko („confounding by indication“) [57]. Auch die eingesetzten Kumulativdosen sind zu berücksichtigen. Selbst sechs Monate nach Absetzen einer GC-Therapie war noch ein relevant erhöhtes Infektionsrisiko zu verzeichnen [58]. Daher ist es wichtig, langfristig auf den Einsatz von hohen Steroiddosen zu verzichten. Eine aktuelle retrospektive Beobachtungsstudie aus Japan beziffert bereits eine Dosis von mehr als 1 mg/ d Prednisolon bei Patienten über 65 Jahren und unter Biologika-Therapie als riskant [59]. Über die Frage, ab welcher Dosis das Risiko bereits erhöht ist, herrscht in der Literatur eine anhaltende Diskussion. In der Initialphase der medikamentösen Therapie und bei niedriger Tages- und Kumulativdosis dürften die Vorteile der GC-Gabe die Nachteile überwiegen.

### **Infektionen unter b-/tsDMARDs**

Britische Registerdaten gingen 2006 noch davon aus, dass es kein erhöhtes Infektionsrisiko für TNF-Hemmer im Vergleich zu csDMARDs gäbe [11]. Dem wurde jedoch durch andere Untersuchungen widersprochen. Sowohl RA- als auch SpA-Patienten zeigten unter bDMARDs ein zweifach erhöhtes Infektionsrisiko verglichen mit der konventionellen Standardtherapie [60,61,12]. Ein erhöhtes Risiko wurde kürzlich durch eine systematische Literaturrecherche bestätigt [62]. TNF-Hemmer verursachten ein 1,2- bis 1,4-fach erhöhtes Infektionsrisiko, ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Untersuchungen zu Abatacept,

Rituximab und Tocilizumab [63–66]. Bei Patienten mit Psoriasisarthritis zeigte sich jedoch kein erhöhtes Infektionsrisiko unter TNF-Hemmern [67]. Diese Patienten waren nicht nur jünger, sondern hatten insgesamt weniger Komorbiditäten und wurden selten mit Glukokortikoiden behandelt.

Vermieden werden sollte die Kombination mehrerer bDMARDs gleichzeitig, da sich auch hier eine weitere Zunahme des Infektionsrisikos zeigte [68,69].

Strangfeld et al. bezifferten in einer Stellungnahme zur Sicherheit unter Biologika eine Risikoerhöhung um etwa 80 % für schwerwiegende Infektionen. Des Weiteren wurde der zeitliche Verlauf konkretisiert: Das Infektionsrisiko wäre vor allem in den ersten drei bis sechs Monaten nach Applikationsbeginn hoch und würde danach immer mehr abnehmen. Schließlich wäre ab dem zweiten Jahr gar kein erhöhtes Risiko mehr feststellbar. Zwei Gründe wurden für diese Beobachtungen genannt: Zum einen, dass Patienten mit schweren Infekten häufiger ausscheiden (Wechsel der Therapie, Tod), sodass Patienten mit geringerem Risiko häufiger in der Behandlung verbleiben. Außerdem nehmen durch die Biologika-Behandlung im Verlauf sowohl die Krankheitsaktivität, als auch die Steroid-Dosen ab – beides prädisponierende Faktoren für eine Infektion [70].

Patienten, die zum Zeitpunkt einer schwerwiegenden Infektion mit bDMARDs therapiert waren, zeigten im Vergleich zur konventionellen Standardtherapie ein reduziertes Risiko für Sepsis und Mortalität. Bei 20 % der Patienten eskalierte eine SIE zur Sepsis oder ging dem Tod des Patienten voraus. Die wirksame Immunsuppression durch bDMARDs könnte eine unregulierte Wirtsreaktion auf SIEs und die Entwicklung einer Sepsis verhindern. Patienten mit Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung und in höherem Alter wiesen ein erhöhtes Risiko für beide unerwünschten Folgen auf [71]. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Gesamtmortalität nach SIEs konnte mit Daten des britischen Biologika-Registers (BSRBR) bestätigt werden [72].

Accort et al. beobachteten zudem bei Patienten nach einer SIE kein erhöhtes Risiko für Folgeinfektionen unter Therapie mit TNF-Hemmern. In deren Beobachtungsstudie an über 20.000 Patienten mit rheumatologischer Erkrankung (84 % RA) zwischen 2006 und 2011 zeigte der zusätzliche Einsatz von TNF-Hemmern zur bestehenden csDMARDs-Therapie eine Risikoreduktion, insbesondere bei Etanercept und Infliximab [73].

Ein weiterer Aspekt der Therapie mit bDMARDs ist das erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen (von lat. *opportunitas* = Gelegenheit) wie Tuberkulose (Tbc) [74] und herpesvirenbedingte Infektionen [75], insbesondere bei lang andauernder Erkrankung.

Bei opportunistischen Infektionen handelt es sich um Infektionen mit fakultativ pathogenen Erregern, die bei immunkompetenten Patienten in der Regel nicht auftreten. Bei immungeschwächten Patienten unter antirheumatischer Dauertherapie können diese Erreger jedoch eine Reaktivierung bzw. Infektion bewirken. Deshalb ist im Vorfeld einer immunsuppressiven Therapie ein entsprechendes Screening auf Tbc und Hepatitis B bzw. C zwingend erforderlich (Primärprävention). Das Tuberkuloserisiko war bis zu 4-fach höher als in der Normalbevölkerung [76]. Patienten unter Etanercept hatten das niedrigste Risiko verglichen mit den anderen TNF-Hemmern [77]. Für *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien oder Pilzinfektionen konnte kein erhöhtes Risiko gezeigt werden [78].

Zu den neuesten Wirkstoffen in der Therapie der RA zählen die JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib. Bezüglich des Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils scheinen diese tsDMARDs denen der TNF-Inhibitoren ähnlich zu sein. Jedoch wurden vermehrte Virusinfektionen (u.a. Herpes zoster durch Reaktivierungen des Varizella-Zoster-Virus) unter Therapie mit JAK-Inhibitoren beschrieben [79]. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die Hemmung der Interferone, die wichtige Faktoren in der antiviralen Immunabwehr darstellen.

Eine Sonderstellung nehmen die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab ein. Die ausgeprägte Blockade der systemischen Entzündungsreaktion führt dazu, dass Akute-Phase-Proteine wie CRP weder zur Beurteilung der Krankheitsaktivität noch in der Diagnostik von bakteriellen Infektionen herangezogen werden können. Tocilizumab verschleiert die Symptome einer Infektion, welche relativ mild erscheinen. Daher müssen klinische Befunde bei Patienten unter IL-6-Blockade richtig eingeordnet werden, um „verborgene“ Infektionen nicht zu übersehen [80].

Seit 2011 gibt es einen online verfügbaren Risiko-Score, dessen Zuverlässigkeit in einer Studie bereits bestätigt [81] wurde und der den behandelten Ärzten dabei helfen soll, das individuelle Infektionsrisiko der Patienten abzuschätzen. Der Score berechnet die Wahrscheinlichkeit eines Patienten mit RA, innerhalb des nächsten Jahres eine schwerwiegende Infektion zu erleiden. Daten wurden durch Langzeitbeobachtung mehr als 5000 RA-Patienten im deutschen Biologika-Register **RABBIT** (**R**heumatoide **A**rthritis: **B**eobachtung der **B**ioligika-**T**herapie) generiert, die entweder mit einem TNF-Blocker oder mit cs-DMARDs behandelt wurden. Auch Patienten mit neueren Präparaten (u.a. JAK-Inhibitoren) wurden hinzugefügt.

Chronische Lungen- und Nierenerkrankungen, schlechter Funktionsstatus und anamnestisch zurückliegende schwere Infektionen werden als diejenigen Faktoren angesehen, die

mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen und daher gegeneinander abgewogen werden müssen. Patienten in einem höheren Lebensalter sind zudem stärker infektionsgefährdet als jüngere Patienten [82,83]. Des Weiteren wird die aktuelle medikamentöse Therapie berücksichtigt, insbesondere die aktuelle GC-Dosis [7]. Auch in den USA wurde ein ähnlicher Score validiert [84].

#### 1.4 Underreporting unkomplizierter Infektionen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind aufgrund ihrer hohen Validität der Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis neuer Medikamente. Die Vergleichbarkeit mit der täglichen klinischen Routine ist jedoch durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien sowie passagerem Follow-Up limitiert. Seltene und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE, vom engl. *serious adverse events*) werden üblicherweise unzureichend erkannt. Darunter zählen beispielsweise schwerwiegende (Pneumonie, Sepsis) und opportunistische Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse oder Malignome. Dafür werden nach Marktzulassung neuer Medikamente neben allgemeinen Maßnahmen der Pharmakovigilanz (z.B. Meldesysteme) prospektive klinische Beobachtungsstudien durchgeführt (z.B. Europäische Registerstudien [85]). Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen bei RA im Zusammenhang mit der antirheumatoiden Dauermedikation sowie potenziellen Risikofaktoren konnte damit gut erforscht werden. „Schwerwiegend“ wird hierbei mehrheitlich mit Hospitalisierung, intravenöser Antibiose und/ oder Mortalität gleichgesetzt. Davon abzugrenzen sind alltägliche unkomplizierte („banale“) Infektionen (NSIEs), die nicht selten von den Patienten selbst behandelt werden, nicht zwangsläufig zur Arztkonsultation führen und damit auch nur unzureichend erfasst werden. Die Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur ist dazu eher spärlich.

Niedergelassene Rheumatologen sehen ihre Patienten in regelmäßigen Abständen von mehreren Monaten und sind auf belastbare Informationen seitens der Patienten angewiesen. Patienten, denen es bei einer bestimmten Behandlung gut geht, werden seltener einen Termin beim Rheumatologen vereinbaren, was zu weniger häufig dokumentierten Daten führt. Dass Patienten zudem unkomplizierte Infektionen oftmals nicht kommunizieren, kann vielfältige Gründe haben: kontinuierlicher Zeitdruck seitens der behandelten Ärzte, nicht gesehene Notwendigkeit/ Nichterkennen der unerwünschten Nebenwirkung seitens der Patienten, unsichere Kausalität, unsichere Meldewege oder Verzerrung durch Erinnerungslücken führen möglicherweise zu einem Underreporting an unkomplizierten Infektionen. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie, die aufgrund mangelnder Erfassung nicht berücksichtigt werden, können die Therapietreue negativ beeinflussen.

Negative Gesundheitseffekte und höhere Kosten wären die Folge. Für die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag ist es bedeutsam, Veränderungen des Gesamtrisikos in einer Studienpopulation von Veränderungen des individuellen Patientenrisikos zu unterscheiden. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, ein mögliches Underreporting banaler Infektionen durch eine gezielte Patientenbefragung aufzudecken.

## 2. Zielsetzung

Diese Fragen sollen im Laufe der Arbeit beantwortet werden:

- Wie viele akute unkomplizierte („alltägliche“) Infektionen ereignen sich bei einem ambulant betreuten rheumatologischen Patienten im Mittel innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr?
- Welche sind das im Einzelnen?
- Werden diese Infektionen dem behandelnden Rheumatologen berichtet, und welche Konsequenzen entstehen daraus?
- Wie schätzen Rheumatiker diese Infektionen ein und wie gehen sie damit um?
- Worin unterscheiden sich Rheumatiker mit von denen ohne Infektionen?
- Klagen Rheumapatienten unter therapeutischem Einsatz von Biologika durchschnittlich häufiger über das Auftreten von „alltäglichen“ Infektionen?
- Was sind die aus Patientensicht bedeutsamsten Nebenwirkungen der medikamentösen Dauertherapie?

### 3. Material und Methodik

#### 3.1 Planung

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie (Querschnittstudie). Mithilfe eines 11-seitigen Fragebogens wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren (2013 – 2014) insgesamt 590 ambulante Patienten mit mindestens einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises erfasst. Ort der Befragung waren die Fachambulanz Innere Medizin am Universitätsklinikum Halle, die Deutsche-Rheuma-Liga Landesverband Sachsen-Anhalt e.V., niedergelassene rheumatologische Praxen in Halle (Saale) und Leipzig sowie eine Selbsthilfegruppe aus dem Erzgebirge (**Tab. 1**). Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Halle begutachtet und befürwortet (Aktenzeichen 2016-99).

*Tabelle 1: Darstellung der Kooperationspartner mit jeweiliger Anzahl an teilnehmenden Patienten*

<b>Kooperationspartner</b>	<b>Fallzahl</b>
Dt. Rheuma-Liga Landesverband Sachsen-Anhalt e.V.; Weststraße 3, 06126 Halle (Saale)	19
Fachambulanz Innere Medizin Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II; Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)	187
Gemeinschaftspraxis Dr. med. Th. Linde/ Dr. med. S. Wagner; Ludwig-Wucherer-Straße 10, 06108 Halle (Saale)	91
Gemeinschaftspraxis für Internistische Rheumatologie Dres. med. K. Boche, F. Hamann, A. Teich; Käthe-Kollwitz-Straße 9, 04109 Leipzig	26
Praxis Dr. med. A. Liebhaber; Pestalozzistraße 2a, 06128 Halle (Saale)	70
Praxis Dr. med. R. Schobeß; Geiststraße 15, 06108 Halle (Saale)	8
Rheumapraxis Händelhauskarree Dr. med. Th. Feist; Kl. Marktstraße 3, 06108 Halle (Saale)	28
Selbsthilfegruppe Rheuma Aue/ Erzgebirge	20
Sprechstunde Rheumaorthopädie Hr. Dr. med. S. Freche, Universitätsklinikum Halle (Saale) Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie; Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle (Saale)	10
Privatpersonen	3

Alle Patienten mit mindestens einer der unter Frage 1 des Fragebogens aufgeführten rheumatologischen Erkrankungen und einer Krankheitsdauer von mindestens zwei Jahren wurden berücksichtigt. Voraussetzung war die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und zur Weiterverarbeitung der anonymisierten Daten.

Im Vorfeld wurde ein Testdurchlauf (Pilotphase) mit 14 Probanden realisiert. Diese Befragung wurde gemeinsam mit den Patienten durchgeführt. Dadurch konnten formale als auch inhaltliche Unklarheiten des Fragebogens ausgeschaltet werden.

### 3.2 Fragebogen

Der Fragebogen umfasste 11 Seiten (siehe Anhang). Ungefähr 15 Minuten wurden pro Person für die Beantwortung der 39 Fragen (17 Haupt- und 22 Nebenfragen) benötigt.

Am Anfang des Bogens wurde die teilnehmende Person über Ziel und Inhalt der Befragung, Hintergrund und Datenverarbeitung informiert. In den darauffolgenden Fragen wurden die rheumatologische Grunderkrankung mit Diagnosezeitpunkt, aktueller und früherer Medikation sowie Komorbiditäten und Impfstatus beleuchtet. Die Untersuchung der aktuellen Krankheitsaktivität erfolgte mithilfe einer numerischen Ratingskala, ausgehend von den Ziffern 0 („Es geht mir sehr gut“) bis 10 („Es geht mir sehr schlecht“).

Das Kernstück der Befragung bildeten die Fragenkomplexe 8 und 9 zu den Infektionsepisoden der zurückliegenden drei bzw. zwölf Monate. Konkret beinhaltete dies Angaben zu Art, Häufigkeit und Schweregrad der zehn zur Auswahl stehenden potentiellen Infektionen. Im Vordergrund standen dabei unkomplizierte Infektionen, die primär keine stationäre Aufnahme bedingen, sondern ambulant therapiert werden können:

- Atemwegsinfektionen
- Harnwegsinfektionen
- Gastroenteritiden
- Tonsillitiden
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Augeninfektionen

Gelenkinfektion, Influenza, ambulant erworbene Pneumonie (*CAP community acquired pneumonia*) und Hepatitis als potenziell schwerere Infektionen wurden ebenfalls abgefragt. Bezüglich des Schweregrades sollte jeweils eine der fünf Kategorien 1 (sehr leicht) bis 5 (sehr schwer) gewählt werden.

Daraufhin folgten Angaben zu Art und Umfang der ärztlichen Diagnostik und der Therapie in Bezug auf das infektiöse Ereignis sowie mögliche Gründe für den Verzicht auf eine Arztkonsultation. Anschließend wurden die Patienten aufgefordert, Angaben darüber zu liefern, welche Nebenwirkungen der Rheumamedikamente sie für besonders besorgniserregend hielten.

Das Ende des Bogens bildeten Angaben zur Person inklusive Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie Aussagen zum Nikotin- und Alkoholkonsum.

### **3.3 Statistik**

Bei der Auswertung der Fragebögen wurde sowohl mit dem Softwareprogramm IBM® SPSS® Statistics 21 als auch mit Microsoft® Office 2016 gearbeitet. Es kamen unter anderem Häufigkeitsverteilungen, Mittelwert- und Medianbestimmungen, T-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, Kruskal-Wallice-Tests sowie Chi-Quadrat-Tests zum Einsatz. Die Angabe des p-Wertes bezog sich in der gesamten Arbeit auf ein Signifikanzniveau von  $< 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

Von den insgesamt 590 Fragebögen waren 462 Exemplare rückläufig (78 %). Davon konnten Daten aus 432 Patienten (73 %) ausgewertet werden. 30 Exemplare fanden keine Berücksichtigung. Die Gründe dafür waren keine oder fehlende Angaben zu Medikation (12 Patienten), Infektionen (5) und Diagnosen (6) bzw. überhaupt keine verwertbaren Angaben (7). Im Erläuterungsteil am Anfang des Bogens wurde auf die freiwillige Teilnahme hingewiesen – die Beantwortung von allen oder einzelnen Fragen durfte jederzeit verweigert werden. Am Universitätsklinikum Halle konnten in 20 Fällen nachträglich die fehlenden Daten mithilfe der vorhandenen Krankenakten ergänzt werden, ohne dabei die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen zu verletzen.

### 4.1 Charakteristika der Gesamtstichprobe

Unter den 432 teilnehmenden Patienten befanden sich 293 Frauen (68 %). Das Durchschnittsalter betrug 55 ( $\pm 14$ ) Jahre, der Mittelwert der Krankheitsdauer 14 ( $\pm 11$ ) Jahre.

**Tabelle 2** stellt die Verteilung der einzelnen Erkrankungsgruppen systematisch dar.

*Tabelle 2: Verteilung der Erkrankungsgruppen*

	N	%
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	<b>209</b>	<b>48,4</b>
<b>Spondyloarthritiden</b>	<b>129</b>	<b>29,9</b>
Psoriasis-Arthritis	67	15,5
Spondylitis ankylosans	52	12,0
Reaktive Arthritis	5	1,2
SAPHO-Syndrom	5	1,2
<b>Kollagenosen</b>	<b>50</b>	<b>11,6</b>
SLE	24	5,6
Mischkollagenose	12	2,8
Sjögren-Syndrom	6	1,4
Systemische Sklerose	3	0,7
Poly-/ Dermatomyositis	3	0,7
Antisynthetase-Syndrom	1	0,2
rezidivierende Polychondritis	1	0,2
<b>Vaskulitiden</b>	<b>28</b>	<b>6,5</b>
Vaskulitis, NNB	17	3,9
Polymyalgia rheumatica	11	2,5
<b>Sonstige</b>	<b>16</b>	<b>3,7</b>

Unter der Rubrik Sonstige wurden Patienten mit seltenen entzündlichen Diagnosen wie chronisch rekurrender multifokaler Osteomyelitis und palindromem Rheumatismus zusammengefasst.

#### 4.1.1 Subjektive Beurteilung der Krankheitsaktivität

Der Modalwert betrug 3 und der Median 4 auf der numerischen Ratingskala (NRS). Es zeigte sich eine annähernd symmetrische Verteilung (**Abb. 3**). Alle momentanen Einschränkungen der Alltagsfunktionalität wie Morgensteifigkeit, Grad der Gelenkschwellung sowie Grad der Behinderung wurden zusammenfassend berücksichtigt.

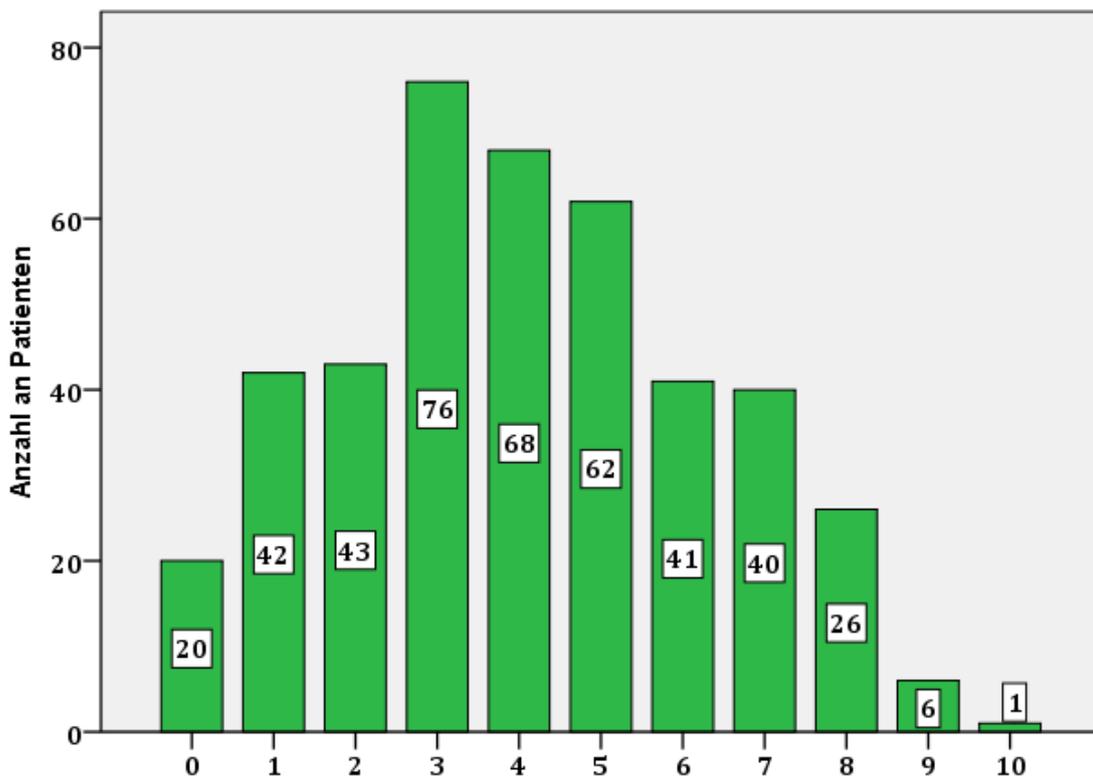


Abbildung 3: Darstellung der Krankheitsaktivität anhand einer NRS

#### 4.1.2 Komorbiditäten und Lebensgewohnheiten

Die häufigste Begleiterkrankung unter den Befragten war neben Übergewicht (durchschnittlicher BMI 27,6 kg/ m<sup>2</sup>) die arterielle Hypertonie (**Tab. 3**). 297 (69 %) Personen konsumierten weniger als einmal pro Woche Alkohol. 120 (28 %) waren Raucher mit durchschnittlich 18,3 ± 13,2 Packungsjahren (Modus = 20).

**Tabelle 3:** Darstellung der wichtigsten Charakteristika der Gesamtstichprobe, nach Erkrankungsgruppen sortiert

	RA	SpA	Kollagenosen	Vaskulitiden	Sonstige	Gesamt
Anzahl an Patienten (N)	209	129	50	28	16	432
(%)	48,4	29,9	11,6	6,5	3,7	
Weibliches Geschlecht (%)	67,0	61,2	84,0	64,3	87,5	67,8
Alter, in Jahren (MW ± SD)	58 ± 13	52 ± 13	49 ± 16	63 ± 12	53 ± 11	55 ± 14
Krankheitsdauer, in Jahren (MW ± SD)	17 ± 12	12 ± 8	11 ± 9	7 ± 6	13 ± 8	14 ± 11
Krankheitsaktivität, NRS (M)	4	3	3	2*	4*	3
<b>Medikamentöse Therapie (%)</b>						
<i>csDMARDs</i>	66,0	48,8	58,0	39,3	31,3	56,9
<i>Biologica</i>	42,6	58,9	8,0	0,0	6,3	39,4
<i>Glukocortikoide</i>	65,1	18,6	62,0	85,7	18,8	50,5
≤ 5 mg/d Prednisolonäquivalent	76,5	83,3	64,5	70,8	100,0	75,2
> 5 mg/d Prednisolonäquivalent	5,9	4,2	29,0	4,2	0,0	8,7
k. A.	17,6	12,5	6,5	25,0	0,0	16,1
<i>Immunsuppressiva</i>	1,4	0,8	14,0	28,6	0,0	4,4
<i>NSAR</i>	38,3	47,3	22,0	17,9	31,3	37,5
<b>Begleiterkrankungen (%)</b>						
<i>Übergewicht (BMI &gt;25 kg/m<sup>2</sup>)</i>	60,2	60,4	52,0	50,1	62,4	58,7
<i>Hypertonie</i>	46,9	38,0	44,0	64,3	43,8	44,9
<i>Osteoporose</i>	21,1	15,5	22,0	17,9	12,5	19,0
<i>Diabetes mellitus</i>	14,4	14,0	10,0	17,9	12,5	13,9
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	2,9	16,3	14,0	10,7	31,3	9,7
<i>Herzinsuffizienz</i>	9,1	10,1	14,0	3,6	6,3	9,5
<i>Nierenfunktionsstörung</i>	4,8	6,2	20,0	10,7	6,3	7,4
<i>COPD</i>	5,3	3,1	14,0	14,3	18,8	6,7
<i>Hyperlipidämie</i>	8,1	2,3	8,0	7,1	12,5	6,5
<i>KHK</i>	4,3	6,2	10,0	7,1	6,3	5,8
<i>Gicht</i>	5,3	7,8	2,0	3,6	6,3	5,6
<i>Erkrankungen der Leber</i>	2,9	5,4	8,0	7,1	12,5	4,9
<i>Asthma</i>	4,8	2,3	0,0	10,7	12,5	4,2
<i>Tumorleiden</i>	3,3	1,6	2,0	3,6	12,5	3,0
<i>Schlaganfall</i>	1,0	3,1	4,0	7,1	0,0	2,3
<i>Erbleiden</i>	1,9	3,1	0,0	0,0	0,0	1,9
<i>Epilepsie</i>	0,5	0,8	0,0	0,0	0,0	0,5
<i>Sonstiges</i>	14,8	9,3	24,0	3,6	18,8	13,7
BMI, in kg/m <sup>2</sup> (MW ± SD)	27,7 ± 5,0	27,5 ± 5,5	27,3 ± 6,6	29,1 ± 6,1	27,3 ± 7,2	27,6 ± 5,5
Nichtraucherstatus (%)	74,2	68,2	82,0	64,3	66,7	72,2
<b>Wöchentlicher Alkoholkonsum (%)</b>						
<i>Selten (&lt; 1 d)</i>	64,6	72,1	78,0	64,3	75,0	68,8
<i>Gelegentlich (1-3 d)</i>	16,7	18,6	10,0	7,1	12,5	15,7
<i>Oftmals (≥ 4 d)</i>	5,3	6,2	0,0	0,0	6,3	4,6
<i>Häufig (≥ 7 d)</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>k. A.</i>	13,4	3,1	12,0	28,6	6,3	10,9
Jährlicher Gripeschutz (%)	57,9	53,5	50,0	53,6	68,8	55,8
Persönlicher Impfstatus bekannt (%)	91,4	93,8	96,0	92,9	100,0	93,1

MW Mittelwert; SD Standardabweichung; M Modalwert. \* Mehrere Modi, Angabe des größten Wertes; k. A. keine Angabe

#### 4.1.3 Impfstatus

Die jährliche Gripeschutzimpfung wurde regelmäßig von 56 % der Patienten wahrgenommen. In den zurückliegenden 24 Monaten wurden unter anderem 221 Influenza- (55 %), 145 Tetanus- (44 %), 47 Pneumokokken- (12 %), 44 Pertussis- und 43 Diphtherie- (je

11 %), 16 Polio-(4 %) sowie 31 Hepatitis-B-Impfungen (8 %) durchgeführt. Lediglich 7 % der Patienten kannten ihren aktuellen Impfstatus nicht.

#### 4.1.4 Medikamente

57 % wurden mit csDMARDs behandelt; 39 % erhielten zudem Biologika sowie 51 % adjuvant Glukokortikoide. Die am häufigsten verordneten Medikamente waren Prednisolon und Methotrexat. 75 % der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten nahmen 5 mg/ d Prednisolonäquivalent oder weniger ein. Die kumulative Einnahmedauer wurde von 63 % der Befragten auf durchschnittlich 8 Jahre geschätzt. **Tabelle 4** zeigt die Auflistung der einzelnen Präparate – jeweils nach Erkrankungsgruppe unterteilt, **Tabelle 5** die Häufigkeit der einzelnen Kombinationen (entspricht jeweils einem Patienten).

*Tabelle 4: Anzahl der verordneten Medikamente unterteilt nach csDMARDs, Glukokortikoiden, Biologika, NSAR und Immunsuppressiva; Angaben in n (%)*

	Gesamt	RA	SpA	Kollagenosen	Vaskulitiden	Sonstige
<b>csDMARDs*</b>	<b>246 (56,9)</b>	<b>138 (66,0)</b>	<b>63 (48,8)</b>	<b>29 (58,0)</b>	<b>11 (39,3)</b>	<b>5 (31,3)</b>
Methotrexat	183 (42,4)	114 (54,5)	50 (38,8)	11 (22,0)	5 (17,9)	3 (18,8)
Leflunomid	30 (6,9)	17 (8,1)	6 (4,7)	0 (0,0)	5 (17,9)	2 (12,5)
Sulfasalazin	21 (4,9)	10 (4,8)	9 (7,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
Hydroxychlorochin	21 (4,9)	1 (0,5)	1 (0,8)	18 (36,0)	1 (3,6)	0 (0,0)
<b>Glukokortikoide</b>	<b>218 (50,5)</b>	<b>136 (65,1)</b>	<b>24 (18,6)</b>	<b>31 (62,0)</b>	<b>24 (85,7)</b>	<b>3 (18,8)</b>
<b>Biologika*</b>	<b>170 (39,4)</b>	<b>89 (42,6)</b>	<b>76 (58,9)</b>	<b>4 (8,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (6,3)</b>
TNF-Inhibitoren	140 (32,4)	65 (31,1)	73 (56,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
Rituximab	13 (3,0)	11 (5,3)	0 (0,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tocilizumab	11 (2,5)	9 (4,3)	1 (0,8)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige <sup>1</sup>	7 (1,6)	5 (2,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>NSAR*</b>	<b>162 (37,5)</b>	<b>80 (38,3)</b>	<b>61 (47,3)</b>	<b>11 (22,0)</b>	<b>5 (17,9)</b>	<b>5 (31,3)</b>
Ibuprofen	78 (18,0)	37 (17,7)	25 (19,4)	10 (20,0)	3 (10,7)	3 (18,8)
Diclofenac	49 (11,3)	25 (12,0)	21 (16,3)	1 (2,0)	1 (3,6)	1 (6,3)
Coxibe	44 (10,2)	20 (9,6)	20 (15,5)	1 (2,0)	1 (3,6)	2 (12,5)
Indometacin	3 (0,7)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>19 (4,4)</b>	<b>3 (1,4)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>7 (14,0)</b>	<b>8 (28,6)</b>	<b>0 (0,0)</b>

\* Mehrfachangaben möglich, daher Summe der Einzelpräparate von Gesamtsumme ggf. abweichend.

<sup>1</sup> Anakinra, Abatacept, Ustekinumab

<sup>2</sup> Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Efalizumab (außer Handel) und MMF

Jeweils drei Patienten unter csDMARDs bekamen eine Kombinationstherapie aus MTX und Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin.

82 % der mit Biologika behandelten Patienten (n = 140) bekamen zum Zeitpunkt der Befragung einen TNF-Hemmer, die übrigen ein Zweitgenerations-Biologikum (Rituximab, Tocilizumab, Anakinra, Abatacept oder Ustekinumab). Am häufigsten wurden Adalimumab und Etanercept verschrieben. Bei 59 der 170 Biologika-Patienten war bereits der Wechsel auf ein zweites alternatives bDMARD erfolgt. Ein Patient wurde gleichzeitig mit zwei Biologika therapiert: Rituximab und Anakinra.

Da einige Patienten angaben, mehrere NSAR gleichzeitig einzunehmen, lag hier die Summe der Einzelpräparate höher als die Gesamtzahl. Von den GC wurde Prednisolon (51 % aller Patienten) am häufigsten eingenommen, gefolgt von Methylprednisolon (4 %).

*Tabelle 5: Überblick über Mono- und Kombinationstherapien antirheumatischer Medikamente (entspricht jeweils einem Patienten)*

<b>Medikament. Therapie</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>	<b>RA</b>	<b>SpA</b>	<b>Kollagenosen</b>	<b>Vaskulitiden</b>	<b>Sonstige</b>
<b>csDMARD + GC</b>	<b>95 (22,0)</b>	<b>59</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>1</b>
<b>csDMARD</b>	<b>71 (16,4)</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>bDMARD</b>	<b>61 (14,1)</b>	<b>16</b>	<b>44</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>GC</b>	<b>53 (12,3)</b>	<b>22</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>2</b>
<b>cs- + bDMARD + GC</b>	<b>41 (9,5)</b>	<b>34</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>csDMARD + bDMARD</b>	<b>39 (9,0)</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>NSAR</b>	<b>30 (6,9)</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>bDMARD + GC</b>	<b>29 (6,7)</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Ohne Therapie</b>	<b>13 (3,0)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>GESAMT</b>	<b>432</b>	<b>209</b>	<b>129</b>	<b>50</b>	<b>28</b>	<b>16</b>

bDMARD ... Biologika, GC ...Glukokortikoide

Unter der Rubrik „ohne Therapie“ befanden sich 13 Patienten mit leichten und/ oder lokal begrenzten Formen ihrer Grunderkrankung, sodass keine medikamentöse Dauertherapie notwendig war. Es wurde lediglich topisch und bedarfsweise supportiv therapiert, sodass keine plausible Zuordnung zu einer der anderen Rubriken möglich war.

## 4.2 Infektionsepisoden

### 4.2.1 Zeitraum der vergangenen drei Monate

Unter den Befragten gaben 176 Personen (41 %) an, innerhalb der zurückliegenden drei Monate unter mindestens einer Infektion gelitten zu haben. Im Gegensatz dazu waren 242 Personen infektfrei und 14 waren sich nicht sicher.

In diesem Zeitraum wurden insgesamt 398 Infektionen registriert. Dies entsprach durchschnittlich 0,92 Infektionen pro Patient, der Median betrug für die Unterformen jeweils eine Infektion pro Person. Atemwegsinfektionen, Gelenkinfektionen sowie Magen-Darm-Infektionen waren am häufigsten (**Tab. 6**). Keiner der Patienten hatte eine Hepatitis. 68 % gaben mindestens eine Infektion an, 28 % mehr als zwei und 3 % mehr als fünf Infektionen. 133 Patienten (76 %) ließen sich wegen dieser Infektionen ärztlich behandeln.

Den Schweregrad betreffend wurde am häufigsten eine 3 (mittlerer Schweregrad) angegeben. Dieser lag mit einem Mittelwert von 3,4 bei den Gelenkinfektionen und 4,0 bei den sonstigen Infektionen am höchsten.

Tabelle 6: Darstellung der Infektionen innerhalb von drei Monaten

Infektionsfokus	Anzahl			Schweregrad (SG)	
	Infektionen	Patienten (%)	MW (Min, Max)	MW	Modal
Atemwegsinfektion (AWI)	160	123 (28,5)	0,37 (0, 5)	2,8	3
Unspez. Gastroenteritis (GE)	41	30 (6,9)	0,08 (0, 3)	2,7	3
Unkomplizierte HWI	36	29 (6,7)	0,09 (0,4)	3,0	3
Haut-/ Weichteilinfektion (HWTI)	37	32 (7,4)	0,09 (0, 3)	2,8	3
Augeninfektion (AI)	20	15 (3,5)	0,05 (0, 3)	2,7	1;2
Angina tonsillaris (AT)	23	22 (5,1)	0,05 (0, 2)	3,2	2;4
Sonstiges (So)	4	4 (0,9)	0,01 (0, 1)	4,0	4
CAP	8	8 (1,9)	0,02 (0, 1)	3,1	3
Gelenkinfektion (GI)	42	26 (6,0)	0,1 (0, 10)	3,4	3
Influenza (INF)	27	25 (5,8)	0,06 (0, 2)	3,1	3
<b>GESAMT</b>	<b>398</b>	<b>176 (40,7)</b>	<b>0,92</b>	<b>3,1</b>	<b>3</b>

\*MW Mittelwert, Infektionen pro Patient

#### 4.2.2 Zeitraum der vergangenen 12 Monate

Insgesamt litten 283 Personen (66 %) innerhalb der zurückliegenden zwölf Monate an 838 Infektionen. Dies entsprach einer Gesamt-Infektionsrate (GIR) von 194 Infektionen pro 100 PY (**Tab. 7**). Der Median betrug auch hier eine Infektion pro Person. 109 Patienten (25 %) blieben infektfrei und 40 (9 %) konnten sich nicht mehr erinnern.

Mehr als die Hälfte der Betroffenen (59 %) gaben eine oder zwei Infektion(en) im genannten Zeitraum an, 28 % berichteten von drei bis maximal fünf Infektionen und 14 % gaben mehr als fünf Infektionen an.

Die häufigsten Infektionsfokuse waren Atemwege und Harnwege.

Tabelle 7: Darstellung der Infektionen innerhalb von 12 Monaten

Infektionsfokus	Anzahl				Schweregrad (SG)	
	Infektionen	Patienten (%)	Min/ Max	IR/ 100 PY	MW	Modal
Atemwegsinfektion (AWI)	338	196 (45,4)	0/ 10	78	2,8	3
Unkomplizierte HWI	90	59 (13,7)	0/ 15	21	2,9	3
Unspez. Gastroenteritis (GE)	80	53 (12,3)	0/ 8	19	2,7	2
Haut-/ Weichteilinfektion (HWTI)	74	42 (9,7)	0/ 7	17	3,0	4
Augeninfektion (AI)	40	29 (6,7)	0/ 7	9	3,0	3
Angina tonsillaris (AT)	39	31 (7,2)	0/ 3	9	3,2	4
Sonstiges (So)	10	10 (2,3)	0/ 1	2	3,8	4
CAP	17	17 (3,9)	0/ 1	4	3,1	3; 4
Gelenkinfektion (GI)	82	40 (9,3)	0/ 10	19	3,5	4
Influenza (INF)	68	55 (12,7)	0/ 4	16	3,1	3
<b>GESAMT</b>	<b>838</b>	<b>283 (65,5)</b>		<b>194</b>	<b>3,1</b>	<b>3; 4</b>

\*IR/100 PY... Berechnete Infektionen pro 100 Patientenjahre

Unter den 10 sonstigen Infektionen befanden sich unter anderem zwei Ohreninfektionen, zwei Laryngitiden, Zahn- und Kieferinfektionen, Pleuritis, Pyelonephritis, postoperative Wundinfektion und neutropenisches Fieber.

Hinsichtlich der verschiedenen Erkrankungsgruppen zeigten sich einige Unterschiede: Die geringste Zahl an Infizierten fanden sich bei Patienten mit Vaskulitis (54 %), hier lag die GIR bei 136/ 100 PY. Patienten mit Kollagenosen hatten tendenziell häufiger mehr als drei Infektionen pro Person (GIR = 216/ 100 PY). Diese Zahlen sind jedoch aufgrund der kleineren Stichproben eingeschränkt interpretierbar. In allen Gruppen waren 1 – 2 Infektionen pro Person am häufigsten (**Tab. 8 und Abb. 4**).

Tabelle 8: Infektionshäufigkeiten, unterteilt nach den der vier Erkrankungsgruppen

Fokus	RA			SpA			Kollagenosen			Vaskulitiden			p-Wert*
	Patienten (%)	Infektionen (%)	IR	Patienten (%)	Infektionen (%)	IR	Patienten (%)	Infektionen (%)	IR	Patienten (%)	Infektionen (%)	IR	
AWI	<b>87</b> (41,6)	<b>144</b> (39,1)	<b>0,69</b>	<b>62</b> (48,1)	<b>113</b> (44,5)	<b>0,88</b>	<b>25</b> (50,0)	<b>36</b> (33,3)	<b>0,72</b>	<b>10</b> (35,7)	<b>15</b> (39,5)	<b>0,54</b>	0,29
HWI	<b>23</b> (11,0)	<b>41</b> (11,1)	<b>0,20</b>	<b>14</b> (10,9)	<b>17</b> (6,7)	<b>0,13</b>	<b>14</b> (28,0)	<b>17</b> (15,7)	<b>0,34</b>	<b>3</b> (10,7)	<b>6</b> (15,8)	<b>0,21</b>	0,12
GE	<b>24</b> (11,5)	<b>35</b> (9,5)	<b>0,17</b>	<b>13</b> (10,1)	<b>25</b> (9,8)	<b>0,19</b>	<b>11</b> (22,0)	<b>14</b> (13,0)	<b>0,78</b>	<b>3</b> (10,7)	<b>4</b> (10,5)	<b>0,14</b>	0,17
INF	<b>26</b> (12,4)	<b>31</b> (8,4)	<b>0,15</b>	<b>19</b> (14,7)	<b>25</b> (9,8)	<b>0,19</b>	<b>6</b> (12,0)	<b>8</b> (7,4)	<b>0,16</b>	<b>2</b> (7,1)	<b>2</b> (5,3)	<b>0,07</b>	0,72
GI	<b>23</b> (11,0)	<b>45</b> (12,2)	<b>0,22</b>	<b>14</b> (10,9)	<b>32</b> (12,6)	<b>0,25</b>	<b>2</b> (4,0)	<b>2</b> (1,9)	<b>0,04</b>	<b>1</b> (3,6)	<b>3</b> (7,9)	<b>0,11</b>	0,30
AI	<b>12</b> (5,7)	<b>18</b> (4,9)	<b>0,09</b>	<b>8</b> (6,2)	<b>10</b> (3,9)	<b>0,08</b>	<b>5</b> (10,0)	<b>9</b> (8,3)	<b>0,18</b>	<b>1</b> (3,6)	<b>1</b> (2,6)	<b>0,04</b>	0,69
HWTI	<b>21</b> (10,0)	<b>27</b> (7,3)	<b>0,13</b>	<b>9</b> (7,0)	<b>17</b> (6,7)	<b>0,13</b>	<b>6</b> (12,0)	<b>12</b> (11,1)	<b>0,24</b>	<b>1</b> (3,6)	<b>1</b> (2,6)	<b>0,04</b>	0,48
AT	<b>12</b> (5,7)	<b>15</b> (4,1)	<b>0,07</b>	<b>10</b> (7,8)	<b>12</b> (4,7)	<b>0,09</b>	<b>4</b> (8,0)	<b>4</b> (3,7)	<b>0,08</b>	<b>2</b> (7,1)	<b>4</b> (10,5)	<b>0,14</b>	0,89
CAP	<b>9</b> (4,3)	<b>9</b> (2,4)	<b>0,04</b>	<b>1</b> (0,8)	<b>1</b> (0,4)	<b>0,01</b>	<b>4</b> (8,0)	<b>4</b> (3,7)	<b>0,08</b>	<b>1</b> (3,6)	<b>1</b> (2,6)	<b>0,04</b>	0,11
So	<b>3</b> (1,4)	<b>3</b> (0,8)	<b>0,01</b>	<b>2</b> (1,6)	<b>2</b> (0,8)	<b>0,02</b>	<b>2</b> (4,0)	<b>2</b> (1,9)	<b>0,04</b>	<b>1</b> (3,6)	<b>1</b> (2,6)	<b>0,04</b>	0,59
<b>GESAMT</b>	<b>135</b> (64,6)	<b>368</b>	<b>1,67</b>	<b>86</b> (66,7)	<b>254</b>	<b>1,97</b>	<b>33</b> (66,0)	<b>108</b>	<b>2,16</b>	<b>15</b> (53,6)	<b>38</b>	<b>1,36</b>	0,64

\*p-Wert bezieht sich auf signifikante Unterschiede der Infektionshäufigkeit zwischen den Erkrankungsgruppen; Abkürzungen analog zu Tabelle 6 und 7

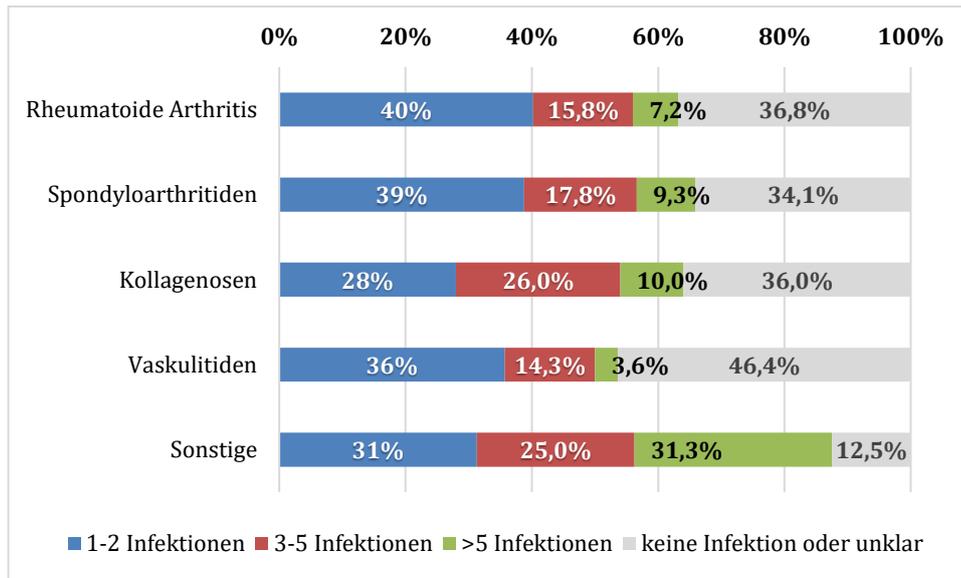


Abbildung 4: Häufigkeit der Infektionen bezogen auf die Erkrankungsgruppe

82 % der Patienten konsultierten wegen dieser Infektionen mindestens einmal einen Arzt, davon in erster Linie den zuständigen Hausarzt (**Abb. 5 und 6**). 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 %, während er bei Grad 4 und 5 bei 87 % bzw. 100 % lag ( $p = 0,013$ ). Dieser Zusammenhang war ebenso für Influenza und Gastroenteritiden statistisch signifikant.

Gelenkinfektionen und Harnwegsinfekte führten bei über 95 % der Patienten zur Arztkonsultation, bei CAP, Angina tonsillaris und sonstigen Infektionen waren es sogar 100 %.

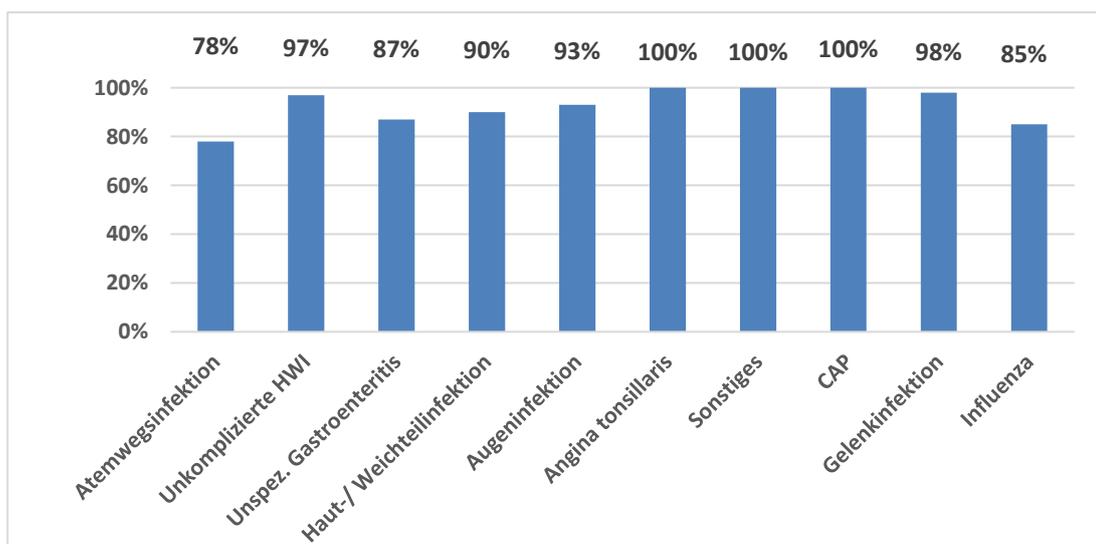


Abbildung 5: Häufigkeit der Arztkonsultationen (%)

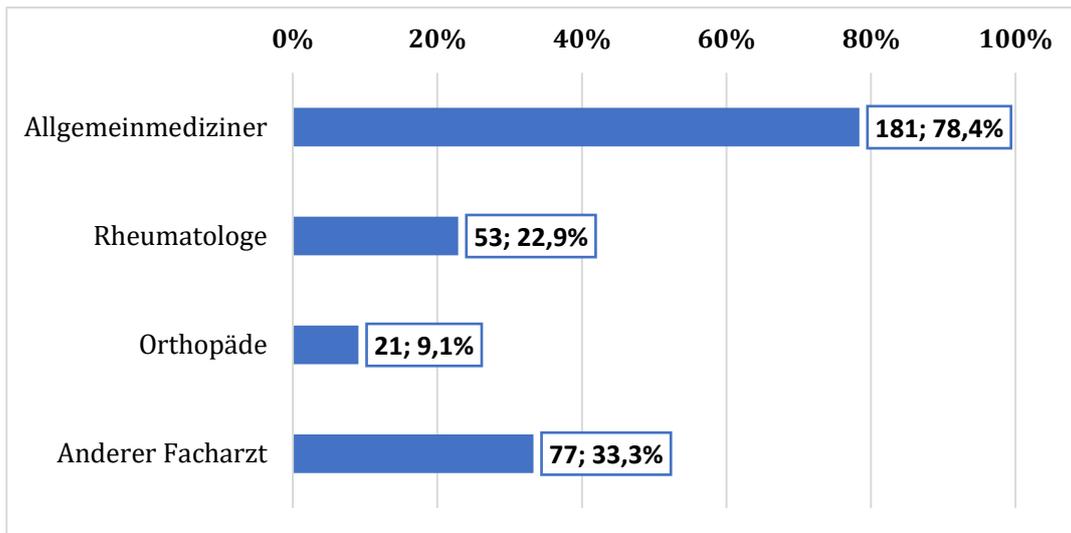


Abbildung 6: Konsultierte Ärzte bei Auftreten einer Infektion (n; %)

Abbildung 7 fasst sämtliche Maßnahmen aller Ärzte zusammen.

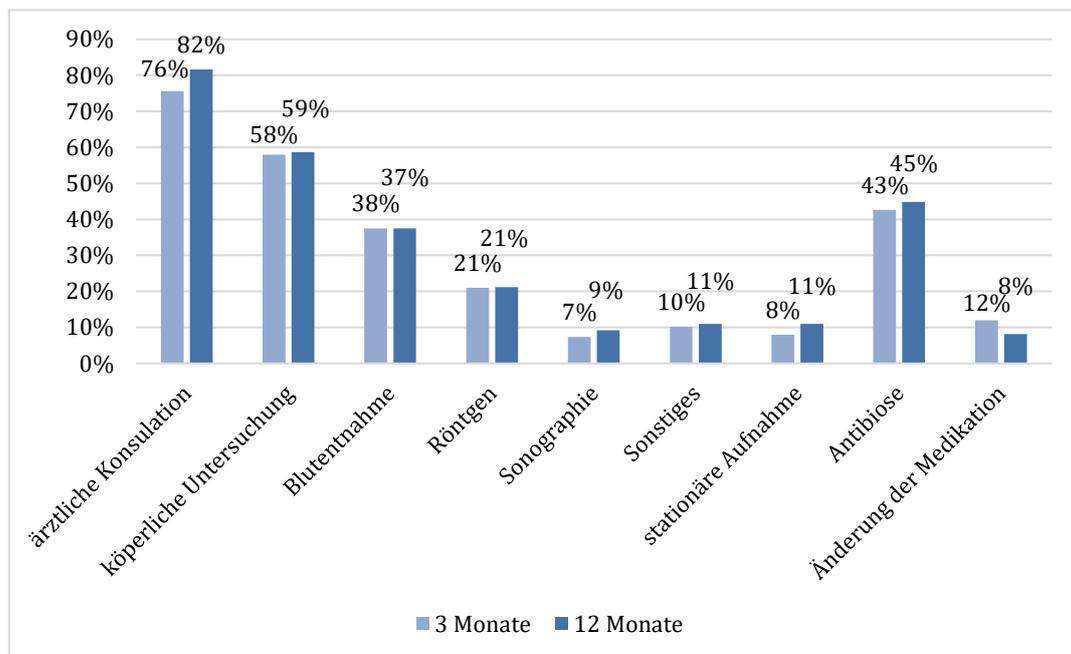


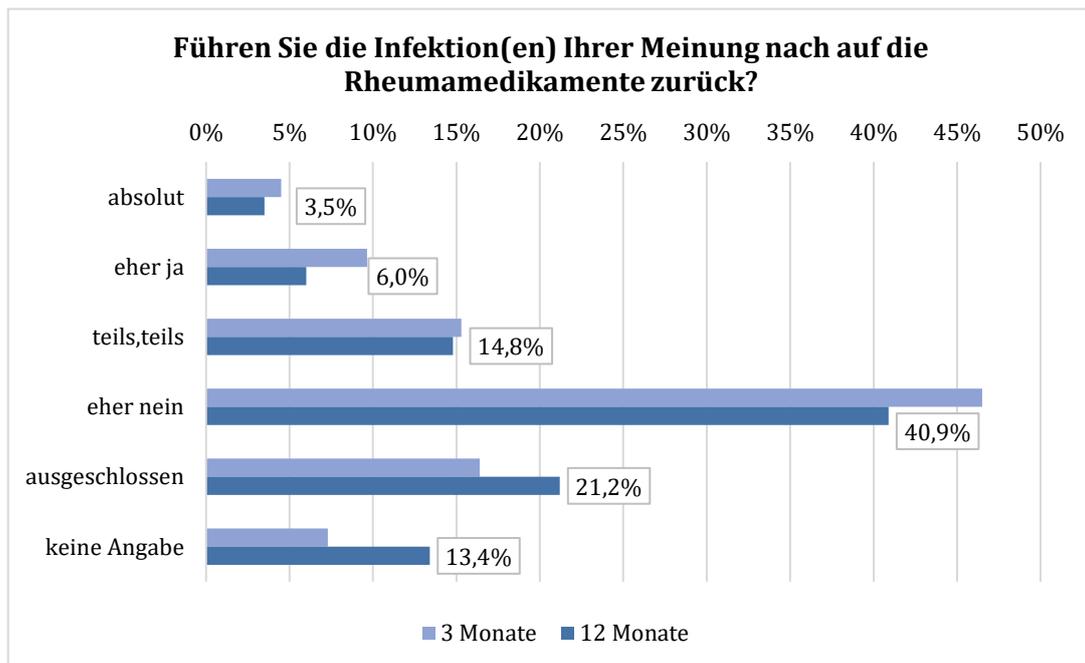
Abbildung 7: Darstellung diagnostischer und ausgewählter therapeutischer Maßnahmen bezogen auf alle Patienten mit Infektionen (= 100 %); im Vergleich dazu die Ergebnisse des Zeitraumes 3 Monate; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

18 % der Befragten (n = 50) mit in Summe 101 Infektionen verzichteten wegen der Infektionen auf die ärztliche Vorstellung. Die Gründe waren unter anderem „Die Erkrankung sei 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 % sind.

Demnach konnten mindestens 231 und maximal 737 Infektionen ärztlich registriert werden. Dieser Zahlenbereich ergibt sich aus folgender Überlegung:

- 1) 231 Patienten mit Infektionen hatten mindestens einen Arztkontakt, d.h. es wurden wenigstens 231 Infektionen (27 %) ärztlich registriert.
- 2) Abzüglich der nicht berichteten 101 Infektionen (s.o.) konnten demnach maximal 737 Infektionen (88 %) ärztlich registriert werden. (Gesamtzahl aller registrierten Infektionen - Anzahl der nicht registrierten Infektionen =  $838 - 101 = 737$ ).
- 3) Damit wurden  $(100\% - 88\% =)$  **12 %** bis  $(100\% - 27\% =)$  **73 %** der Infektionen nicht erfasst.

Einen möglichen Zusammenhang zwischen Auftreten von Neuinfektionen und der anti-rheumatischen Dauertherapie konnte die Mehrheit der Befragten nicht herstellen, jeder Fünfte schloss diesen sogar aus (**Abb. 8**). Diese Tendenz war bei beiden Zeiträumen festzustellen.



**Abbildung 8:** *Potenzieller Zusammenhang zwischen antirheumatischer Therapie und dem Auftreten von Neuinfektionen*

### 4.3 Infektionen unter Biologika-Therapie

Die Fragen 11 und 12 waren ausschließlich an diejenigen Patienten adressiert, die zum Zeitpunkt der Befragung bDMARDs als Monotherapie oder in Kombination verordnet bekamen. Dies waren 39 % der Gesamtstichprobe (n = 170 Patienten). Am häufigsten handelte es sich um Patienten mit Spondyloarthritis (59 %).

9 % stimmten der Aussage zu, dass Biologika ihre Infektionshäufigkeit erhöhen würden, jedoch widersprachen 58 % der Biologika-Patienten und etwa ein Fünftel enthielt sich (Abb. 9).

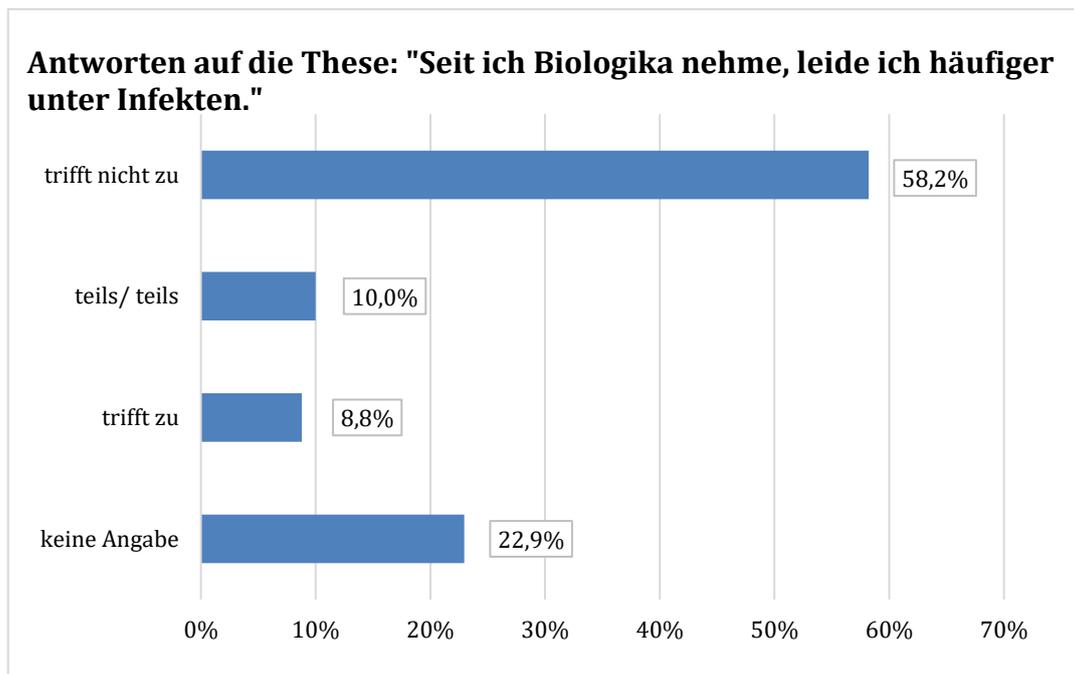


Abbildung 9: Infektionsneigung unter Biologika (Antwortrate: 77 % aller Biologika-Patienten)

Tatsächlich traten unter Biologika-Therapie bei 118 Patienten (69 % aller Biologika-Patienten) in Summe 348 Infektionen auf, unter Standardtherapie mit csDMARDs waren dies bei 135 Patienten (61 % aller csDMARDs-Patienten) 401 Infektionen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapieformen gab es bei der begleitenden Glukokortikoidtherapie, der Verteilung der Erkrankungsgruppen inklusive Krankheitsdauer sowie dem mittleren Alter der Patienten. Unter Biologika-Therapie nahmen weniger Patienten GC ein (41 vs. 67 %,  $p = 0,0001$ ), dafür war die Einnahmedauer länger. In der Biologika-Gruppe waren signifikant mehr Patienten mit Spondyloarthritis (45 vs. 18 %,  $p = 0,001$ ), weniger Patienten mit Kollagenosen und keine Vaskulitiden. Zudem waren die Patienten jünger, jedoch mit längerer Krankheitsdauer verglichen mit den csDMARDs-Patienten (Tab. 9).

Tabelle 9: Vergleich der Patienten unter cs- und bDMARDs-Therapie

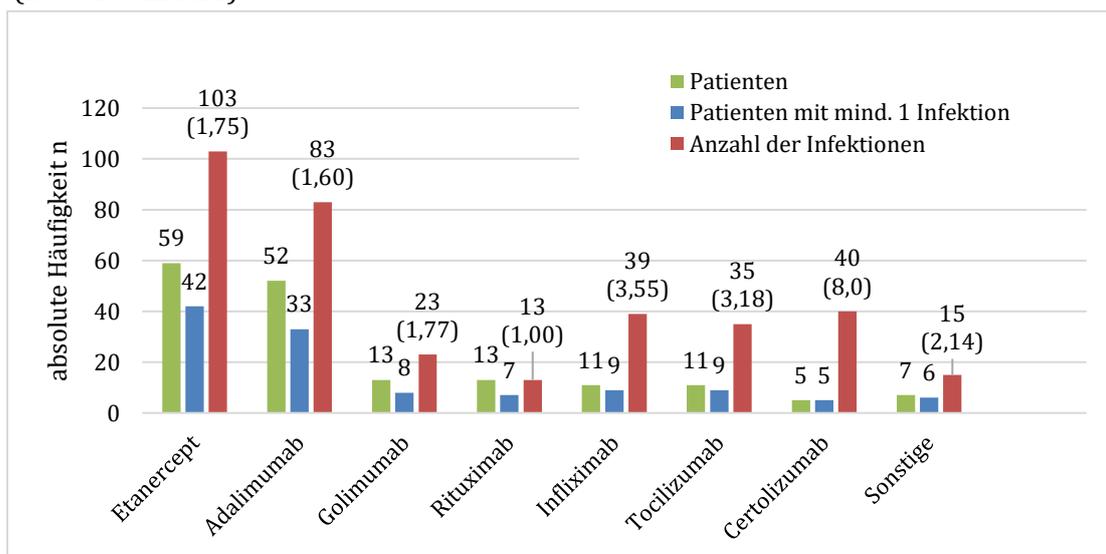
	csDMARDs	bDMARDs	p-Wert
Infizierte Patienten (% aller Patienten mit entsprechender Therapie)	135 (61 %)	118 (69 %)	0,248
Infektionen total	401	348	
Infektionsrate/ 100 PY	182	203	
Weibliches Geschlecht (%)	66,8	68,2	0,602
Alter, in Jahren (MW $\pm$ SD)	57 $\pm$ 15	54 $\pm$ 12	<b>0,011</b>
Krankheitsdauer, in Jahren (MW $\pm$ SD)	13 $\pm$ 12	15 $\pm$ 10	<b>0,01</b>
Krankheitsaktivität, NRS (MW $\pm$ SD)	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	0,401
Diagnosen (%)			<b>0,001</b>
<i>Rheumatoide Arthritis</i>	49,1	52,4	
<i>Spondyloarthritis</i>	17,7	44,7	
<i>Kollagenosen</i>	17,7	2,4	
<i>Vaskulitiden</i>	12,3	0	
<i>Sonstiges</i>	3,2	0,6	
Glukokortikoide N (%)	148 (67,3)	70 (41,2)	<b>0,000</b>
<i>Dauer in Jahren (MW)</i>	7	11	<b>0,027</b>
<i>Dosis &gt;5 mg/d</i>	14 (9,5)	5 (7,1)	0,463
<i>Dosis <math>\leq</math> 5 mg/d</i>	107 (72,3)	57 (81,4)	
<i>k.A.</i>	27 (18,2)	8 (11,4)	
BMI, in kg/m <sup>2</sup> (MW)	27,6 $\pm$ 5,5	27,7 $\pm$ 5,3	0,814
Nichtraucherstatus (%)	71,4	75,9	0,107
Alkoholkonsum/ Wo (%)			0,327
<i>Selten</i>	65,5	70,6	
<i>Gelegentlich</i>	12,7	20,6	
<i>oftmals</i>	5,6	4,7	
Jährlicher Gripeschutz (%)	53,2	58,8	0,182
Mind. 1 Infektion, davon			0,956
<i>1-2 Infektionen</i>	35,9	49,6	
<i>3-5 Infektionen</i>	16,8	18,2	
<i>&gt; 5 Infektionen</i>	7,8	9,4	
Häufigste Infektionen (n)	1. Atemwegsinfekt (157) 2. HWI (62) 3. Sept. Arthritis (37) 4. Haut-/Weichteil (38) 5. Influenza (26) 5. Gastroenteritis (26)	1. Atemwegsinfekt (145) 2. Gastroenteritis (46) 3. Sept. Arthritis (38) 4. Haut-/Weichteil (29) 5. Influenza (31)	siehe Tab. 10
Arztkonsultierende Patienten (%)	50	54,7	0,513
Antibiose (%)	25,5	32,4	0,501
Stationäre Aufnahme (%)	8,2	5,9	0,218
Absetzen der Medikation (%)	4,1	7,6	0,352

**Tabelle 10** vergleicht beide Therapien hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Infektionen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der jeweiligen Infektionsraten, obwohl die Raten bei Biologika-Patienten im Trend höher waren (Ausnahme: Harnwegsinfektionen und Tonsillitiden). In beiden Therapiegruppen lagen Atemwegsinfektionen auf Rang 1. Die Rate an ambulant erworbenen Pneumonien war gleich, der Schweregrad mit 3,8 bei bDMARDs tendenziell höher.

*Tabelle 10: Vergleich einzelner Infektionen zwischen cs- und bDMARDs-Therapie (p-Wert bezogen auf Unterschiede zwischen den Infektionsraten IR)*

	csDMARDs			bDMARDs			p-Wert
	N	IR/ 100 PY	SG	N	IR/ 100 PY	SG	
Atemwegsinfektion	157	71	2,9	145	85	2,8	0,19
Harnwegsinfektion	62	28	2,8	22	13	3,2	0,07
Unspez. Gastroenteritis	26	12	2,7	46	27	2,6	0,05
Influenza	26	12	3,2	31	18	3,1	0,17
Gelenkinfektion	37	17	3,6	38	22	3,5	0,23
Augeninfektion	21	10	3,0	17	10	2,7	0,63
Haut-/ Weichteilinfektion	38	17	3,1	29	17	2,9	0,53
Akute Tonsillitis	24	11	3,2	11	6	3,2	0,26
CAP	7	3	2,7	5	3	3,8	0,89
Sonstiges	3	1	4,0	4	2	3,8	0,47
<b>GESAMT</b>	<b>401</b>	<b>182</b>	<b>3,1</b>	<b>348</b>	<b>203</b>	<b>3,2</b>	

Patienten unter Therapie mit Adalimumab, Etanercept sowie Certolizumab hatten absolut die meisten Infektionen. Die niedrigste Infektionsrate hatten Patienten unter Rituximab (**Abb. 10 und 11**).



*Abbildung 10: Übersicht der Patienten mit Infektion unter Biologika-Therapie (IR jeweils in Klammern)*

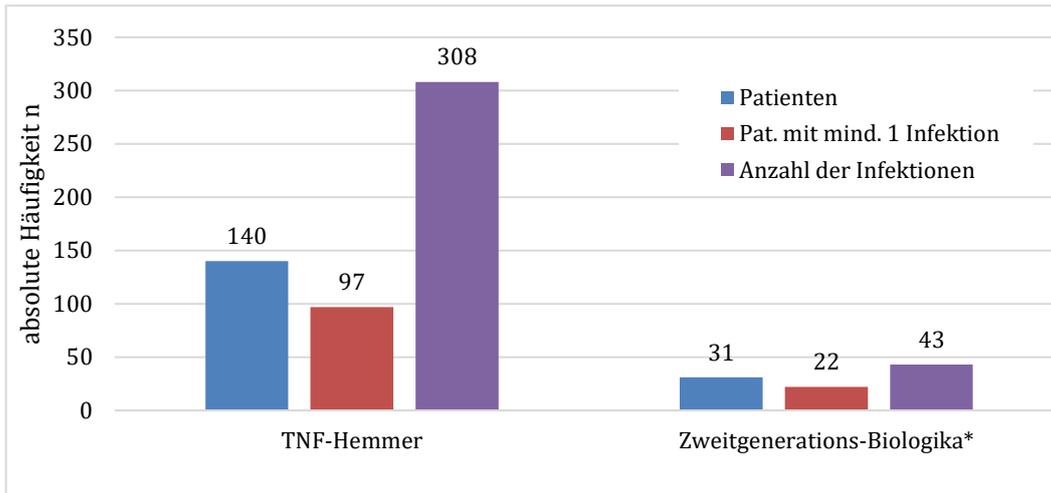


Abbildung 11: Darstellung von Patienten und Infektionen unter TNF-Hemmer und Zweitgenerations-Biologika (Rituximab, Tocilizumab, Abatacept, Anakinra und Ustekinumab)

Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Biologika-Therapie gab es differenzierte Aussagen. Während sich ein Drittel der Befragten enthielt und 18 % keinen Unterschied angaben, zeigte sich eine Tendenz zu weniger Nebenwirkungen unter Biologika (41 %) und damit eine bessere Verträglichkeit (**Abb. 12**).

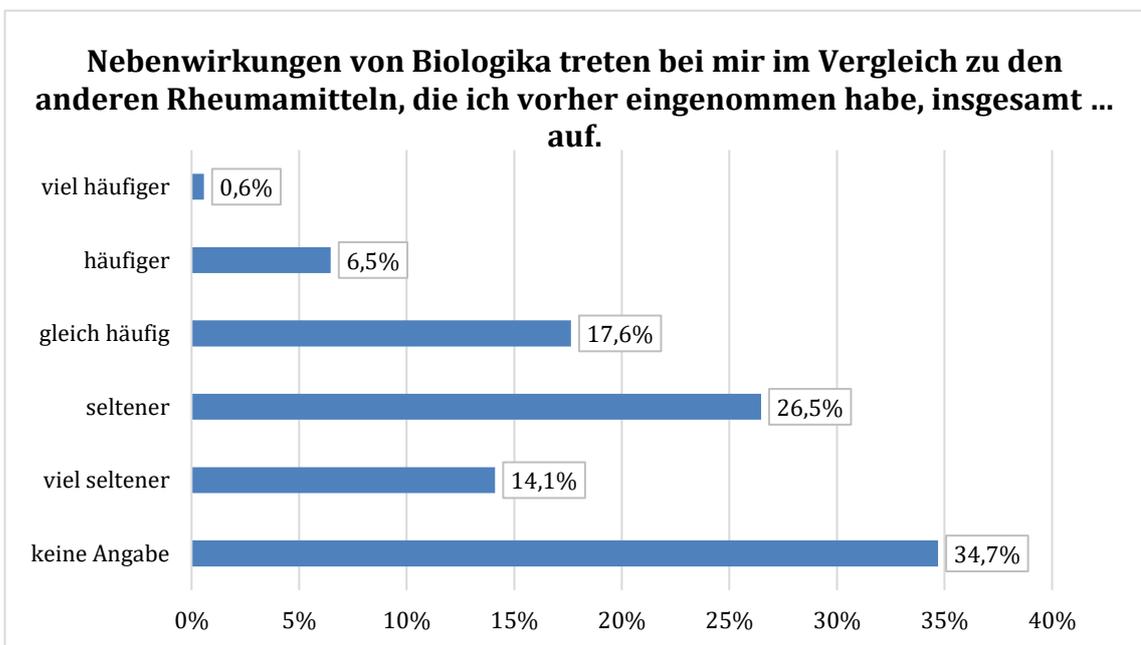


Abbildung 12: Nebenwirkungen von Biologika im Vergleich zu csDMARDs (Antwortrate: 65 % aller Biologika-Patienten)

#### 4.4 Vergleich von Patienten mit und ohne Infektionen

Die 109 Patienten, die im Befragungszeitraum keine Infektion erlitten, waren im Mittelwert um vier Jahre älter und waren seltener an COPD erkrankt. Die Verteilung der Erkrankungsgruppen war in beiden Gruppen annähernd gleich. Es wurden tendenziell häufiger csDMARDs und GC eingenommen. Patienten ohne Infektionen nahmen GC jedoch seltener in Dosierungen über 5 mg/ d ein (**Tab. 11**). Zudem ließen sich Patienten ohne Infektionen tendenziell häufiger gegen die saisonale Influenza impfen und hatten einen niedrigeren BMI. Eine logistische Regression zu Risikofaktoren für das Auftreten von Neuinfektionen ergab keine relevanten Ergebnisse und wurde folglich nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 11: Vergleich von Patienten mit und ohne Infektionen

	Infektion	Keine Infektion	p-Wert
Anzahl an Patienten n (%)	283 (65,5)	109 (25,2)	
Weibliches Geschlecht n (%)	195 (68,9)	73 (67,0)	0,25
Alter, in Jahren (MW ± SD)	53 ± 13	57 ± 15	<b>0,03</b>
Krankheitsdauer, in Jahren (MW ± SD)	14 ± 10	13 ± 11	0,51
Krankheitsaktivität, NRS (MW; M)	4,2; 4	3,8; 3	0,88
Diagnosen n (%)			
<i>Rheumatoide Arthritis</i>	135 (47,7)	53 (48,6)	0,87
<i>Spondyloarthritis</i>	86 (30,4)	34 (31,2)	0,88
<i>Kollagenosen</i>	33 (11,7)	13 (11,9)	0,94
<i>Vaskulitiden</i>	15 (5,3)	7 (6,4)	0,67
<i>Sonstiges</i>	14 (4,9)	2 (1,8)	0,16
Therapie n (%)			
<i>DMARDs</i>	157 (55,5)	69 (63,3)	0,16
<i>+ Biologika</i>	118 (41,7)	43 (39,4)	0,69
<i>+ Glukokortikoide</i>	132 (46,6)	60 (55,0)	0,14
<i>+ NSAR</i>	117 (41,3)	36 (33,0)	0,13
<i>+ Immunsuppressiva</i>	13 (4,6)	4 (3,7)	0,69
GC-Dosis > 5 mg/ d n (%)	15 (11,4)	2 (1,8)	0,06
GC kumulat. Einnahmedauer (MW)	8,2 Jahre	8,6 Jahre	0,79
Komorbiditäten (Auswahl) n (%)			
<i>Arterieller Hypertonus</i>	116 (41,0)	52 (47,7)	0,23
<i>Nierenfunktionsstörung</i>	24 (8,5)	5 (4,6)	0,19
<i>COPD</i>	27 (9,5)	2 (1,8)	<b>0,01</b>
<i>Asthma bronchiale</i>	13 (4,6)	3 (2,8)	0,41
<i>Diabetes mellitus</i>	37 (13,1)	14 (12,8)	0,95
<i>Tumorleiden</i>	8 (2,8)	3 (2,8)	0,97
BMI, in kg/ m <sup>2</sup> (MW ± SD)	28,0 ± 5,6	26,8 ± 5,0	0,08
Nichtraucherstatus (%)	71,7	75,2	0,71
Jährlicher Gripeschutz (%)	53,4	57,8	0,46
Pneumokokken-Impfung (%)	11,6	11,0	0,89
Persönlicher Impfstatus bekannt (%)	92,9	95,4	0,37

#### 4.5 Subjektive Priorisierung möglicher UAWs seitens der Patienten

Unter Frage 10 des Bogens wurde eine Vielzahl potenzieller Nebenwirkungen der medikamentösen Dauertherapie genannt und nach der subjektiven Bedeutung für die Patienten gefragt. Dabei wurde bewusst auf eine konkrete Zuordnung zu spezifischen Wirkstoffen verzichtet. Unabhängig davon, ob beim Einzelnen derartige unerwünschte Wirkungen jemals aufgetreten sind, wurden die Betroffenen gebeten, unter den aufgeführten die fünf persönlich bedeutsamsten auszuwählen.

Die häufigste als bedeutsam empfundene Nebenwirkung war mit 41 % Gewichtszunahme (**Abb. 13**). Dahinter folgten nahezu gleichauf Osteoporose, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Schlafstörungen. Auf Platz fünf lag das Fatigue-Syndrom mit 28 %. Alle diese fünf Nebenwirkungen wurden von mindestens 25 % der Rheumapatienten angeführt. Hyperlipidämie als essentieller Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse belegte den letzten Platz.

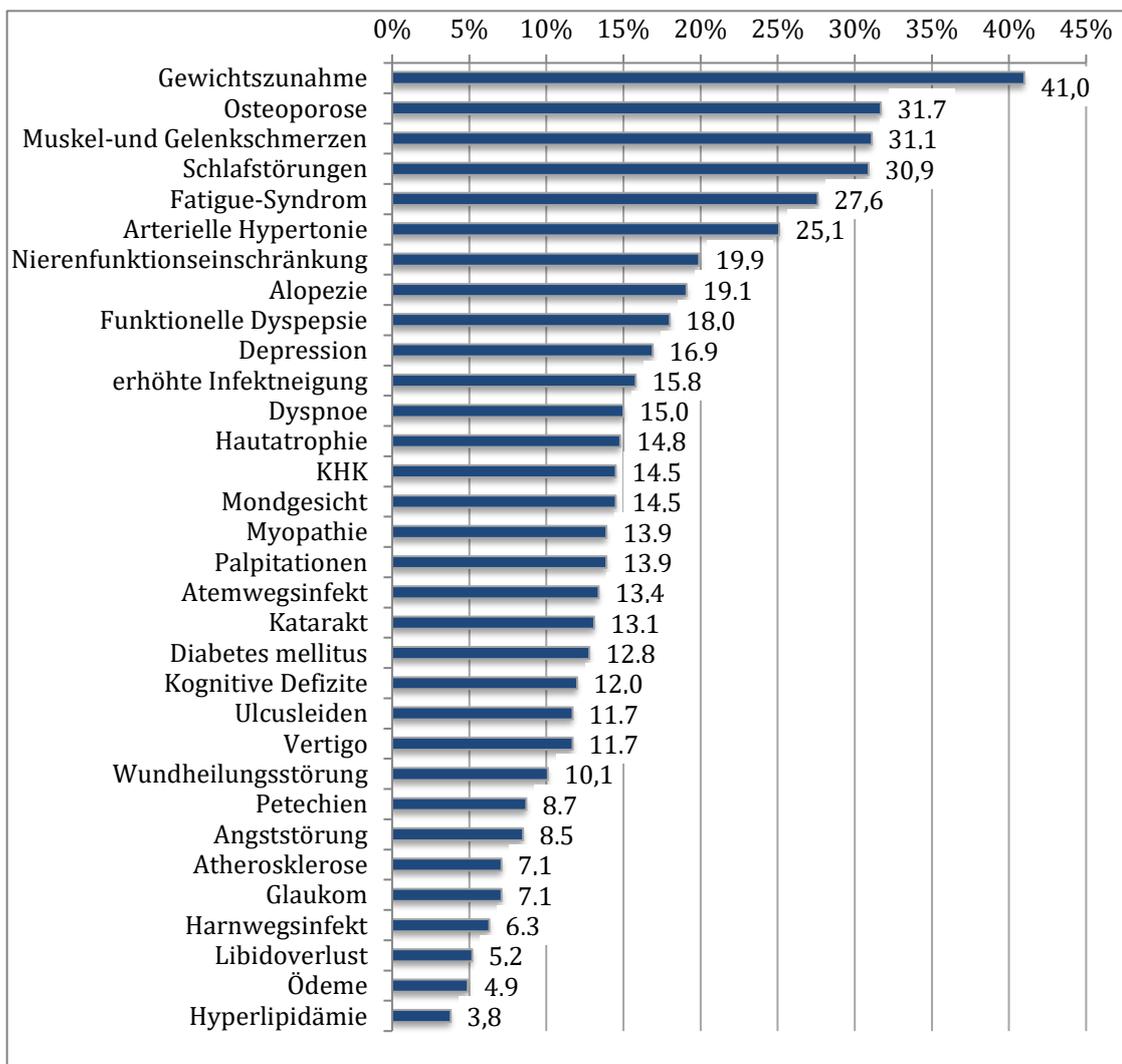


Abbildung 13: Darstellung der potentiellen Nebenwirkungen unter den Befragten, Werte in Prozent, modifiziert nach [122]

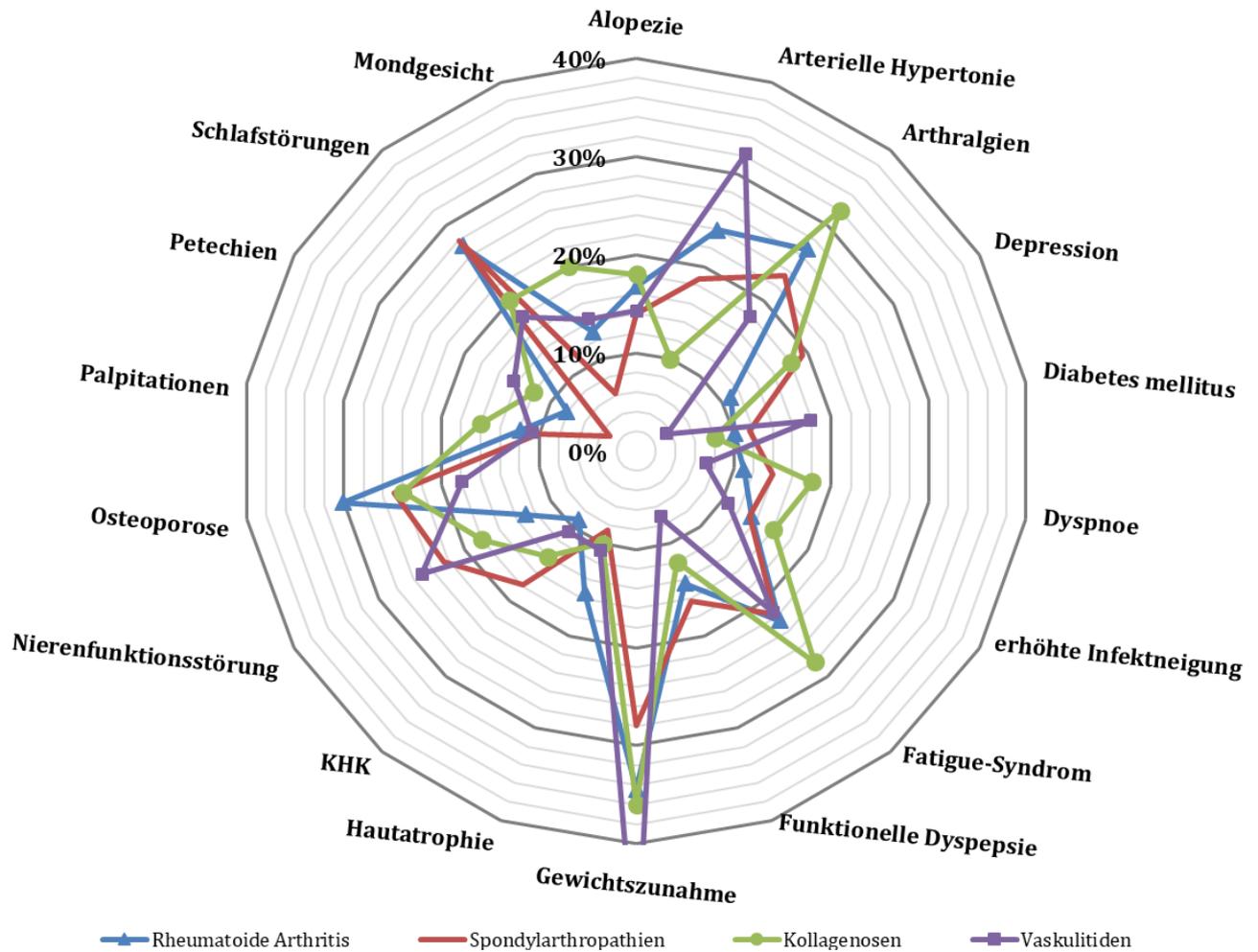


Abbildung 14: Subjektive Bedeutung der potentiellen Nebenwirkungen, unterteilt nach den vier Erkrankungsgruppen; Gewichtszunahme bei Vaskulitiden 54 % (aus optischen Gründen retuschiert)

Zwischen den vier Erkrankungsgruppen zeigten sich numerische Unterschiede. Patienten, die an Vaskulitiden erkrankten, fürchteten tendenziell häufiger um arterielle Hypertonie und Gewichtszunahme als andere, Patienten mit Kollagenosen wiederum mehr um Dyspnoe, Palpationen und Arthralgien (**Abb. 14**).

Der Vergleich beider Geschlechter bezüglich der fünf meistgenannten Nebenwirkungen zeigte, dass diese häufiger von Frauen angegeben wurden (**Abb. 15**), mit Ausnahme der Osteoporose. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern sahen wir bei Schlafstörungen ( $p = 0,022$ ) und Gewichtszunahme ( $p \leq 0,001$ ).

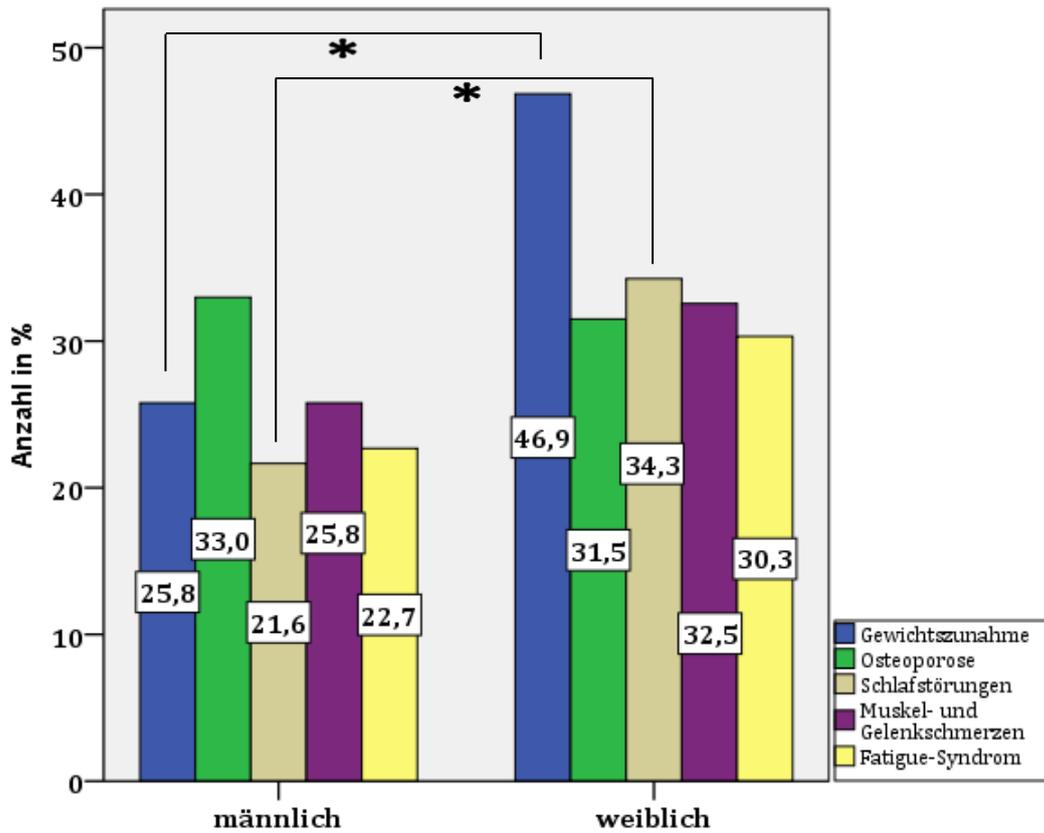


Abbildung 15: Darstellung der fünf am häufigsten genannten Nebenwirkungen, nach Geschlechtern getrennt

Des Weiteren präsentierten sich Altersunterschiede: Während die Fatigue-Symptomatik im Alter tendenziell an Bedeutung verlor, nahmen Sorgen über Muskel- und Gelenkschmerzen ( $p = 0,035$ ) und Schlafstörungen mit steigendem Alter zu (**Abb. 16**).

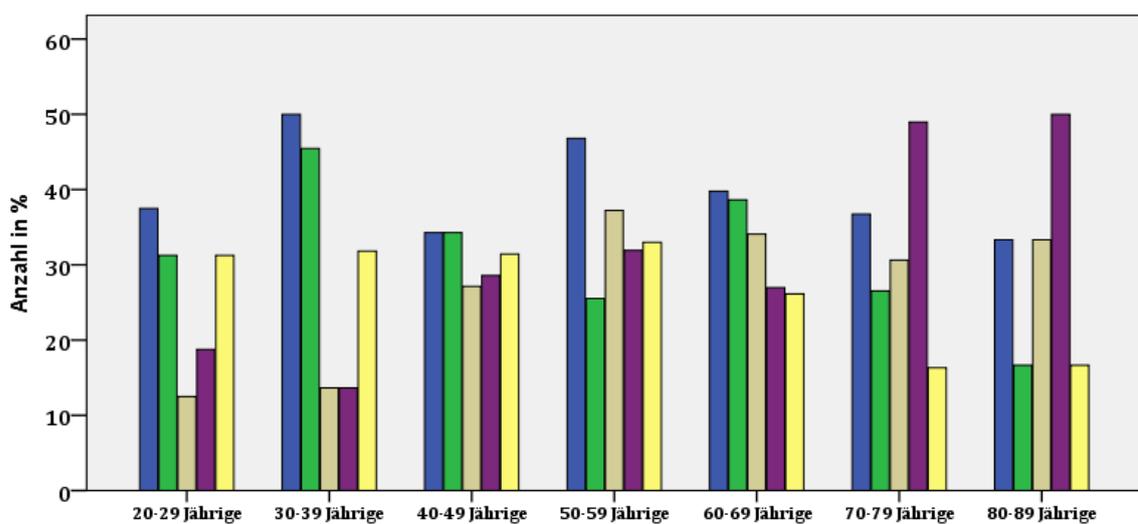


Abbildung 16: Darstellung der fünf am häufigsten genannten Nebenwirkungen, nach Altersgruppen getrennt (Legende idem zu Abb. 15)

**Abbildung 17** demonstriert, dass Patienten mit positiver Infektionsanamnese im untersuchten Zeitraum diesen auch eine signifikant größere Relevanz beimaßen als Patienten ohne Infektionen.

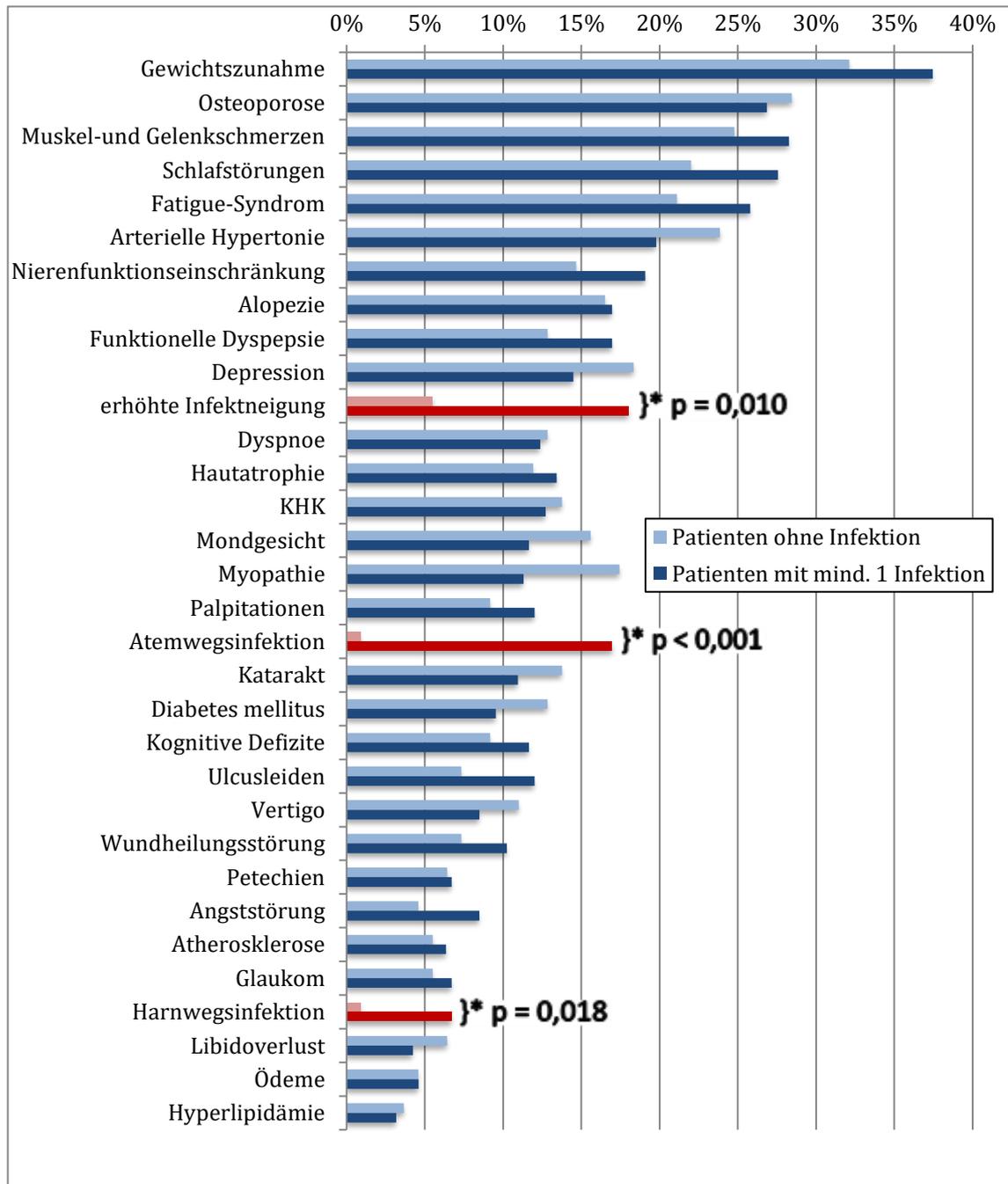


Abbildung 17: Darstellung der Nebenwirkungen bei Patienten mit bzw. ohne Infektionen

## 5. Diskussion

Die rheumatoide Arthritis betrifft in Deutschland 0,65 % der erwachsenen Bevölkerung und ist laut Zahlen der DGRh damit die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Dahinter folgen die Spondyloarthritiden (0,2 – 0,5 %) sowie die Kollagenosen/ Vaskulitiden (jeweils 0,1 %) [1]. Das relative Verhältnis dieser Verteilung zeigt sich auch in unserer Stichprobe: Die Diagnose RA trat fünfmal häufiger auf als Kollagenosen und annähernd doppelt so häufig als SpA. Eine Analyse bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten von 2009 bis 2015 erbrachte für Deutschland eine rund doppelt so hohe Inzidenzrate bei RA für Frauen (104 je 100.000 Patientinnen) im Vergleich zu Männern (54 je 100.000 Patienten) [2].

### Komorbiditäten

Eine aktuelle Studie der BARMER GEK zur Häufigkeit von Komorbiditäten bei 96.921 RA-Patienten (Durchschnittsalter 63 Jahre, 80 % weiblich) im Vergleich zur Normalbevölkerung ergab deutlich höhere Prävalenzzahlen unter RA. Hier zählten arterielle Hypertonie (63 %), Arthrose (44 %), Hyperlipidämie (40 %), Depressionen (32 %) und Osteoporose (26 %) zu den häufigsten Begleiterkrankungen. Mit zunehmender Multimorbidität stieg das Risiko einer unzureichenden rheumatologischen Versorgung [86]. Daten aus dem RABBIT-Register und der Kerndokumentation der Rheumazentren präsentierten folgende Zahlen: Arterielle Hypertonie (35 – 40 %), metabolisches Syndrom (40 %), Diabetes mellitus (10 – 14 %), KHK (5 – 10 %), Schilddrüsenerkrankung (5 – 15 %) und COPD (4 – 7 %) [4]. Internationale Zahlen bezüglich Komorbiditäten lieferte die multizentrische COMORA-Studie aus 2011: Hier wurden 3920 RA-Patienten (Durchschnittsalter 56 Jahre, 82 % weiblich, Biologika-Therapie 39 %) aus 17 teilnehmenden Staaten beobachtet. Als häufigste Begleiterkrankung waren hier mit 15 % Depressionen genannt. Betont wurde die große Variabilität zwischen den Ländern in Bezug auf Prävalenz und der Einhaltung der Empfehlungen zur Prävention und Behandlung dieser Komorbiditäten [87].

Unsere Daten zur Komorbidität (siehe Tabelle 3, Seite 25) sind im Vergleich zu den Daten der BARMER GEK tendenziell niedriger und ähneln am ehesten denen des RABBIT-Registers. Unterschiede könnten einerseits an unserer deutlich kleineren Stichprobengröße liegen, andererseits an der Tatsache, dass unsere Daten nicht systematisch anhand Register- oder Krankenkassendaten, sondern mithilfe eines Patientenbogens erfasst wurden.

## Medikamente

Am häufigsten wurden den befragten Patienten Prednisolon und MTX verordnet. Diese Kombination entspricht sowohl der aktuellen als auch der zum Befragungszeitpunkt gültigen First-Line-Therapie zur medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis [30]. Die übrigen csDMARDs spielen als Alternativpräparate bei MTX-Unverträglichkeit oder als Kombinationspräparate bei Therapieversagen eine Rolle. Unter den bDMARDs bildeten die TNF-Hemmer Etanercept und Adalimumab die beiden häufigsten Präparate. Bei den Vertretern der NSAR spielen die Wirkstoffe Ibuprofen und Diclofenac zur Therapie des Morbus Bechterew die größte Rolle (29 %). Oftmals wurden sie aber lediglich als Bedarfsmedikation angegeben. Indometacin und Coxibe wurden kaum verordnet.

Glukokortikoide wurden nur von der Hälfte aller Patienten eingenommen. Die Standardpräparate Prednisolon und Prednison waren die am häufigsten verordneten Medikamente. 75 % der GC-Patienten nahmen 5 mg und weniger Prednisolonäquivalent pro Tag ein. Damit ist bei einem Großteil der Patienten die Empfehlung zur dauerhaften Dosisreduktion unter 5 mg/ d erfüllt. Es ist allgemein bekannt, dass nicht nur bei schweren, sondern auch bei unkomplizierten Infektionen das Infektionsrisiko in erheblichem Maße von der GC-Dosis abhängig ist [56]. Bedauerlicherweise waren die Angaben der Patienten bezüglich der individuellen Glukokortikoid-Einnahmedauer zu lückenhaft, um daraus eine adäquate Datenauswertung zu generieren. Hydrocortison und Methylprednisolon fanden in der Langzeitbehandlung kaum Einsatz.

### 5.1 Inzidenz unkomplizierter Infektionen

Dixon und Kollegen analysierten eine Kohorte von 13.634 älteren RA-Patienten über 65 Jahre (28.695 Beobachtungsjahre). Die geschätzte Gesamtinfektionsrate unkomplizierter Infektionen betrug hier 47,5/ 100 PY. Die Steroidtherapie war mit einem adjustierten RR von 1,20 (95 % KI [1,15; 1,25]) im Vergleich zu MTX assoziiert und zeigte zudem eine dosisabhängige Risikoerhöhung. Unter GC-Therapie betrug die rohe IR 52,5/ 100 PY [56].

Eine Metaanalyse von Dao et al. zur Inzidenz unkomplizierter Infektionen ergab Infektionsraten zwischen 80 und 300/ 100 PY unter TNF-Hemmern im Vergleich zu Placebo/ csDMARDs (76/ 100 PY). Dazu wurden 33 RCTs mit 14.553 Patienten und 7910 Beobachtungsjahren ausgewertet. 65 % aller Infektionen waren respiratorischer Genese, 15 % fielen auf Influenza sowie jeweils 10 % auf HWI und leichtgradige Hautinfektionen. Das relative Risiko war bei Therapie mit Adalimumab am höchsten (RR 1,19; 95 % KI [1,09; 1,32]), hier zeigte sich zudem eine dosisabhängige Risikoerhöhung. Für Etanercept konnte keine

Risikoerhöhung gezeigt werden. Die Eventraten pro Patientenjahre unterschieden sich zwischen den einzelnen RCTs zum Teil enorm. Keinen Einfluss auf die Inzidenz hatte die kumulative Therapiedauer [88].

Die aktuellsten Zahlen zur Inzidenz NSIEs liefert das britische Biologika-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-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-Hemmern hatten IL-6-Inhibitoren ein höheres Risiko für NSIEs [89].

In unserer Arbeit hatten 66 % der befragten Patienten durchschnittlich zwei NSIEs mit einem Schweregrad von 3,1 von (max.) 5 Punkten. Am häufigsten waren das Atemwegs- (40 %) und Harnwegsinfektionen (11 %) sowie Gastroenteritiden (10 %). Die Gesamtinfektionsrate pro 100 PY betrug 194: 182 unter csDMARDs- bzw. 203 unter bDMARDs-Therapie. Damit liegen unsere IR deutlich über denen der zitierten Arbeiten. Ein wesentlicher Unterschied mag sowohl an der Studiengröße als auch der Methodik liegen (siehe Abschnitt Methodenkritik). Unsere Zahlen beruhen im Wesentlichen auf dem Erinnerungsvermögen der Befragten. Nichtsdestotrotz belegen auch unsere Daten, dass Atemwegs- und Harnwegsinfektionen zu den häufigsten NSIEs zählen. Die Parameter des im Einleitungsteils ausführlich beschriebenen RABBIT-Risikoscore waren in der „Infektions“-Gruppe tendenziell stärker ausgeprägt. Zumindest für Patienten mit einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung zeigte sich auch in unserer Arbeit eine Risikoerhöhung für NSIEs ( $p = 0,01$ ), für andere häufige Komorbiditäten hingegen nicht (siehe Kapitel 4.4). Laut unseren Ergebnissen waren infektfreie Patienten durchschnittlich um vier Jahre älter ( $p = 0,03$ ). Dies scheint wohl ein zufälliges statistisches und nicht relevantes Phänomen zu sein. In der Literatur korreliert zunehmendes Alter hingegen mit einer Risikoerhöhung für Infektionen [90,91,83], insbesondere unter Therapie mit bDMARDs [92–94].

### 5.1.1 Atemwegsinfektionen

Atemwegsinfektionen sind die bei Rheumapatienten am häufigsten auftretenden Infektionen [6,83,95,96]. Statistisch gesehen hat jeder Erwachsene zwei bis fünf grippale Infekte pro Jahr [42]. Insbesondere in den Wintermonaten ist ein gehäuftes Auftreten zu beobachten. Zahlen für Deutschland werden seit 2011 dank *GrippeWeb* – ein vom Robert-Koch-Institut (RKI) entwickeltes, bevölkerungsbasiertes Überwachungsinstrument für akute Atemwegserkrankungen – systematisch erfasst und ausgewertet. Demnach liegt die

durchschnittliche jährliche Häufigkeit des Auftretens von akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) bei 1,5 – 20,2 % in der Allgemeinbevölkerung bzw. Erkrankungen mit gripp-ähnlicher Symptomatik (*influenza-like-illness*; ILI) bei 0,5 – 4,5 %. 14 – 20 % aller Betroffenen mit ARE konsultieren einen Arzt (vgl. ILI 33,1 – 39,7 %) [97]. Zusätzlich erhöhen Komorbiditäten – wie Diabetes mellitus oder chronische Lungen- und Nierenerkrankungen – sowie Lifestylefaktoren (z.B. Rauchen) die krankheitsbedingte körperliche Einschränkung [11,7] und damit das Infektionsrisiko.

In unserer Arbeit hatten 244 von 432 Patienten (56 %) mindestens eine unkomplizierte Atemwegsinfektion pro Jahr (Angina tonsillaris und CAP hier eingeschlossen, sonst nur 45 %). Deutlich häufiger als in der Gesamtbevölkerung konsultieren unsere Patienten diesbezüglich einen Arzt (56 %). Mit zunehmendem subjektiv empfundenen Schweregrad stieg der Prozentsatz sogar auf 87 % (SG 4) bzw. 100 % (SG 5;  $p = 0,013$ ). Wir verzichteten bewusst auf die Unterteilung in obere und untere Atemwegsinfektionen, weil diese Unterscheidung in der Regel nicht von den Patienten getroffen werden kann.

### **Rolle des Nikotinabusus**

Laut einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) vom RKI aus den Jahren 2008 bis 2011 gibt es in Deutschland unter den 18- bis 79-jährigen Erwachsenen 29,7 % Raucher. Es rauchten mehr Männer als Frauen (32,6 % vs. 26,9 %). Betroffen waren zudem vor allem junge Erwachsene sowie Personen mit niedrigem Sozialstatus. Obwohl der Anteil der Raucher im Verlauf der letzten 10 Jahre etwas zurückgegangen ist, ist der Anteil der Frauen und Männer, die 20 oder mehr Zigaretten am Tag rauchen (definitionsgemäß starker Zigarettenrauch) nach wie vor bedenklich: 8,3 % [98,99].

Kumulatives Zigarettenrauchen ab 30 Packungsjahren gilt laut den Empfehlungen der amerikanischen NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinien zum Screening von Bronchialkarzinomen als Hochrisikobereich, selbst 15 Jahre nach dem Rauchstopp noch [100].

Dass Rauchen auch und vor allem für Rheumatiker schädlich ist, ist unlängst bekannt. Nicht nur die Wirksamkeit von MTX und TNF-Hemmern ist niedriger und damit der Medikamentenbedarf größer. Auch kann sich die RA früher manifestieren und es wurden schwerere Verlaufsformen berichtet [101]. Zudem erleiden Raucher häufiger bakterielle Infektionen als Nichtraucher – eine Beobachtung, die sich in unseren Zahlen nicht signifikant widerspiegelt. Dies liegt möglicherweise an der im Vergleich zu den Nichtrauchern deutlich kleineren Stichprobe. Bei der Infekt-begünstigenden Wirkung des Rauchens spielt

das Nikotin eine wesentliche Rolle. Es beeinflusst negativ die Ausdifferenzierung von neutrophilen Granulozyten und sorgt so für eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen [102]. Das Risiko, eine RA zu entwickeln, war bei denjenigen, die 1 bis 10 Packungsjahre rauchten, 26 % höher im Vergleich zu Nichtrauchern (RR 1,26; 95 % KI [1,14; 1,39]) und verdoppelte sich bei denjenigen mit mehr als 20 Packungsjahren (RR 1,94; 95 % KI [1,65; 2,27]) [103].

Die von uns ermittelte Raucherquote von 28 % unterscheidet sich kaum von der der Normalbevölkerung. Auch die durchschnittlichen 18,3 Packungsjahre unserer Arbeit belegen einen keineswegs minimalen Nikotinkonsum. Rauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, welche wiederum zu den wesentlichen Risikofaktoren für ein erhöhtes Infektionsrisiko zählt. Daher ist eine Reduktion des Rauchverhaltens bis hin zum kompletten Rauchstopp eine wichtige Selbsthilfe-Maßnahme betroffener Patienten.

### **5.1.2 Harnwegsinfektionen**

In einer Untersuchung von Cipriani et al. wurden HWI mit 39 % als häufigste unter allen NSIEs ermittelt [104]; unser Wert lag mit 11 % deutlich darunter. Wir registrierten 21 Harnwegsinfektionen pro 100 Patientenjahre bei einem durchschnittlichen Schweregrad von 3 von 5 Punkten. Eine chronische Verlaufsform aufgrund rezidivierender Harnwegsinfektionen ist definiert ab drei Episoden pro Jahr [47]. In unserer Arbeit erfüllten 9 % aller Patienten mit HWI diese Kriterien. 95 % unserer betroffenen Patienten konsultierten wegen eines HWI einen Arzt. Eine Erklärung für diese hohe Anzahl könnte die notwendige Therapie mit Antibiotika und deren Verschreibungspflicht sein, die zwangsläufig zur Arztkonsultation führt. Der HWI befindet sich nicht zuletzt deshalb auf Platz 5 der häufigsten Beratungsanlässe beim Allgemeinmediziner [40]. Nichtsdestotrotz bekamen nur 62 % aller Patienten, die sich ärztlich vorstellten, ein Antibiotikum verschrieben. Der hohe Frauenanteil unserer Arbeit (68 %) und der RA im Allgemeinen könnte sich hier im vermehrten Auftreten von Harnwegsinfektionen widerspiegeln.

Ein weiterer Aspekt ist, dass Patienten unter bDMARDs-Therapie im Trend weniger HWI hatten im Vergleich zu denen unter csDMARDs-Therapie. Eine Erklärung könnte der signifikant höhere Anteil an Männern unter Biologika-Therapie sein, bedingt durch die Patienten mit Spondyloarthritis (45 % vs. 18 %). Geschlecht und Grunderkrankung wurden von Cipriani et al. allerdings nicht mit dem Auftreten von NSIEs unter Biologika-Therapie

assoziiert. Dies bezog sich dort jedoch generell auf alle untersuchten NSIEs und nicht nur speziell auf Harnwegsinfekte [104].

### 5.1.3 Gastroenteritiden

Für Deutschland ergab eine bundesweite repräsentative Querschnittsstudie an 21.262 Erwachsenen über einen Zeitraum von 12 Monaten eine Inzidenz von 0,95 Episoden/ Person-jahr für akute gastrointestinale Erkrankungen. 37,8 % der Erkrankten begaben sich in ärztliche Betreuung, weniger als 3 % der Patienten wurden stationär behandelt [105].

Hierbei wurde systematisch per Telefoninterview nach symptomatischem Erbrechen und/ oder Durchfall in den zurückliegenden vier Wochen gefragt und die Zahlen anschließend auf das Jahr hochgerechnet.

Wir konnten in unserer Arbeit 19 Events pro 100 Patientenjahre detektieren. Der kürzere Erinnerungszeitraum der Telefonbefragung (4 Wochen) zusammen mit der größeren Stichprobengröße bei [105] ist eine theoretische Erklärung für den deutlichen Unterschied in der Infektionsrate. Zudem wurden unsere Patienten lediglich nach akuter Diarrhoe und nicht nach Erbrechen befragt.

Trotz des leichten Schweregrades (mit 2 von 5 Punkten der niedrigste Wert aller Infektionen) ließen sich in unserer Untersuchung jedoch 87 % der an Gastroenteritis Erkrankten ärztlich behandeln (vgl. 38 % bei [105]). Obwohl in den Leitlinien ein restriktiver Umgang mit Antibiotika bei akuter Diarrhoe propagiert wird [46], erhielten 47 % der Betroffenen ein Antibiotikum verschrieben, auch wenn laut Angaben des RKI größtenteils Viren (insbesondere Noroviren) für akute Durchfallerkrankungen verantwortlich sind [106]. Vermutlich stand die Sorge der Hausärzte bezüglich der immunsuppressiven Therapie der Patienten im Vordergrund und deshalb wurden möglicherweise häufiger Antibiotika als gewöhnlich verordnet. Auch eine Verwechslung einer Antibiotika-Verordnung mit der Verschreibung von Antidiarrhoika (z.B. Loperamid) durch die befragten Patienten kann nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Eine Follow-up-Studie aus den USA berichtete eine Zunahme schwerer gastrointestinaler Infektionen bei RA-Patienten in den letzten 60 Jahren: Die Infektionsrate stieg von 0,5 auf 1,25/ 100 PY zwischen den Kohorten vor und nach 1994. Begründet wurde diese Zunahme unter anderem mit einer steigenden Zahl an Clostridium difficile-assoziierten Infektionen (CDI) [107]. Auch Zahlen aus Deutschland belegten seit 2001 eine Verdopplung der Zahl der jährlichen stationären Aufnahmen aufgrund einer akuten infektiösen Gastroenteritis von 127.867 auf 282.199 Fälle innerhalb von 10 Jahren, insbesondere bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit CDI [108].

Ob dies auch für einfache Gastroenteritiden zutrifft, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt unklar. Gastrointestinale Störungen waren laut RABBIT-Zahlen die von den Patienten am häufigsten (277,8/ 1000 PY) gemeldeten UAWs [109].

Cipriani et al. [104] registrierten lediglich acht unkomplizierte Gastroenteritiden von 235 Infektionen insgesamt (3,4 %) und konnte in drei Fällen den Nachweis von *Salmonella* spp. erbringen.

In unserer Arbeit war der Unterschied bei den Gastroenteritiden zwischen den beiden Therapiegruppen am größten: Patienten unter bDMARDs hatten mehr als doppelt so viele gastrointestinale Infektionen als die unter csDMARDs (27 vs. 12/ 100 PY,  $p = 0,05$ ). Möglicherweise kann auch hier ein Grund dafür der größere Anteil an Patienten mit SpA und gehäufte Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sein. Auch können einige TNF-Hemmer (Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab) ihrerseits als unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung akute Diarrhoe verursachen [110].

## 5.2 Arztkonsultationen und berichtete Infektionen beim Rheumatologen

Laut Versichertenbefragung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung waren 2014 „86 % aller 18- bis 79-jährigen Bürgerinnen und Bürger in den letzten zwölf Monaten beim Arzt in der Praxis, um sich (...) behandeln oder beraten zu lassen“, und davon 51 % aufgrund eines akuten Problems [111]. Die Therapieüberwachungsbögen der DGRh für Patienten mit TNF-Hemmern weisen darauf hin, sich bei Auftreten erster Infektionszeichen wie „Husten, Fieber, Unwohlsein, schlecht heilende(n) Wunden, Zahnschmerzen, Durchfällen und Brennen beim Wasserlassen (...)“ in ärztliche Kontrolle zu begeben [110]. Es fehlen hingegen konkrete Empfehlungen zur Auswahl des Facharztes.

In unserer Arbeit konsultierten 82 % der Befragten mindestens einmal einen Arzt. 78 % stellten sich beim niedergelassenen Allgemeinmediziner vor, allerdings nur rund 23 % bei ihrem Rheumatologen und 9 % beim (mutmaßlich) rheumatologischen Orthopäden. Daher ist ein Underreporting dieser Infektionen beim Rheumatologen durchaus annehmbar. Zumal ein Fünftel der Patienten gar keinen Arzt konsultierte und diese Infektionsepisoden ( $n = 101$ ) entsprechend gänzlich undokumentiert blieben (12 %). Offen bleibt die Frage, wie häufig sich konsultierende Patienten bei rezidivierenden Infekten tatsächlich ärztlich vorstellten. Zwischen 12 % und 73 % aller berichteten Infektionen wurden letztlich nicht ärztlich registriert.

Gawert et al. untersuchten die Validität von Patientenberichten über UAWs im Vergleich zu denen der behandelnden Ärzte anhand von 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. Eine hohe Übereinstimmung zwischen Patienten und Ärzten wurde für leicht beobachtbare, bekannte UAWs gefunden (z.B. Alopezie 76,7 %), nicht jedoch für schwerwiegende (z.B. anaphylaktischer Schock 50 %, Sepsis 22 %) [109].

### 5.3 Inzidenz von NSIEs unter Therapie mit bDMARDs

Weder die Gesamtsumme an NSIEs noch die Anzahl an erkrankten Patienten zwischen b- und csDMARDs-Therapie unterschied sich in unserer Arbeit signifikant voneinander. Dies wurde durch die Einschätzung unserer Biologika-Patienten mehrheitlich bestätigt: 58 % verneinten, durch die Einnahme von Biologika häufiger unter Infektionen zu leiden, währenddessen 9 % das Gegenteil behaupteten. Zudem berichteten 41 % der Biologika-Patienten von weniger UAWs unter bDMARDs im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie.

Das erhöhte Risiko schwerwiegender Infektionen unter Biologika-Therapie [11,95,96,12,91,8,70] ist allgemein bekannt. Bezüglich NSIEs unter bDMARDs zeigt sich hingegen eine uneinheitliche Studienlage.

Salliot et al. konzentrierten sich 2007 in einer retrospektiven Beobachtungsstudie auf die Anwendung von TNF-Blockern in der täglichen Praxis (unabhängig von der rheumatischen Grunderkrankung). Von den 709 Patienten unter TNF-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-Hemmern gegenüber 9,3/ 100 PY unter csDMARDs-Therapie ( $p < 0,0001$ ). Risikofaktoren waren vorangegangene Gelenkoperation (Odds Ratio [OR] 2,07; 95 % KI [1,43; 2,98],  $p < 0,0001$ ) und die kumulative GC-Dosis (OR 1,28; 95 % KI [1,04; 1,59],  $p = 0,02$ ) [112].

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-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-Hemmer 62,7 pro 100 Patientenjahre. Es zeigte sich eine Verdopplung des Infektionsrisikos unter Therapie csDMARDs + TNF-Hemmern sowie eine Verdreifachung unter

alleiniger Therapie mit TNF-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 [95].

Eine aktuellere retrospektive Beobachtungsstudie aus Japan kam zu gegensätzlichen Ergebnissen und zeigte keine Risikoerhöhung für SIE unter bDMARDs. Man beobachtete drei Jahre lang 183 Patienten über 65 Jahren und verglich die Therapie mit csDMARDs (MTX, Sulfasalazin) versus Kombination aus csDMARDs und TNF-Inhibitoren. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz schwerer Infektionen (6,3 vs. 8/ 100 PY,  $p = 0,78$ ), jedoch war eine Prednisolon-Dosis von  $> 5$  mg/ d mit erhöhtem Risiko in beiden Gruppen vergesellschaftet [59].

Auch Cipriani et al. zeigte, dass die Behandlung mit bDMARDs das Infektionsrisiko nicht signifikant erhöhte. In dieser italienischen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie wurden 713 Rheumapatienten (332 RA, 308 PsA, 85 SpA, 16 Sjögren-Syndrom) eingeschlossen. Bei 28,4 % der Patienten konnten 235 infektiöse Episoden beobachtet werden. 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 [104].

Die meisten Infektionen absolut sahen wir bei Patienten unter Therapie mit Etanercept und Adalimumab, die höchsten Infektionsraten wiederum unter Therapie mit Certolizumab und Infliximab, da hier jeweils über 80 % der therapierten Patienten mindestens eine Infektion angaben. Die Anzahl an Biologika-Patienten unserer Arbeit war jedoch zu gering, um daraus sinnvolle Vergleiche zwischen den Substanzen zu ziehen.

Daten aus dem britischen Biologika-Register von 2018 zeigten ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen von Tocilizumab gegenüber Etanercept [113], japanische Registerdaten widersprechen dem jedoch [114]. Ebenso zeigte ein US-amerikanisches Review aus 2016 ein höheres Infektionsrisiko für Infliximab im Vergleich zu Etanercept (Hazard Ratio [HR] 0,55; 95 % KI [0,43; 0,69]), Adalimumab (HR 0,67; 95 % KI [0,53; 0,83]) und Abatacept (HR 0,68; 95 % KI [0,48; 0,96]) [115]. Wiederum belegten adjustierte Daten anderer wissenschaftlicher Arbeiten mehrfach keine relevanten Unterschiede zwischen einzelnen bDMARDs [116–118].

#### 5.4 Bedeutung von UAWs aus Sicht der Patienten

Bei einer durchschnittlichen Krankheitsaktivität von 3 von 10 Punkten konnte bei einem Großteil der Patienten eine subjektiv zufriedenstellende medikamentöse Einstellung und damit Symptomkontrolle angenommen werden.

In unserer Befragung spielten Infektionen im Bewusstsein der Patienten im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen der medikamentösen Dauertherapie offenbar nicht die wichtigste Rolle. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Unter den Top Ten der aus Sicht der Patienten bedeutsamsten UAWs tauchten Infektionen nicht auf. Das könnte möglicherweise daran gelegen haben, dass mehr als 60 % der Befragten keinen Zusammenhang zwischen den genannten Infektionen und ihrer aktuellen Dauermedikation sahen. Zudem waren unter Frage 10 keine schwerwiegenden Infektionen expliziert aufgeführt. Auch RABBIT-Daten zeigten, dass Patienten oftmals keinen Zusammenhang zwischen einer UAW und den eingenommenen Medikamenten sahen, vor allem bei Pneumonien [109]. Unkomplizierte Infektionen führen nur in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen und scheinen daher auf ersten Blick zunächst nicht wirklich zu beunruhigen. Diejenigen Patienten, welche sich trotz Infektion nicht in ärztliche Behandlung begaben, hielten die Infektionen mehrheitlich für „nicht weiter schlimm“ (70 %) und/ oder behandelten sich „bei derartigen Infektionen“ selbst (53 %).

Allerdings waren Patienten mit positiver Infektionsanamnese offensichtlich sensibilisiert: Sie maßen der erhöhten Infektanfälligkeit eine größere Bedeutung bei. Beispielsweise gaben jene Patienten viermal häufiger Atemwegsinfektionen als besorgniserregend an im Vergleich zu den infektfreien Patienten. Mit 18 % lag hier die erhöhte Infektanfälligkeit auf Rang 8 sowie Atemwegsinfektionen (17 %) auf Rang 9 (Abb. 17 Seite 42). Daneben zeigte sich eine steigende Bereitschaft zur Arztkonsultation mit zunehmendem Schweregrad der Infektionen.

2008 publizierten de Langen et al. erste Erfahrungen des Patienten-Spontanmeldesystems in den Niederlanden. Sie stellten eine Neigung der Patienten fest, Lebensqualität beeinflussende UAWs (z. B. Fatigue, Libidoverlust) häufiger zu melden als Ärzte [119].

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 habe. 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 [120].

Eine brasilianische Längsschnittstudie mit 268 Patienten (RA oder PsA) unter bDMARDs-Therapie ergab bei 43,3 % mindestens eine UAW (MW 1,6 Ereignisse pro Patient). Patienten wurden hier per Telefon interviewt. Die häufigsten UAWs waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (27,2 %), Infektionen (11,2 %) und neurologische Symptome (8,2 %) [121].

Van der Goes et al. befragten 140 Patienten aus fünf 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) [122].

Im Gegensatz dazu wurden von unseren Patienten andere Symptome als bedeutsamer empfunden. Einerseits solche, die die Alltagsfunktionalität beeinträchtigen, wie Arthralgien, Schlafstörungen oder Fatigue. Andererseits solche, die Auswirkungen auf das äußere Erscheinungsbild haben, zum Beispiel Gewichtszunahme oder Haarausfall. Internistische Komorbiditäten hingegen tauchten allenfalls im Mittelfeld auf, ebenso potenziell lebensbedrohliche Symptome wie Dyspnoe.

### **Bedeutung von Schutzimpfungen**

In Deutschland besteht derzeit keine Impfpflicht. Daher existiert laut STIKO auch kein einheitliches umfassendes System zur Erhebung von Impfdaten. Impfungen und andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe werden von den obersten Gesundheitsbehörden der Länder auf der Grundlage der STIKO-Empfehlungen entsprechend § 20 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) „öffentlich empfohlen“ [123].

93 % unserer Patienten kannten ihren persönlichen aktuellen Impfstatus. Eine 2013 durchgeführte Telefonbefragung des Instituts für Demoskopie Allensbach unter 1269 Personen in Deutschland über 16 Jahren ergab, dass 43 % der Bürger ihren aktuellen Impfschutz überhaupt nicht kennen. Männer und vor allem Ältere seien besonders schlecht informiert, „obwohl die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) versucht, mit der Plakatkampagne ‚Deutschland sucht den Impfpass‘ die Bevölkerung für das Thema zu sensibilisieren“ [124]. Gerade bei älteren Patienten werden nach wie vor zu wenige Impfungen durchgeführt. Es gibt eine deutliche Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Impfquote und dem Bewusstsein der Patienten dafür. Feuchtenberger zeigte, dass über 90 % der Befragten mit einer RA die Möglichkeit einer Impfung gegen Grippe bewusst war,

jedoch weniger als 70 % diese Impfung wahrnahmen [125]. Sowohl die DGRh als auch die EULAR empfehlen für Rheumatiker die jährliche Schutzimpfung gegen saisonale Influenza [126], da sich die Krankenhauseinweisungen und die Mortalitätsrate bei RA-Patienten dadurch verringerten [127]. 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 % [128]. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland mit durchschnittlich 56,2 % auf Rang 4, der europäische Durchschnitt liegt bei 35,1 %. Es zeigt sich ein europäisches West-Ost-Gefälle. Die Quoten sind in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion deutlich niedriger [129].

Ebenfalls empfohlen werden Auffrischungsimpfungen für Tetanus und Diphtherie im Turnus von 10 Jahren, einmalig auch für Pertussis; daneben die einmalige Standardimpfung gegen Pneumokokken sowie ggf. eine Nachholimpfung gegen Meningokokken [126]. Zu diesen Totimpfungen wird generell in der Remissionsphase geraten, außer bei Therapie mit Rituximab, da hier die Ansprechrate auf die Impfung unter Umständen zu niedrig sein könnte. Krasselt et al. unternahmen 2017 eine Auswertung der Impfdokumente von 331 RA-Patienten und stellten niedrige Impfraten fest: 44 % für Tetanus, 26 % für Diphtherie, 3 % für Pertussis sowie 26 % für Pneumo- und 2,7 % für Meningokokken [130]. Im Vergleich dazu sind unsere Impfraten gegen diese Erkrankungen noch niedriger (siehe Seite 25). Dies könnte ein weiteres Indiz für die eher nebensächliche Wahrnehmung von Infektionen und deren Prävention durch unsere Patienten sein. Jedoch ist festzuhalten, dass wir die Patienten lediglich nach den zurückliegenden zwei Jahren befragten und keine Einsicht in die Impfunterlagen hatten. Damit könnten unsere Impfraten unpräzise sein.

## 5.5 Methodenkritik und Ausblick

Abschließend sind einige Punkte unserer Arbeit kritisch anzumerken. Der im Vergleich zu nationalen Registern kurze Untersuchungszeitraum (12 Monate) und die relativ kleine Stichprobe von 432 auswertbaren Patientendaten (trotz hoher Antwortrate von 78 %) schränken die Verallgemeinerung der Aussagen ein. Die Befragung erfolgte örtlich begrenzt in ausgewählten Praxen im Raum Halle/ Leipzig. Wie aussagekräftig die Ergebnisse für andere und insbesondere rheumatologisch weniger gut versorgte Regionen sind [131], bleibt somit offen, da keine flächendeckende Abfrage stattfand.

Der Stichprobenumfang an Biologika-Patienten war möglicherweise zu gering zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede untereinander und zur csDMARDs-Therapie, so dass lediglich Tendenzen abzuleiten waren.

Unsere Daten stammten weder aus Registerdaten oder medizinischen Krankenakten noch wurden sie ärztlicherseits überprüft und kontrolliert, sondern beruhten einzig auf dem Erinnerungsvermögen der befragten Patienten. Die Patienten wurden nur zu einem Zeitpunkt befragt (retrospektive Einmalerhebung; klinisch nicht validierter Fragebogen). Zudem gab es keine Vergleichsgruppe. Fehlende oder ungenaue Angaben der Patienten haben möglicherweise zu Verzerrungen in der Datenauswertung geführt. Eine konkrete Überprüfung dieses Sachverhalts durch Behandlungsunterlagen etc. hätte einen enormen organisatorischen Aufwand bedingt und bei unklarer Situation konsekutiv zur Nichtberücksichtigung und damit geringerer Fallzahl geführt.

Je unbedeutender ein Ereignis für den Befragten ist und je weiter eine Befragung in die Vergangenheit zurückreicht, desto höher ist die mögliche Fehlerquote bei Retrospektivbefragungen [132]. Das Erinnerungsvermögen für Infektionsepisoden der zurückliegenden 12 Monate mag unter Umständen schlechter gewesen sein als für den Dreimonatszeitraum. Ungefähre Schätzungen seitens der Patienten sind daher nicht auszuschließen. Vor diesem Hintergrund schien es sinnvoll, parallel Angaben zu einem kürzeren Zeitraum zu sammeln (hier 3 Monate). Der Fragebogen wurde allgemeinverständlich formuliert und sollte nicht zu komplex ausfallen. Daher wurden an geeigneter Stelle Multiple-Choice-Fragen angewandt und auf detaillierte Angaben beispielsweise zur Einnahmedauer und Dosierung der DMARDs verzichtet (unter Inkaufnahme möglicher Unvollständigkeiten).

Bei den Angaben zu Diagnostik und Therapie der Infektionen fiel folgendes auf: Eine körperliche Untersuchung wurde nur bei 59 % der konsultierenden Patienten durchgeführt. Des Weiteren zeigte sich ein eher heterogener Einsatz von Antibiotika. Einerseits wurden Patienten mit Gastroenteritis möglicherweise häufiger antibiotisch behandelt als notwendig, andererseits bekamen Patienten mit Harnwegsinfekt mitunter keine Antibiose verabreicht. Nicht jede NSIE sollte primär antibiotisch therapiert werden. Unsere Zahlen erlaubten jedoch keine Rückschlüsse auf die Qualität der ärztlichen Behandlung, dies war auch nicht Ziel der Arbeit.

Das Ausmaß der Krankheitsaktivität wurde als NRS erhoben und unterlag der individuellen subjektiven Einschätzung des einzelnen Patienten ohne Möglichkeit der nachträglichen Objektivierung durch klinische Aktivitäts-Scores.

Einzelnen Patienten mag die Einschätzung, ob es sich überhaupt um eine infektiöse Genese der Beschwerden handelte, unter Umständen schwergefallen sein. Beispielsweise könnten arthritische Schübe als „Gelenkinfektionen“ teilweise fehlinterpretiert worden sein. Dies könnte eine Erklärung für die Diskrepanz unserer ungewöhnlich hohen Zahl im Vergleich zur wissenschaftlichen Literatur sein: Dort werden steigende Inzidenzzahlen für die bakterielle Arthritis von jährlich 2 – 12 Fällen/ 100.000 Patienten berichtet [133,134], bei RA-Patienten sogar von bis zu 70 Fällen/ 100.000 [135]. Auch sind akute Durchfallerkrankungen multifaktoriell und meistens binnen weniger Tage selbstlimitierend und nicht in jedem Fall zwangsläufig infektiöser Genese.

Seit der Einführung der Biologika hat sich die medikamentöse Therapie der RA in den letzten Jahrzehnten gewandelt und die Remission als realistisches Therapieziel ermöglicht. Ein vermehrtes Auftreten unkomplizierter Infektionen 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.

„Alltägliche“ banale Infektionen scheinen in der ambulanten Betreuung von Rheumatikern bisweilen unproblematisch zu sein. Aus Patientensicht ist neben einem konsequenten Rauchverzicht die Wahrnehmung und Akzeptanz von Schutzimpfungen – insbesondere der Influenza-Schutzimpfung – essentiell, um das häufige Auftreten von Atemwegsinfektionen weiter zu reduzieren.

## 6. Zusammenfassung

Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. Nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die antirheumatische Therapie spielen dabei eine wichtige Rolle. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie erhalten häufig eine Biologika-Therapie. Hierunter steigt wiederum das Risiko für schwerwiegende Infektionen im Vergleich zur Standardtherapie, insbesondere innerhalb der ersten Monate nach Initiierung. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit unkomplizierter Infektionen und einem damit verbundenen möglichem Underreporting, die Sichtweise der Patienten in Bezug auf das Infektionsrisiko sowie die Frage, ob unterschiedliche Therapien im klinischen Alltag messbar zu unterschiedlichen Infektionsraten führen. Dazu erfolgte eine anonymisierte Patientenbefragung von 432 ambulant betreuten Rheumatikern. 66 % der befragten Patienten berichteten durchschnittlich zwei NSIEs pro Jahr mit einem mittleren Schweregrad von 3,1 von maximal 5 Punkten. Am häufigsten waren Atemwegs- (40 %), Harnwegsinfektionen (11 %) sowie Gastroenteritiden (10 %). Die Gesamtinfektionsrate pro 100 PY betrug 194 Infektionen. Mehr als 60 % der Patienten sahen keinen Zusammenhang zwischen den genannten Infektionen und ihrer aktuellen Medikation. 82 % der Erkrankten ließen sich wegen der Infektionen ärztlich behandeln. Mit zunehmendem Schweregrad der Infektionen stieg auch die Bereitschaft zur Arztkonsultation. Nur jeder Fünfte konsultierte jedoch wegen der Infektion einen Rheumatologen. Mindestens 12 % aller Infektionen wurden nicht ärztlich erfasst. Unter Therapie mit Biologika zeigten 69 % der Patienten mindestens eine Infektion (vgl. 61 % unter csDMARDs). Die Biologika-Therapie per se erhöhte weder die Häufigkeit noch den Schweregrad von unkomplizierten Infektionen signifikant. Die Mehrheit der Patienten unter bDMARDs sahen in dieser Therapie keine Nachteile: 58 % verneinten, durch die Einnahme von Biologika häufiger unter Infektionen zu leiden. Zudem berichteten 41 % von weniger UAWs unter bDMARDs im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie. Gewichtszunahme, Osteoporose und Schlafstörungen zählten zu den besorgniserregenden UAWs, Infektionen hingegen nicht. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Davon ausgenommen waren Patienten mit anamnestisch positiver Infektionsanamnese: Diese fürchteten signifikant häufiger zukünftige Infektionen verglichen mit den infektfreien Patienten. Konsequenter Rauchverzicht und Wahrnehmung regelmäßiger Schutzimpfungen (v.a. Influenza) stellen sinnvolle Präventionsmaßnahmen seitens der Patienten dar. Ohne enge Vernetzung und Kooperation zwischen Allgemeinmedizinern und Rheumatologen lässt sich Underreporting zukünftig nicht vermeiden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission Versorgung (2008) Memorandum Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. [www.dgrh.de](http://www.dgrh.de). [https://dgrh.de/dam/jcr:5e30d135-8a47-476b-b4dc-7158622114c1/13\\_Memorandum%20DGRh\\_03062008.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:5e30d135-8a47-476b-b4dc-7158622114c1/13_Memorandum%20DGRh_03062008.pdf). Zugriff am 25.11.2014
2. Steffen Annika, Holstiege Jakob, Goffrier Benjamin, Bätzing Jörg (2017) Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/85/VA-85-RheumatoideArthritis-Bericht\\_v6.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/85/VA-85-RheumatoideArthritis-Bericht_v6.pdf). Zugriff am 11.12.2017
3. Avina-Zubieta J A, Thomas J, Sadatsafavi M et al (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71(9): 1524–1529
4. Albrecht K (2014) Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Dtsch med Wochenschr* 139(37): 1844–1848
5. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E et al (2013) A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 52(1): 99–110
6. Doran M F, Crowson C S, Pond G R et al (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 46(9): 2287–2293
7. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(11): 1914–1920
8. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T et al (2016) Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Expert Opin Drug Saf* 15(sup1): 11–34
9. Singh J A, Cameron C, Noorbaloochi S et al (2015) Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet* 386(9990): 258–265
10. Yamanaka H, Askling J, Berglind N et al (2017) Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries. *RMD Open* 3(2): e000498
11. Dixon W G, Watson K, Lunt M et al (2006) Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 54(8): 2368–2376

12. Listing J, Gerhold K, Zink A (2012) The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 52(1): 53–61
13. Svendsen A J, Junker P, Houen G et al (2017) Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(5): 616–624
14. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M et al (2014) Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(11): 1949–1953
15. Jin Z, Xiang C, Cai Q et al (2014) Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(11): 1962–1967
16. McInnes I B, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365(23): 2205–2219
17. Lorenzo D, GianVincenzo Z, Carlo Luca R et al (2019) Oral-Gut Microbiota and Arthritis. *J Clin Med* 8(10)
18. Persson G R (2012) Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology* 4(1): 11829
19. Corrêa J D, Fernandes G R, Calderaro D C et al (2019) Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep* 9(1): 397
20. Huang Z Y, Stabler T, Pei F X et al (2016) Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis and Cartilage* 24(10): 1769–1775
21. Pretorius E, Akeredolu O-O, Soma P et al (2016) Major involvement of bacterial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability. *Exp Biol Med (Maywood)* 242(4): 355–373
22. Pianta A, Arvikar S, Strle K et al (2017) Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 69(5): 964–975
23. Scher J U, Sczesnak A, Longman R S et al (2013) Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2: e01202
24. Zhang X, Zhang D, Jia H et al (2015) The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 21(8): 895–905
25. Arastéh K (2018) *Innere Medizin*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
26. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T et al (2015) Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J* 36(48): 3413–3422
27. Bischoff A (2017) Klug entscheiden in der Rheumatologie. *MMW - Fortschritte der Medizin* 159(20): 18–19

28. Herold G (2020) Innere Medizin 2021. Herold, Gerd, Köln
29. Aletaha D, Neogi T, Silman A J et al (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 62(9): 2569–2581
30. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie. *Z Rheumatol* 77(Suppl 2): 35–53
31. Kiltz U, Braun J, Becker A et al (2019) Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Z Rheumatol* 78(Suppl 1): 3–64
32. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(6): 978–991
33. Gossec L, Smolen J S, Ramiro S et al (2016) European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75(3): 499–510
34. Aringer M, Costenbader K H, Brinks R et al (2018) OP0020 Validation of new systemic lupus erythematosus classification criteria. In: WEDNESDAY, 13 JUNE 2018. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 60.1-60
35. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J et al (2015) The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int* 112(25): 423–432
36. Aringer M, Schneider M (2014) Systemischer Lupus erythematosus - die Standards 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 139(37): 1813–1816
37. Walsh M, Merkel P A, Peh C-A et al (2020) Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 382(7): 622–631
38. Schirmer J H, Moosig F (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 76(Suppl 3): 75–76
39. Arnold U, Pschyrembel W (2012) Pschyrembel klinisches Wörterbuch 2013, 264. Aufl. De Gruyter, Berlin
40. Laux G (2010) Versorgungsforschung in der Hausarztpraxis. Springer Medizin, Urban & Vogel, München
41. Fink W, Haidinger G (2007) Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. *Z Allg Med* 83(3): 102–108
42. Johnston S. H S (1996) Epidemiology of Viral Respiratory Tract Infections. In: Myint S. T-R D (Hrsg.) *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Springer, Dordrecht, S. 1–38
43. Blaiss M S, Dicipinigaitis P V, Eccles R et al (2015) Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin* 31(8): 1527–1538

44. Gerlach K, Voigt K, Liebnitzky J, Dietrich J, Bodendieck E, Voigt R, Bornstein S, Bergmann A (2010) Durchfall als Beratungsanlass in der allgemeinmedizinischen Konsultationssprechstunde. *Z Allg Med* 86(94 (Sonderausgabe – Hauptprogramm Abstractband))
45. Hagel S, Epple H-J, Feurle G E et al (2015) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Gastroenterol* 53(5): 418–459
46. Sander M G K (2014) Akuter Durchfall – Epidemiologie, diagnostische und therapeutische Empfehlungen. *Z Allg Med* 90(3): 108–112
47. Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al (2017) Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. *Urologe A* 56(6): 746–758
48. van den Hoek J, Boshuizen H C, Roorda L D et al (2017) Mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 37(4): 487–493
49. Short C L, Bauer W, Reynolds W E (1957) *Rheumatoid Arthritis*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts
50. Baum J (1971) Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 14(1): 135–137
51. van der Veen M J, van der Heide A, Kruize A A et al (1994) Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 53(4): 224–228
52. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F et al (2008) DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 8(2): 139–143
53. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S et al (2009) Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk--what is the evidence? *Zugriff am 28.11.2014*
54. Dixon W G, Suissa S, Hudson M (2011) The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 13(4): R139
55. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorni C et al (2008) Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmunity Reviews* 8(2): 153–155
56. Dixon W G, Kezouh A, Bernatsky S et al (2011) 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* 70(6): 956–960
57. van Sijl A M, Boers M, Voskuyl A E et al (2014) Confounding by Indication Probably Distorts the Relationship between Steroid Use and Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 9(1): e87965
58. Dixon W G, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E et al (2012) Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71(7): 1128–1133

- 
59. Kawashima H, Kagami S-I, Kashiwakuma D et al (2017) Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 37(3): 369–376
  60. Bongartz T, Sutton A J, Sweeting M J et al (2006) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 295(19): 2275–2285
  61. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C et al (2010) Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(10): 1756–1761
  62. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al (2017) Safety of synthetic and biological DMARDs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(6): 1101–1136
  63. Campbell L, Chen C, Bhagat S S et al (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50(3): 552–562
  64. Leombruno J P, Einarson T R, Keystone E C (2009) The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(7): 1136–1145
  65. Salliot C, Dougados M, Gossec L (2008) Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(1): 25–32
  66. Thompson A E, Rieder S W, Pope J E (2011) Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 63(6): 1479–1485
  67. Dommasch E D, Abuabara K, Shin D B et al (2011) The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease. *J Am Acad Dermatol* 64(6): 1035–1050
  68. Genovese M C, Cohen S, Moreland L et al (2004) Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 50(5): 1412–1419
  69. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al (2006) Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept. *Annals of the Rheumatic Diseases* 66(2): 228–234
  70. Strangfeld A, Zink A (2014) Sicherheit unter Biologika – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *Dtsch med Wochenschr* 139(37): 1817–1820

71. Richter A, Listing J, Schneider M et al (2016) 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* 75(9): 1667–1673
72. Galloway J B, Hyrich K L, Mercer L K et al (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 50(1): 124–131
73. Accortt N A, Bonafede M M, Collier D H et al (2016) Risk of Subsequent Infection Among Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheumatol* 68(1): 67–76
74. Ai J-W, Zhang S, Ruan Q-L et al (2015) The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *The Journal of Rheumatology* 42(12): 2229–2237
75. Galloway J B, Mercer L K, Moseley A et al (2013) Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(2): 229–234
76. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C et al (2003) Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30(7): 1436–1439
77. Dixon W G, Hyrich K L, Watson K D et al (2010) Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(3): 522–528
78. Kourbeti I S, Ziakas P D, Mylonakis E (2014) Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 58(12): 1649–1657
79. Winthrop K L (2017) The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 13(4): 234–243
80. Ogata A, Kato Y, Higa S et al (2019) IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29(2): 258–267
81. Zink A, Manger B, Kaufmann J et al (2014) Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(9): 1673–1676
82. Kneitz C, Strangfeld A, Krüger K (2014) Prophylaxe und Behandlung von Infektionen beim älteren Rheumapatienten. *Z. Rheumatol.* 73(3): 225–232

83. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson J M et al (2013) Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 65(3): 353–361
84. Crowson C S, Hoganson D D, Fitz-Gibbon P D et al (2012) Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 64(9): 2847–2855
85. Zink A, Askling J, Dixon W G et al (2009) European biologicals registers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(8): 1240–1246
86. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F et al (2019) Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes. *J. Rheumatol.*
87. Dougados M, Soubrier M, Antunez A et al (2013) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(1): 62–68
88. Dao K H, Herbert M, Habal N et al (2012) Nonserious infections. *Rheum Dis Clin North Am* 38(4): 707–725
89. Bechman K, Halai K, Norton S et al (2020) O26 Non-serious infections in patients with RA. *Rheumatology* 59(Supplement\_2)
90. Hetland M L, Christensen I J, Tarp U et al (2010) Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 62(1): 22–32
91. Meyer-Olson D, Hoepfer K, Schmidt RE (2010) Infektionskomplikationen unter Biologika-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 69(10): 879–888
92. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A et al (2016) Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology (Oxford)* 55(5): 874–882
93. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E et al (2014) Efficacy and Safety of Rituximab in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis Enrolled in a French Society of Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(9): 1289–1295
94. Pers Y-M, Schaub R, Constant E et al (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 82(1): 25–30
95. Germano V, Cattaruzza M S, Osborn J et al (2014) Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF-alpha antagonists. *J Transl Med* 12: 77

- 
96. Greenberg J D, Reed G, Kremer J M et al (2010) Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(2): 380–386
  97. Buchholz U, Gau P, Buda S, Prahm K (2017) GrippeWeb als wichtiges Instrument in der Vorbereitung und Bewältigung einer zukünftigen Pandemie. *Epid Bull* (27): 239–247
  98. Lampert T, Lippe E von der, Muters S (2013) Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56(5-6): 802–808
  99. Piontek, D., Atzendorf, J., Gomes de Matos, E. & Kraus, L. (2015) Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015.
  100. Wood D E, Eapen G A, Ettinger D S et al (2012) Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 10(2): 240–265
  101. Papadopoulos N G, Alamanos Y, Voulgari P V et al (2005) Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 23(6): 861–866
  102. Xu M, Scott J E, Liu K-Z et al (2008) The influence of nicotine on granulocytic differentiation - inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release. *BMC Cell Biol* 9: 19
  103. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N et al (2014) Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 16(2): R61
  104. Cipriani P, Berardicurti O, Masedu F et al (2017) Biologic therapies and infections in the daily practice of three Italian rheumatologic units. *Clin Rheumatol* 36(2): 251–260
  105. Wilking H, Spitznagel H, Werber D et al (2013) Acute gastrointestinal illness in adults in Germany. *Epidemiol Infect* 141(11): 2365–2375
  106. Robert Koch-Institut (RKI) (2013) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Erkrankungen 2012, Berlin
  107. Ni Mhuircheartaigh O M, Matteson E L, Green A B et al (2013) Trends in Serious Infections in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 40(5): 611–616
  108. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse A W et al (2014) Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Z Gastroenterol* 52(6): 549–557
  109. Gawert L, Hierse F, Zink A et al (2010) How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? *Rheumatology* 50(1): 152–160

110. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (22.03.2019) Therapie-Überwachung. <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapie%C3%BCberwachung/Therapie%C3%BCberwachungsbeginn.html>. Zugriff am 23.3.2019
111. FGW Forschungsgruppe Wahlen Telefonfeld GmbH (2014) Versichertenbefragung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung 2014. <http://www.kbv.de/html/versichertenbefragung.php>. Zugriff am 16.11.2016
112. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al (2007) Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice. *Rheumatology* 46(2): 327–334
113. Rutherford A I, Subesinghe S, Hyrich K L et al (2018) Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 77(6): 905–910
114. Sakai R, Cho S-K, Nanki T et al (2015) Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 17: 74
115. Desai R J, Thaler K J, Mahlknecht P et al (2016) Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(8): 1078–1088
116. Aaltonen K J, Joensuu J T, Virkki L et al (2015) Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *The Journal of Rheumatology* 42(3): 372–378
117. Curtis J R, Yang S, Patkar N M et al (2014) Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(7): 990–997
118. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T et al (2017) Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE* 12(6): e0179179
119. Langen J de, van Hunsel F, Passier A et al (2008) Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands. *Drug Saf* 31(6): 515–524
120. Wollenhaupt J, Ehlebracht-Koenig I, Groenewegen A et al (2013) Prioritizing the patient. *Open Access Rheumatol* 5: 51–67
121. Camargo M C de, Barros B C A, Fulone I et al (2019) Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol* 10: 965
122. van der Goes M C, Jacobs J W G, Boers M et al (2010) 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* 69(6): 1015–1021
123. Robert Koch-Institut (2015) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/ Stand: August 2015. *Epid Bull* (34): 327–362
124. INSTITUT FÜR DEMOSKOPIE ALLENSBACH (2013) Impfen in Deutschland Viele kennen ihren aktuellen Impfschutz nicht. Zugriff am 22.11.2016
125. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S et al (2012) Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 32(6): 1533–1539
126. Warnatz K, Goldacker S, Gause A M (2013) Vaccination recommendations of the Commission for Pharmacotherapy of the German Society of Rheumatology. *Z Rheumatol* 72(7): 687–689
127. Giat E L M (2015) Vaccinations in Rheumatoid Arthritis. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Tomljenovic L (Hrsg.) *Vaccines and autoimmunity*. Wiley-Blackwell, Estados Unidos, S. 233–246
128. Rieck T, Neufeind J, Feig M, Siedler A, Wichmann O (2019) Inanspruchnahme von Impfungen bei Erwachsenen aus Daten der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull* (44): 457–466
129. Thelen J, Kirsch N, Hoebel J (2012) Gesundheit in Europa - Daten des Gesundheitsmonitorings der EU. *GBE kompakt* 3(6): 1–9
130. Krasselt M, Ivanov J-P, Baerwald C et al (2017) Low vaccination rates among patients with rheumatoid arthritis in a German outpatient clinic. *Rheumatol Int* 37(2): 229–237
131. Gundelach B, Specker C (2020) Regionale kooperative Rheumazentren. *Z Rheumatol* 79(10): 969–974
132. Schulze G, Baur N (2005) *Verlaufsmusteranalyse*. Springer, Dordrecht
133. Jung N, Vossen S (2016) Septische Arthritis und Spondylodiszitis. *Z Rheumatol* 75(9): 861–868
134. Sendi P, Kühl R, Aeberli D et al (2017) Die septische Arthritis bei Erwachsenen. *Swiss Med Forum* 17(17)
135. Favero M, Schiavon F, Riato L et al (2008) Rheumatoid arthritis is the major risk factor for septic arthritis in rheumatological settings. *Autoimmunity Reviews* 8(1): 59–61

## 8. Thesen

- 1) 66 % der befragten Patienten berichteten durchschnittlich zwei NSIEs pro Jahr mit einem mittleren Schweregrad von 3,1 von (max.) 5 Punkten.
- 2) 283 Patienten hatten innerhalb eines Jahres in toto 838 erinnerliche Infektionen. Die Gesamtfektionsrate pro 100 Patientenjahre betrug 194 Infektionen.
- 3) Am häufigsten handelte es sich um unkomplizierte Atemwegs- (40 %), Harnwegsinfektionen (11 %) und Gastroenteritiden (10 %).
- 4) 82 % der Patienten mit Infektionen ließen sich wegen der Infektionen ärztlich behandeln, nur jeder Fünfte konsultierte jedoch einen Rheumatologen. Mindestens 12 % aller Infektionen wurden nicht ärztlich erfasst.
- 5) Mehr als 60 % der Patienten sahen keinen Zusammenhang zwischen den genannten Infektionen und ihrer aktuellen Medikation.
- 6) Unter Therapie mit Biologika zeigten 69 % der Patienten mindestens eine Infektion (vgl. 61 % unter csDMARDs). Biologika-Therapie per se erhöhte weder die Häufigkeit noch den Schweregrad von unkomplizierten Infektionen signifikant.
- 7) Die Mehrheit der Patienten unter bDMARDs sahen in dieser Therapie keine Nachteile: 58 % verneinten, durch die Einnahme von Biologika häufiger unter Infektionen zu leiden. Zudem berichteten 41 % von weniger UAWs unter bDMARDs im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie.
- 8) Gewichtszunahme, Osteoporose und Schlafstörungen zählten zu den besorgniserregenden UAWs, Infektionen hingegen nicht. Lediglich 16 % der Patienten hielten eine erhöhte Infektanfälligkeit für bedenklich. Davon ausgenommen waren Patienten mit anamnestisch positiver Infektionsanamnese: Diese fürchteten signifikant häufiger zukünftige Infektionen verglichen mit den infektfreien Patienten.
- 9) Konsequenter Rauchverzicht und Wahrnehmung regelmäßiger Schutzimpfungen (v.a. Influenza) stellen sinnvolle Präventionsmaßnahmen seitens der Patienten dar.

## Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

Lfd. Nummer:

### Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, Kollagenosen und Vaskulitiden - Fragebogen -

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten. Für die vollständige Bearbeitung der Fragen werden Sie voraussichtlich circa 15 Minuten benötigen.

**Zunächst möchten wir Sie bitten, anzugeben, um welches Grundleiden und Begleiterkrankungen es sich bei Ihnen handelt.**

#### 1. Bitte benennen Sie Ihre rheumatologische Erkrankung!

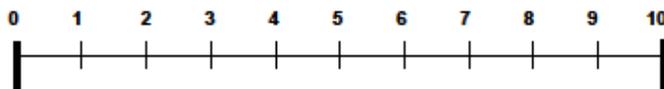
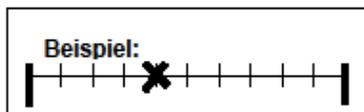
- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Spondyloarthritis/ Morbus Bechterew
- Reaktive Arthritis (REA)
- Psoriasis-Arthritis
- Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)
- Systemische Sklerose/ Sklerodermie
- Sjögren-Syndrom
- Polymyositis/ Dermatomyositis
- Mischkollagenose (Sharp-Syndrom)
- Vaskulitis
- Polymyalgia rheumatica
- Fibromyalgiesyndrom
- Sonstiges

\_\_\_\_\_

#### 2. In welchem Jahr wurde die Diagnose erstmals gestellt? (Angabe Jahr)

\_\_\_\_\_

3. Wie schätzen Sie selbst die Aktivität Ihrer Erkrankung innerhalb der letzten Wochen ein? Diese Frage bezieht *alle* Seiten Ihrer Krankheit ein, wie z. B. Morgensteifigkeit, Grad der Gelenkschwellung, Grad der Behinderung usw. Bitte auf der waagerechten Linie ankreuzen!



Keine Krankheitsaktivität  
(„Es geht mir sehr gut“)

Stärkste Krankheitsaktivität  
(„Es geht mir sehr schlecht“)

## Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

#### 4. Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?

(Bitte ankreuzen. Mehrfachnennungen möglich)

Präparat	Jetzt	Früher		
<b><u>Bisherige Basistherapien:</u></b>				
Methotrexat (u. a. <i>MTX, Metex, Lantarel</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Leflunomid ( <i>Arava</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sulfasalazin (u. a. <i>Azulfidine RA, Pleon RA, Salazopyrine RA</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hydroxychlorochinsulfat ( <i>Quensyl</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Azathioprin (u. a. <i>Azafalk, Aza Q, Azaimun, Colinsan, Imurek, Zytrim</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b><u>Biologika-Therapie:</u></b>				
Abatacept ( <i>Orencia</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adalimumab ( <i>Humira</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Certolizumab Pegol ( <i>Cimzia</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Etanercept ( <i>Enbrel</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Golimumab ( <i>Simponi</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Infliximab ( <i>Remicade</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Rituximab ( <i>MabThera</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Tocilizumab ( <i>RoActemra</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Andere, und zwar _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b><u>Steroide und NSAR:</u></b>			<b>Dosierung in mg/ Tag</b>	<b>Seit wann? (Bitte schätzen)</b>
Kortison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Dexamethason ( <i>Fortecortin, Lipotalon</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Hydrocortison (= Kortisol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Methylprednisolon (u. a. <i>Metypred, M PredniHEXAL, Urbason</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Prednisolon ( <i>Solu-Decortin H</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Prednison (u. a. <i>Decortin, Cutason</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Diclofenac ( <i>Voltaren</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Ibuprofen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Indometacin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Coxibe (u. a. <i>Arcoxia, Celebrex, Onsenal</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

**5. Welche Begleiterkrankungen sind Ihnen bekannt?**

(Bitte alle bekannten Erkrankungen ankreuzen)

- Bluthochdruck
- Herzinfarkt in der Vergangenheit, Erkrankung der Herzkranzgefäße
- Herzschwäche, andere Herzerkrankungen
- Schlaganfall in der Vergangenheit
- chronische Lungenerkrankung
- Asthma
- chronisches Nierenversagen, Störung der Nierenfunktion
- Lebererkrankungen
- Diabetes (Zuckerkrankheit)
- Hyperlipidämie (erhöhter Gehalt des Blutes an Fetten, Cholesterin)
- Gicht
- Osteoporose
- Epilepsie
- psychische Erkrankungen
- Tumorleiden
- Erbleiden
- Sonstiges \_\_\_\_\_

**6. Wogegen sind Sie in den vergangenen zwei Jahren geimpft worden?**

(Mehrfachnennungen möglich)

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Influenza (Gripeschutz)      | <input type="checkbox"/> Varizellen (Windpocken) |
| <input type="checkbox"/> Tetanus (Wundstarrkrampf)    | <input type="checkbox"/> Hämophilus influenzae B |
| <input type="checkbox"/> Diphtherie                   | <input type="checkbox"/> Meningokokken           |
| <input type="checkbox"/> Pertussis (Keuchhusten)      | <input type="checkbox"/> Hepatitis B (Gelbsucht) |
| <input type="checkbox"/> Polio (Kinderlähmung)        | <input type="checkbox"/> Röteln                  |
| <input type="checkbox"/> Humanes Papillomavirus (HPV) | <input type="checkbox"/> Ich weiß nicht          |
| <input type="checkbox"/> Pneumokokken                 |  |

**7. Nehmen Sie die jährliche Gripeschutzimpfung vorbeugend wahr?**

- |                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
|-----------------------------|-------------------------------|

## Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

**Im Folgenden interessieren uns Ihre zurückliegenden Infektionsepisoden und die gegebenenfalls erfolgte ärztliche Behandlung. Die Fragen beziehen sich zunächst auf die vergangenen 3 Monate und anschließend auf die vergangenen 12 Monate.**

**8. Litten Sie in den zurückliegenden 3 Monaten an einer Infektion?**

- JA  WEISS NICHT  
 NEIN (dann bitte weiter zu Frage 9)

**Wenn JA, wie oft in diesen 3 Monaten?**

- 1-2  3-5  5-10  mehr als 10

**Welche Infektionen waren das im konkreten Falle?**

(Mehrfachnennungen möglich)

	Falls mehr als 1x bitte Anzahl angeben	Schätzen Sie bitte den Schweregrad ein: 1 (sehr leicht) → 5 (sehr schwer)				
		1	2	3	4	5
01 Atemwegsinfektion: z.B. Bronchitis, Erkältung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Grippe	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Lungenentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Harnwegsinfektion, Blasenentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 Durchfallerkrankungen	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06 Haut- und Weichteilinfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07 Mandelentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08 Augeninfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09 Gelenkinfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Hepatitis	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Sonstiges _____	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Waren Sie wegen der oben genannten Infektionen in ärztlicher  
Behandlung?**

- JA  NEIN

**→WENN NEIN: Welche Gründe gab es dafür?**

- Ich hielt die Erkrankung nicht für schlimm.  
 Ich habe keinen Termin bei meinem Arzt bekommen.  
 Ich behandle mich bei derartigen Infektionen selbst.  
 Sonstige Gründe, und zwar \_\_\_\_\_

## Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

→ **WENN JA: Zu welchem Arzt sind Sie wegen dieser Infektion(en) gegangen?**  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Rheumatologe  Hausarzt  
 Orthopäde  anderer Facharzt

Hat der Arzt wegen dieser Infektion(en) Untersuchungen veranlasst?  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Körperl. Untersuchung („Abhören“)  Ultraschall  
 Blutentnahmen  Andere  
 Röntgen

Wurden Sie wegen der Infektion(en) in ein Krankenhaus eingewiesen?

- JA  NEIN

Erhielten Sie Antibiotika?

- JA  NEIN

**WENN JA, welches Präparat war das und wie lange haben Sie es genommen?**

Präparat: \_\_\_\_\_

Dauer der Einnahme (in Tagen): \_\_\_\_\_

oder  Ich WEISS ES NICHT

**Führen Sie die Infektion(en) Ihrer Meinung nach auf die Rheumamedikamente zurück?**

- Absolut  Eher Ja  Teils, teils  Eher Nein  Ausgeschlossen

**Wurden wegen dieser Infektion(en) die Rheumamedikamente geändert bzw. abgesetzt?**

- JA  WEISS NICHT  
 NEIN

WELCHE Medikamente?	Abgesetzt? JA/ NEIN	Dosis reduziert? JA/ NEIN

## Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

**9. Litten Sie in den zurückliegenden 12 Monaten an einer Infektion?**

- JA  WEISS NICHT  
 NEIN (dann bitte weiter zu Frage 10)

**Wenn JA, wie oft in diesen 12 Monaten?**

- 1-2  3-5  5-10  mehr als 10

**Welche Infektionen waren das im konkreten Falle?**

(Mehrfachnennungen möglich)

	Falls mehr als 1x bitte Anzahl angeben	Schätzen Sie bitte den Schweregrad ein: 1 (sehr leicht) → 5 (sehr schwer)				
		1	2	3	4	5
01 Atemwegsinfektion: z.B. Bronchitis, Erkältung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Grippe	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Lungenentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Harnwegsinfektion, Blasenentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 Durchfallerkrankungen	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06 Haut- und Weichteilinfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07 Mandelentzündung	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08 Augeninfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09 Gelenkinfektion	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Hepatitis	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Sonstiges _____	___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Waren Sie wegen der oben genannten Infektionen in ärztlicher  
Behandlung?**

- JA  NEIN

→**WENN NEIN: Welche Gründe gab es dafür?**

- Ich hielt die Erkrankung nicht für schlimm.  
 Ich habe keinen Termin bei meinem Arzt bekommen.  
 Ich behandle mich bei derartigen Infektionen selbst.  
 Sonstige Gründe, und zwar \_\_\_\_\_

Anhang (Fragebogen)

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

→ **WENN JA: Zu welchem Arzt sind Sie wegen dieser Infektion(en) gegangen?**  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Rheumatologe
- Orthopäde
- Hausarzt
- anderer Facharzt

Hat der Arzt wegen dieser Infektion(en) Untersuchungen veranlasst?  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Körperl. Untersuchung („Abhören“)
- Blutentnahmen
- Röntgen
- Ultraschall
- Andere

Wurden Sie wegen der Infektion(en) in ein Krankenhaus eingewiesen?

- JA
- NEIN

Erhielten Sie Antibiotika?

- JA
- NEIN

**WENN JA, welches Präparat war das und wie lange haben Sie es genommen?**

Präparat: \_\_\_\_\_

Dauer der Einnahme (in Tagen): \_\_\_\_\_

oder  ICH WEISS NICHT

**Führen Sie die Infektion(en) Ihrer Meinung nach auf die Rheumamedikamente zurück?**

- Absolut
- Eher Ja
- Teils, teils
- Eher Nein
- Ausgeschlossen

**Wurden wegen dieser Infektion(en) die Rheumamedikamente geändert bzw. abgesetzt?**

- JA
- NEIN
- WEISS NICHT

WELCHE Medikamente?	Abgesetzt? JA/ NEIN	Dosis reduziert? JA/ NEIN

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

**IHRE persönliche Meinung ist uns wichtig.**

**10. Wählen Sie aus den unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen von Rheumamedikamenten die 5 bedeutsamsten für SIE persönlich aus, unabhängig davon, ob Sie bereits derartige Nebenwirkungen hatten oder nicht.**

- Osteoporose (Knochenschwund)
- Durchblutungsstörungen am Herzen
- Diabetes (Zuckerkrankheit)
- Gewichtszunahme
- Nierenversagen, Nierenschäden
- Magengeschwüre
- Vermehrte Neigung zu Infektionen
- Bluthochdruck
- Linsentrübung (Grauer Star)
- Muskelschwund oder Muskelschwäche
- Ermüdungssyndrom
- Rundes volles Gesicht („Mondgesicht“)
- erhöhter Augeninnendruck (Grüner Star)
- Herzklopfen, Herzstolpern
- Atemnot
- Wundheilungsstörung
- Störungen der Merkfähigkeit
- Atherosklerose (Gefäßverkalkung)
- Dünnwerden der Haut
- Kleine Hauteinblutungen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Depressionen
- Vermehrte Neigung zu Schnupfen, Bronchitis und Lungenentzündung
- Schlafstörungen
- Libidoverlust
- Ödeme
- Fettstoffwechselstörungen
- Haarausfall
- Schwindel
- Vermehrte Neigung zu Blasen- und Harnwegsentzündungen
- Angst
- Reizmagen

Infektiöse Erkrankungen bei Patienten mit Gelenkerkrankungen etc.

**Nur für Patienten, die BIOLOGIKA nehmen:**  
(Übersicht siehe Tabelle auf Seite 2)

**11. Seit ich Biologika nehme, leide ich häufiger unter Infekten.**

Trifft nicht zu     Trifft etwas zu     Teils/ teils     Trifft eher zu     Trifft voll zu

**12. Nebenwirkungen von Biologika treten bei mir im Vergleich zu den anderen Rheumamitteln, die ich vorher eingenommen habe, insgesamt ... auf.**

viel häufiger     häufiger     gleich häufig     seltener     viel seltener

**Zuletzt noch ein paar Angaben zu Ihrer Person.**

**13. Rauchen Sie?**  JA  NEIN

→Wenn JA, seit wann rauchen Sie und wie viele Zigaretten sind das im Schnitt pro Tag?

\_\_\_\_\_

**14. Trinken Sie regelmäßig Alkohol?**

HÄUFIG (mehr als 7x/Woche)     OFTMALS (4-7x/Woche)     GELEGENTLICH (1-3x/Woche)     SELTEN (weniger als 1x/Woche)

**15. Sie sind:**  Weiblich  Männlich

**16. Sie sind geboren am:**    | / | |    | |    Monat/ Jahr

**17. Ihr Gewicht:** \_\_\_\_\_ **Ihre Körpergröße:** \_\_\_\_\_

Möchten Sie noch etwas sagen? Haben Sie noch Anmerkungen oder Kritik zum Fragebogen?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe, insbesondere ohne die Hilfe eines Promotionsberaters, angefertigt zu haben. Ich habe keine anderen als die angeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche kenntlich gemacht. Ebenfalls sind alle von anderen Personen bereitgestellten Materialien oder erbrachten Dienstleistungen als solche gekennzeichnet.

Dresden, den

---

Benjamin Tschirschwitz

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Es hat bisher keinen Versuch einer Promotion meinerseits gegeben.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel solange nicht führen darf, bis mir eine Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Dresden, den

---

Benjamin Tschirschwitz

## Tabellarischer Lebenslauf

<b>Name</b>	Benjamin Tschirschwitz
<b>Geburtsdatum/ -ort</b>	23.11.1989 in Rodewisch
<b>Konfession</b>	evangelisch
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Fremdsprachen</b>	Englisch, Spanisch, Französisch, Latein

### Schulbildung und Studium

1996 – 2000	Lessingschule Treuen
2000 – 2008	J.-H.-Pestalozzi-Gymnasium Rodewisch
2009 – 2016	Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg

### Ärztliche Weiterbildung

seit 01/ 2017	Assistenzarzt für Anästhesiologie & Intensivmedizin am Städtischen Klinikum Dresden, Standort Friedrichstadt, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
---------------	--

### Publikationen

Tschirschwitz B, Keyßer G. Wie häufig sind unkomplizierte Infektionen in der ambulanten Rheumaversorgung? Ergebnisse einer Befragung von Patienten. Akt Rheumatol 2021. online publiziert 29.03.21

### Interessen

Fußball, Radfahren, Schwimmen; Reisen

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragende fachliche Betreuung sowie das beharrliche wiederholte kritische Korrekturlesen der Dissertation bedanken.

Allen teilnehmenden Patienten gilt ein herzliches Dankeschön für die gewissenhafte und geduldige Beantwortung des Fragebogens.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der rheumatologischen Fachambulanz des Zentrums für Innere Medizin am Universitätsklinikum Halle, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. med. Christoph Schäfer, für die geduldige Einarbeitung und Kontaktherstellung zu den Patienten.

Ein weiteres Dankeschön gilt der Deutschen Rheuma-Liga Landesverband Sachsen-Anhalt e.V. sowie allen teilnehmenden niedergelassenen rheumatologischen Praxen im Raum Halle-Leipzig, im folgenden Gemeinschaftspraxis Dr. med. Th. Linde/ Dr. med. S. Wagner; Gemeinschaftspraxis für Internistische Rheumatologie Dres. med. K. Boche, F. Hamann, A. Teich; Praxis Dr. med. Th. Feist; Praxis Dr. med. A. Liebhaber; Praxis Dr. med. R. Schobeß sowie Herrn Dr. med. S. Freche aus der Sprechstunde Rheumaorthopädie des Universitätsklinikums Halle für die unkomplizierte und zuverlässige Verteilung der Fragebögen, ohne die keine so große Stichprobe zustande gekommen wäre.

Frau Nathalie Waldmann danke ich für die mehrfache Überarbeitung des Fragebogens und ihrer konstruktiven Kritik, die zur stetigen Optimierung beitrug.

Frau Ranneberg, Frau Richter und Herrn Essebier danke ich für die Unterstützung beim Vervielfältigen der Fragebögen und die vielen offenen Ohren für jedwede organisatorische Fragestellung.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Freundin Carina Wenzel sowie meiner Familie, die mich in allen Lebenslagen unterstützen und mir stets die nötige Motivation und das Durchhaltevermögen zum Absolvieren der Dissertation gaben.