

Potentielle Einflussfaktoren auf die Entwicklung von opportunistischen Pilzinfektionen bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis

Alina Purschke¹, Martin Schäfer¹, Bernhard Manger², Matthias Schneider³, Martin Feuchtenberger⁴, Charlotte Möbius⁵, Anja Strangfeld^{1,6}

1 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung; 2 Uniklinikum Erlangen, Klinik für Rheumatologie und Immunologie; 3 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie; 4 Rheumatologe, MVZ Burghausen; 5 Rheumatologin, Praxis Schwerin; 6 Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Schlussfolgerung



- Unsere Studie unterstreicht die **Seltenheit** von opportunistischen Pilzinfektionen (OPI) bei RA-Patient:innen, zeigt jedoch eine beachtliche **Letalität**.
- Die Entwicklung von OPI war mit höherer **Krankheitsaktivität**, Einnahme von **GC > 5 mg/d**, **(Ex-)Rauchen bei Männern** und einer höheren Anzahl an **relevanten Komorbiditäten** assoziiert.
- Weitere Forschung ist notwendig, um kausale Zusammenhänge zu untersuchen.

Hintergrund



Opportunistische Pilzinfektionen (OPI) sind **seltene, aber lebensbedrohliche Infektionen** bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA)¹. Die Datenlage zu Inzidenz und Risikofaktoren ist aufgrund kleiner Fallzahlen und uneinheitlicher Diagnosekriterien in Studien begrenzt.

Ziel dieser Studie: Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Entwicklung von OPI bei RA-Patient:innen und demographischen, klinischen und Therapiedaten.

Methodik



Datenquelle: deutsches Biologika-Register RABBIT, Patient:innen mit RA ≥ 18 Jahre

Studiendesign: eingebettete Fall-Kontroll-Studie (Fall-Kontroll-Verhältnis 1:5)

➤ **Fälle:** RA-Patient:innen mit OPI-Diagnose nach Winthrop et al.² oder mit Pilzösophagitis zwischen 05/2001 und 12/2022

➤ **Kontrollen:** RA-Patient:innen ohne Pilzdiagnose, gematcht nach Einschlussjahr und Alter, die min. genauso lange beobachtet wurden

Datenanalyse: multivariable logistische Regression

➤ **Untersuchte Variablen:** Geschlecht, Krankheitsdauer, DAS28-BSG, Glucocorticoid (GC)-Therapie, b/tsDMARD-Therapie, Anzahl an DMARD-Vortherapien, relevante Komorbiditäten (s. Tabelle 1), (Ex-)Rauchen, Art der behandelnden Einrichtung (Klinik o. Praxis)

➤ **Fehlende Werte:** ersetzt mittels Mehrfachimputation

Ergebnisse



Kohorte:	20,907 RA-Patient:innen (101,778 Patient:innenjahre)
Fälle:	105 RA-Patient:innen entwickelten eine OPI, davon waren 56 invasiv.
Todesfälle:	19 Patient:innen sind an oder mit der Infektion verstorben (≅ 18 % aller bzw. 34 % der invasiven OPI)
Pilzerreger:	<i>Candida</i> spp. (60 %), <i>Pneumocystis jirovecii</i> (20 %), <i>Aspergillus</i> spp. (7 %), unbekannte Pilzgattung (13 %).

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika/RA-Therapien zur letzten Visite vor Pilzdiagnose bzw. äquivalentem Messzeitpunkt

	Fälle (n=105)	Kontrollen** (n = 523)
Frauen	58 %	74 %
Alter [Jahre], Matchingkriterium	65.4 ± 11.6	65.4 ± 11.4
Krankheitsdauer [Jahre]	13.2 ± 10.9	13.7 ± 10.1
RF ⁺ und/oder ACPA ⁺	74 %	70 %
Krankheitsaktivität (DAS28-BSG)	4.1 ± 1.6	3.6 ± 1.5
Orale GC[‡]	77 %	60 %
GC-Dosis [‡] [mg/d]	6.6 ± 4.2	5.7 ± 4.2
GC > 5 mg/d [§]	39 %	25 %
Aktuelle b/tsDMARDs	70 %	58 %
# DMARD-Vortherapien	5.1 ± 2.5	4.9 ± 2.7
≥ 1 der folgenden Komorbiditäten	66 %	36 %
Diabetes mellitus	25 %	14 %
(Z.n.) Krebserkrankung	9 %	6 %
chron. Nierenerkrankung	15 %	8 %
chron. Lebererkrankung	8 %	4 %
chron. Lungenerkrankung	31 %	13 %
Autoimmunerkrankung (ohne RA)	8 %	6 %
Blutbildstörung	8 %	2 %
Hospitalisierungen, letzte 12 Monate	31 %	11 %
(Ex-)Rauchen	73 %	59 %

Werte sind in % oder als Mittelwert ± SD angegeben. **für 2 Fälle konnten jeweils nur 4 Kontrollen gezogen werden; [‡]6 Monate vor dem letzten Messzeitpunkt vor Pilzdiagnose; [§] von allen Pat., die GC erhalten haben

➤ Fälle waren seltener **Frauen**, nahmen häufiger **GC** ein, hatten häufiger eine aktuelle **b/tsDMARD-Therapie**, mehr relevante **Komorbiditäten**, waren häufiger **(Ex-)Raucher:innen** und wurden häufiger in den letzten 12 Monaten vor Pilzinfektion **hospitalisiert**.

➤ Mit dem Auftreten von Pilzinfektionen waren folgende Faktoren assoziiert:

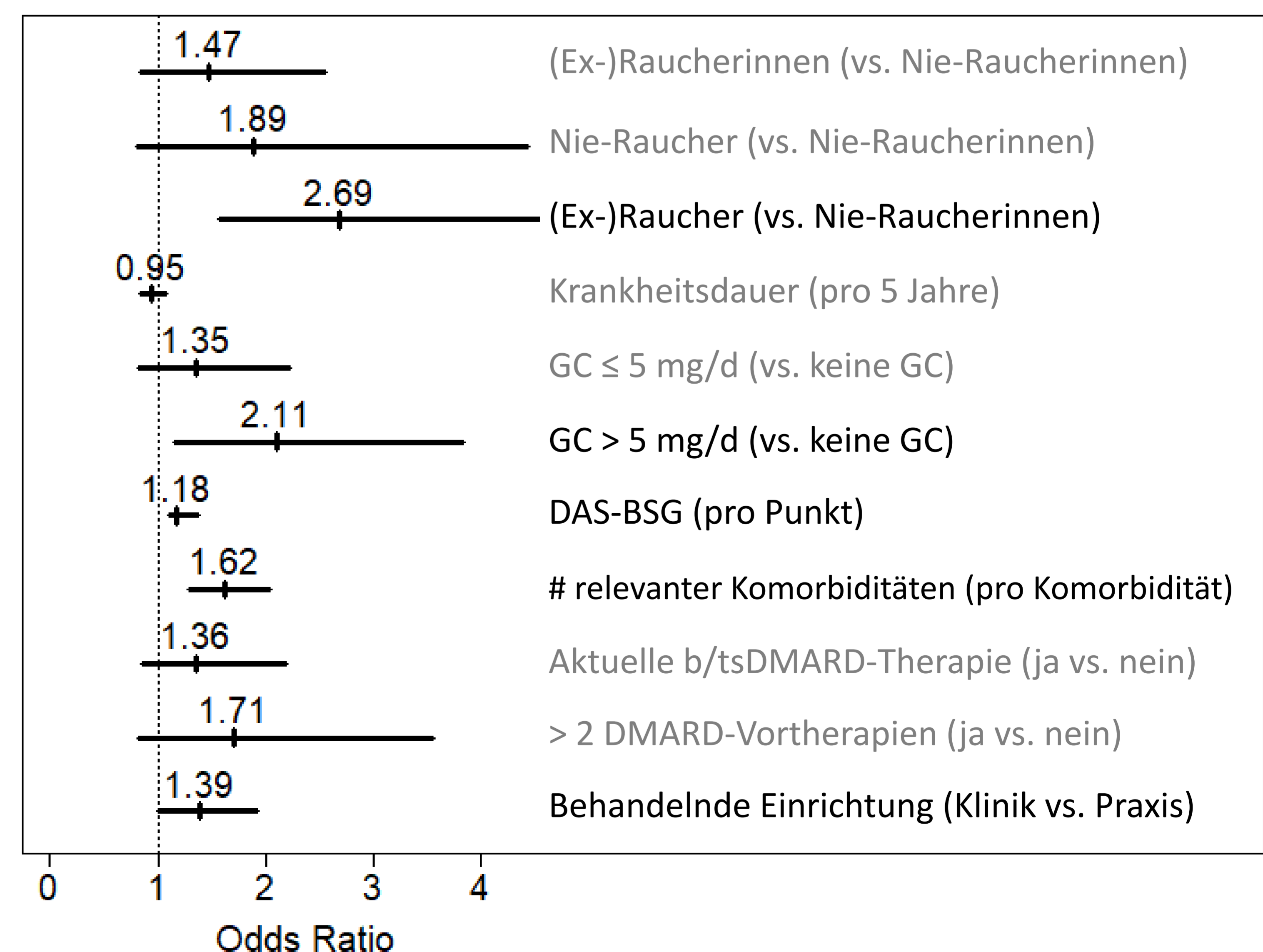


Abbildung 1: Odds Ratios für die Entwicklung von OPI mit 95%-Konfidenzintervallen