

Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Rheumatologie

Für das Antibiotikum Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol; COTRIM) besteht derzeit ein Lieferengpass über den auch das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Fachkreise informiert hat. Die Dauer des Engpasses ist derzeit nicht abschätzbar. Mit den folgenden Informationen möchte die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. den behandelnden Ärztinnen und Ärzte kurzfristig eine praktische Entscheidungshilfe zum potenziellen Einsatz von Alternativen geben.

Cotrimoxazol wird bei Patient:innen mit rheumatologischen Erkrankungen unter starker Immunsuppression und daraus resultierend hohem Infektionsrisiko insbesondere zur Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP) eingesetzt (480mg/Tag oder 960mg dreimal/Woche).

PjP-Risiko in der Rheumatologie:

Das Risiko für opportunistische Infektionen nimmt mit Art und Intensität einer spezifischen Therapie zu und korreliert mit der Grunderkrankung, der Aktivität der Erkrankung, dem Vorliegen von Komorbiditäten und der Intensität der Immunsuppression.

Dabei ist das Risiko für eine PjP zu einem geringeren Anteil durch die Grunderkrankung (besonders hoch bei GPA, PAN und Polymyositis (Filiatre et al.)) und zu einem höheren Anteil durch die immunsuppressive Therapie bedingt. Folgende Risikofaktoren sind bekannt:

- Glukokortikoidtherapie mit (15-)>30 mg Prednison-Äquivalent täglich für >4 Wochen (Park 2018 und 2019)
- Rituximab (Anti-CD20) Therapie (Park 2022)
- Cyclophosphamid-Therapie (Whintrop)
- CD4 (T-Helfer) Zellen <200/ μ L
- Lymphopenie
- Komorbiditäten (Alter, Gewicht, Lungenerkrankung, niedriges IgG bei RA unter b/ts DMARDs (Sonamoto))

PjP-Prophylaxe:

Die Indikationsstellung für eine Cotrimoxazol-Prophylaxe beruht auf der Basis von Evidenz und Empfehlungen (u. a. Yates, Fanourakis, Fragoulis). Diese besagen, dass eine Prophylaxe gegen PjP bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen in Betracht gezogen werden sollte, bei denen hohe Dosen von Glukokortikoiden eingesetzt werden, insbesondere in Kombination mit Immunsuppressiva und in Abhängigkeit vom Nutzen-Risiko-Verhältnis (Fragoulis).

Bei Unverträglichkeit oder fehlender Verfügbarkeit von Cotrimoxazol stehen folgende Substanzen der zweiten Wahl zur Verfügung:

- Dapson: hoch wirksam, wird oral appliziert. Dapson führt bei ca. 20% der Patienten zu einer Hämolyse, die insbesondere bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel lebensbedrohlich sein kann. Dapson hat keine Zulassung für die Prophylaxe der PjP. Empfohlene Dosierung: 2x50 mg mg/Tag
- Atoquavon: gut verträglich und nicht mit hämatologischer Toxizität belastet. Atoquavon hat keine Zulassung für die Prophylaxe der PjP. Der Preis liegt deutlich oberhalb des Preises von Cotrimoxazol und dem Preis der anderen Alternativen. Dosierung: 1500 mg/Tag
- Pentamidin-Inhalation: gute Schutzwirkung, ist den systemisch applizierten Arzneimitteln in seiner Wirksamkeit aber unterlegen und schützt nicht vor Toxoplasmose. Erforderlich ist eine spezielle Ausrüstung zum Schutz des Personals und anderer Patienten. Pentamidin hat eine Zulassung für die Prophylaxe der PjP. Empfohlene Dosierung: 300 mg einmal monatlich

Therapie der PjP:

Cotrimoxazol ist Mittel der ersten Wahl in der Therapie der PjP. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes wird es oral oder intravenös eingesetzt. Alternativen bei Nichtverfügbarkeit von Cotrimoxazol sind (in dieser Reihenfolge) Clindamycin + Pyrimethamin, Trimethoprim + Dapson, oder intravenöses Pentamidin. Die Wahl der Arzneimittel erfolgt in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes und unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen.

Literatur:

1. Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie Aktuelle Empfehlungen, Cotrimoxazol Versorgungsengpass 2. 3. 2020
2. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S et al.: Successful Chemoprophylaxis for Pneumocystis Carinii Pneumonitis. *N Engl J Med* 297:1419-1926, 1977. DOI: 10.1056/NEJM197712292972602
3. Stern A, Green H, Paul M et al.: Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD005590. DOI: 10.1002/14651858.CD005590.pub3
4. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM et al.: Atovaquone compared with dapson for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group.* *N Engl J Med* 339:1889-1895, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199812243392604
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A. Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 2019:736-45.
6. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, Fresnel A, Guiguen C, Le Tulzo Y, Jégo P, Tattevin P. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med.* 2014 Dec; 127(12): 1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25058862.
7. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar JR, Roblot F, Tattevin P. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH [Pneumocystosis in non-HIV-infected immunocompromised patients]. *Rev Med Interne.* 2016 May; 37(5):327-36. French. doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.002. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26644039.

8. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, Atzeni F, Behrens GM, Bijlsma JW, Böhm P, Constantinou CA, Garcia-Diaz S, Kapetanovic MC, Lauper K, Luís M, Morel J, Nagy G, Poleverino E, van Rompay J, Sebastiani M, Strangfeld A, de Thurah A, Galloway J, Hyrich KL. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 3; ard-2022-223335. doi: 10.1136/ard-2022-223335. Epub ahead of print. PMID: 36328476.
9. Park JW, Curtis JR, Jun KI, Kim TM, Heo DS, Ha J, Suh KS, Lee KW, Lee H, Yang J, Kim MJ, Choi Y, Lee EB. Primary Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients Receiving Rituximab. *Chest*. 2022 May;161(5):1201-1210. doi: 10.1016/j.chest.2021.11.007. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34788668
10. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):644-649.
11. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids: clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):207.
12. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, *et al*. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:497–502.
13. Winthrop KL, Baddley JW. *Pneumocystis* and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):631-633. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212588. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29459427.
14. Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al*. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–94
15. Wolfe RM, Beekmann SE, Polgreen PM, Winthrop KL, Peacock JE Jr. Practice Patterns of *Pneumocystis* Pneumonia Prophylaxis in Connective Tissue Diseases: A Survey of Infectious Disease Physicians. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jul 12;6(9):ofz315. doi: 10.1093/ofid/ofz315. PMID: 31660399; PMCID: PMC6798249.
16. Wolfe RM, Peacock JE. *Pneumocystis pneumonia* and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19:35.
17. Sonomoto K, Tanaka H, Nguyen TM, Yoshinari H, Nakano K, Nakayamada S, Tanaka Y. Prophylaxis against pneumocystis pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with b/tsDMARDs: insights from 3787 cases in the FIRST registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1831-1840. doi: 10.1093/rheumatology/keab647. PMID: 34382090; PMCID: PMC9071566.

Stand: 30.11.2022

Kontakt:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
 Geschäftsstelle
 Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
 10179 Berlin
 Tel. +49 30 240 484 70
 Fax +49 30 240 484 79
 E-Mail: info@dgrh.de
dgrh.de