

Infektionen bei Patienten unter Antirheumatika-Therapie

Eine systematische Übersicht

W. Handrick

IMD Labor Oderland, Frankfurt an der Oder

■ Einleitung

Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass die Therapie mit modernen Antirheumatika mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist. Dies beruht einerseits auf dem immunsuppressiven Effekt dieser Präparate und andererseits aber auch auf der erhöhten Infektionsdisposition der Patienten durch die jeweilige Grundkrankheit. Aber auch das bei vielen Patienten feststellbare höhere Alter mit den damit assoziierten Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus) dürfte eine Rolle spielen [243–296].

Bei Kindern und Jugendlichen kommt es seltener zu solchen Infektionen, und diese zeigen dann einen eher milderen Verlauf. Aber auch schwere Infektionen können auftreten.

Bei den Infektionen ist zu unterscheiden zwischen neuen Infektionen einerseits (z. B. durch Streptokokken, Pneumokokken, Listerien) und Reaktivierungen latenter Infektionen andererseits (z. B. Tuberkulose, Syphilis, Toxoplasmose, M. Whipple, Hepatitis-B-Virus-Infektion).

■ Methodik

Alle erreichbaren kasuistischen Mitteilungen in der Literatur in deutscher, englischer oder französischer Sprache [1–227], in denen jeweils über 1–4 Patienten mit solchen Infektionen (mit Erregernachweis) berichtet wurde, wurden ausgewertet. Das Ziel bestand darin, festzustellen, welche Infektionen bei diesen Patienten überhaupt auftraten und ob es auffällige Beziehungen zwischen bestimmten Erregern und bestimmten Antirheumatika gab.

Berichte über klinisch charakteristische Infektionen bei solchen Patienten, bei denen aber kein Erregernachweis erfolgte, wurden extra erfasst [228–242].

*Therapie – NSAR – DMARD – Biologika –
Infektionen – Infektionsprophylaxe*

internistische praxis 57, 621–639 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Ergebnisse

1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Eingesetzte Mittel

Am häufigsten im Zusammenhang mit Infektionen wurde Diclofenac [8, 35, 63, 115, 121, 152, 156, 167, 169, 170, 171, 177, 214] genannt (oft intramuskulär appliziert), weniger häufig Ibuprofen [28, 52, 68, 72, 119, 165, 198] und nur vereinzelt wurden Indometacin [35, 210], Piroxicam [167, 189], Flurbiprofen [210], Tenoxicam [63], Morniflummat [142, 167], Ketorolac [152] und Rofecoxib [15] genannt.

Indikationen

Hauptsächlich wurden diese Mittel wegen ihrer analgetischen, antientzündlichen bzw. antipyretischen Wirkung verordnet: unklare Schmerzzustände, Fieber, Schmerzen nach Entbindung, Therapie bzw. Prophylaxe von Schmerzen bei operativen Eingriffen (Sectio caesarea, endoskopische Polypektomie, Entfernung von Exostosen bzw. Hämorrhoiden, Zahnextraktion).

Weitere Indikationen waren Traumata bzw. traumatische Verletzungen, Urolithiasis, Varizellen, Herpes zoster, Gicht, Rheumatoidarthritis, Ruhr.

Erreger der Infektionen

Am häufigsten wurden A-Streptokokken [15, 28, 35, 156, 167, 170, 171, 177, 189, 210], weniger häufig Pneumokokken [63, 68, 142], *E. coli* [8, 152, 214], Staphylokokken [52, 210] und *Clostridium difficile* [115, 169] nachgewiesen.

In Einzelfällen handelte es sich um Infektionen durch *Streptococcus anginosus* [165], B-Streptokokken [210], Meningokokken [198], Klebsiellen [210], *Enterobacter spp.* [52], *Pseudomonas spp.* [121], *Acinetobacter spp.* [52], *Shigella flexneri* [72], *Treponema pallidum* [119].

Klinische Manifestationen

Haut, Weichgewebe: Haut-Weichgewebe-Infektionen stehen im Vordergrund des Interesses, das Spektrum reicht von der einfachen Dermatitis/

Cellulitis bis zur nekrotisierenden Fasziiitis/Sepsis. Die wichtigsten Erreger waren A-Streptokokken [15, 28, 35, 156, 167, 170, 171, 177, 189, 210]. Weniger häufig wurden diese Infektionen durch Gramnegative [8, 52, 121, 152, 210, 214], Pneumokokken [63, 142] bzw. Staphylokokken [52, 210] hervorgerufen.

In Einzelfällen handelte es sich um Infektionen anderer Organe:

- ZNS: Meningitis [198], Hirnabszess [165], Neurosyphilis [119]
- Lunge: Pleuropneumonie mit Lungenabszess [68]
- Niere: aggressive Pyelonephritis [8]
- Darm: pseudomembranöse Enterokolitis [115, 169]
- Systemische Infektion: Shigellen-Bakteriämie [72]

Letale Verläufe kamen vor, insbesondere bei der nekrotisierenden Fasziiitis.

2. Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs)

Eingesetzte Mittel

Das hier am häufigsten eingesetzte Mittel war Methotrexat. Deutlich seltener bzw. nur vereinzelt wurden Azathioprin [139, 148, 175, 205], Leflunomid [40, 114, 132, 163], Mycophenolat mofetil [3, 90, 111] und Hydroxychloroquin [40] genannt.

Indikationen

Die meisten Patienten, bei denen diese Substanzen eingesetzt wurden, litten an Rheumatoidarthritis (einschließlich der juvenilen Rheumatoidarthritis und des adulten Still-Syndroms).

Weitere Indikationen waren Psoriasis [107, 108, 125, 163, 173], Colitis ulcerosa [139, 205], M. Crohn [27, 175], Zustand nach Organtransplantation [111, 148], systemischer Lupus erythematodes [88], Pemphigus vulgaris [3], schweres Asthma [66], serpiginöse Chorioiditis [90], Polymyalgia rheumatica [162].

Erreger der Infektionen

Bakterien: Als häufigste Infektionserreger bei diesen Patienten erwiesen sich Listerien [3, 88, 107, 111, 125, 130, 139, 158, 159, 202, 205]. Aber auch A-Streptokokken [15, 40], *Tropheryma whipplei* [114, 163], G-Streptokokken [132], Staphylokokken [101], *Bartonella henselae* [108], *Pasteurella multocida* [29], Klebsiellen [90], Nokardien [133] und *Mycobacterium marinum* [30] konnten als Erreger der Infektion nachgewiesen werden.

Viren: Varicella-Zoster-Virus [66], Herpes simplex-Virus [175], Cytomegalovirus [162], Hepatitis B-Virus [76] und Molluscum contagiosum-Virus [27] sind hier zu nennen.

Pilze: *Pneumocystis jiroveci* [93, 194], *Cryptococcus neoformans* [148], *Histoplasma capsulatum* [84].

Protozoen: Leishmanien [95, 173, 213].

Klinische Manifestationen

Bakterielle Infektionen: Neben Sepsis/Bakteriämie [90, 111, 130, 139] sind hier zu nennen: Meningitis [3], Enzephalitis [159], Hirnabszess [107, 205], Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom [40], septische Arthritis bzw. infiziertes Gelenkimplantat [29, 88, 101, 125, 158, 202], Peritonitis [111], nekrotisierende Faszitis [15, 132], Haut-Weichgewebe-Infektion [30, 133], bazilläre Angiomatose [108], M. Whipple [114, 163].

Virusinfektionen: Schwere Varizellen-Pneumonie [66], B-Hepatitis-Reaktivierung [76], Molluscum contagiosum-Infektion [27], disseminierte kutane Herpes simplex-Virus-Infektion [175], Cytomegalovirus-Pneumonitis [162].

Infektionen durch sonstige Erreger: Pulmonale Histoplasmose [84], Pneumocysten-Pneumonie [93, 194], kutane Leishmaniose [173], viszerale Leishmaniose [95, 213], Kryptokokken-Meningitis [148].

Letale Verläufe kamen vor.

3. Biologika

Eingesetzte Mittel

Das eindeutig am häufigsten genannte Mittel dieser Gruppe war Infliximab. Es folgen mit abnehmender Häufigkeit Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab und Rituximab. Nur vereinzelt wurden Anakinra, Golimumab und Alemtuzumab verordnet.

Indikationen

Die mit Abstand wichtigste Indikation war die Rheumatoïdarthritis (einschließlich der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis). Weitere Indikationen (mit abnehmender Häufigkeit) waren M. Crohn, Psoriasis/Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis/Spondylarthropathie, Colitis ulcerosa, adultes Still-Syndrom, Zustand nach Stammzelltransplantation [12, 70], Vasculitis mit Kryoglobulinämie [136, 172], Dermatomyositis [41], Polymyositis [126], Pyoderma gangraenosum [209], diffuse kutane systemische Sklerose [127], M. Behcet [176], Wegenersche Granulomatose [61], Sweet-Syndrom [54], Non-Hodgkin-Lymphom [123], Sarkoidose [192], Leukämie [137].

Erreger der Infektionen

Bakterien: Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren nicht-tuberkulöse Mykobakterien, gefolgt von Listerien, *Tropheryma whipplei*, Nokardien, *Mycobacterium tuberculosis* und Legionellen.

Zu den weniger häufig nachgewiesenen Erregern gehörten Staphylokokken [41, 71, 81, 140, 179, 217, 223], Pneumokokken [19, 45, 61, 94, 149, 168], *Mycoplasma hominis/Ureaplasma spp.* [12, 67, 109, 123], *Treponema pallidum* [16, 26, 31, 96, 119] und A-Streptokokken [39, 56, 164, 208].

Vereinzelt wurden auch andere Streptokokken [32, 37], Salmonellen [97, 147], *Actinomyces spp.* [44, 127], *Rhodococcus equi* [73, 137], *Moraxella catarrhalis* [151], *Mycobacterium bovis* [57], *Mycobacterium leprae* [180], *E. coli* [71], *Pasteurella multocida* [134], *Francisella tularensis* [104], *Rothia dentocariosa* [224] und *Coxiella burnetii* [183] nachgewiesen.

Pilze: Es wurden folgende Spezies (geordnet nach der Häufigkeit des Vorkommens) als Erreger der Infektionen nachgewiesen: *Cryptococcus neoformans* [45, 78, 106, 144, 185, 204], *Aspergillus* ssp. [74, 118, 188, 218, 223], *Pneumocystis jiroveci* [182, 196, 197, 199, 212], *Histoplasma* spp. [33, 65, 166, 222], *Blastomyces dermatitidis* [131, 190], *Mucor* sp. [187].

Viren: Hier sind Nachweise von Varicella Zoster-Virus [112, 206, 216], Cytomegalovirus [77, 80, 176], *Molluscum contagiosum*-Virus [43, 46] und Herpes simplex-Virus [87] zu nennen.

Parasiten: Leishmanien [18, 22, 25, 51, 58, 79, 110, 200], Toxoplasmen [70, 117, 146, 160, 172, 226], *Sarcoptes scabiei* [17, 157].

Klinische Manifestationen

Infektionen der Lunge (einschließlich Bronchien, Mundhöhle, Pharynx, Sinus maxillaris): Erreger der Infektionen waren (mit abnehmender Häufigkeit) nicht-tuberkulöse Mykobakterien [103, 124, 126, 128, 150, 174, 201, 211], Legionellen [4, 13, 23, 55, 83, 89, 122, 221], *Pneumocystis jiroveci* [182, 196, 197, 199, 212], *Mycobacterium tuberculosis* [21, 24, 50, 209], Nokardien [53, 155, 196, 215], *Aspergillus* spp. [74, 118, 218], *Cryptococcus* spp. [45, 78, 185], Pneumokokken [45, 149, 168], *Rhodococcus equi* [73, 137], *Actinomyces* spp. [44, 127], Staphylokokken [81, 179], Listerien [69], *Streptococcus viridans* [32], *Mycobacterium bovis* [57], Herpes simplex-Virus [87], *Histoplasma* spp. [222], *Blastomyces dermatitidis* [131].

Systemische Infektionen: Sepsis, bakteriämische Infektionen [19, 71, 98, 100, 134, 141, 147, 164, 207, 224], Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom [208]; viszerale Leishmaniose [18, 22, 25, 51, 58, 110, 200]; Syphilis [16, 26, 32, 96]; disseminierte Tuberkulose [24, 45, 195, 203]; disseminierte Nokardiose [7, 54, 219]; disseminierte Histoplasmose [33, 65]; disseminierte Kryptokokkose [106, 204]; disseminierte *Mycobacterium marinum*-Infektion [48]; disseminierte Infektion durch *Mycobacterium*

avium-Komplex [174]; disseminierte Infektion durch *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma parvum* [123]; disseminierte Mukormykose [187]; disseminierte Varizellen [216]; disseminierte Zytomegalie [80].

Haut, Weichgewebe, Sehnen, Lymphknoten: Haut- und Weichgewebe-Infektionen, Abszesse [14, 20, 36, 37, 42, 49, 60, 62, 75, 93, 105, 113, 116, 120, 143, 192]; kutane Nokardiose [5, 59, 186]; nekrotisierende Faszitis [41, 39]; *Molluscum contagiosum*-Infektion [43, 46]; *Scabies norvegica* [17, 157]; ausgeprägter Herpes zoster [112]; kutane Blastomykose [190]; kutane Leishmaniose [79]; Lymphadenitis bei Tularämie [104]; Lepra-Reaktivierung [180].

Zentralnervensystem: Listeriose [1, 11, 34, 38, 69, 86, 91, 129, 153, 154, 220]; zerebrale Toxoplasmose [70, 146, 160, 172, 226]; Pneumokokken-Meningitis/-Enzephalitis [61, 94]; Syphilis [96]; Zoster-Meningitis [206]; zerebrale Aspergillose [188]; *Cryptococcus*-Meningitis [144]; granulomatöse Amöbenenzephalitis [136].

Knochen, Gelenke, Muskeln: Septische Arthritis/Osteomyelitis [12, 56, 67, 97, 100, 140, 145, 151, 161, 178, 217, 225]; infizierte Baker-Zyste [223]; tuberkulöse Pyomyositis [138].

M. Whipple: Diarrhoe, Fieber, Gewichtsverlust, Malaise, Endokarditis [2, 6, 9, 10, 47, 64, 82, 102, 109, 191, 193, 227].

Abdomen, Leber: Listerien-Cholezystitis [69], Zytomegalie-Kolitis [176], granulomatöse Hepatitis durch *Histoplasma capsulatum* [166].

Urogenitaltrakt: Urogenitaltuberkulose [184]; Prostata-Abszess [181].

Herz: Endokarditis [99, 183].

Auge: Zytomegalie-Retinitis [77]; Toxoplasma-Chorioretinitis [117].

Über letale Verläufe liegen verschiedene Mitteilungen vor.

■ Diskussion

Methodik

Diese Analyse gibt lediglich einen Überblick darüber, welche Infektionen beim Einsatz der verschiedenen Antirheumatika vorkommen können. Sie erlaubt keine Aussage zur Inzidenz dieser Infektionen bei den mit Antirheumatika behandelten Patienten.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Hier handelte es sich praktisch immer um Monotherapien, und die Patienten litten nicht an die Immunabwehr ungünstig beeinflussenden Grundkrankheiten, was die Beurteilung dieser Substanzen bezüglich ihrer infektionsdisponierenden Rolle erleichterte.

Lange Zeit war es völlig unklar, warum es bei einzelnen Patienten nach NSAR-Gabe zu (z. T. schweren) Infektionen kommen kann. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Assoziation zwischen Trauma (Weichgewebe, Muskel), Einsatz von NSAR und Auftreten von Infektionen, insbesondere durch A-Streptokokken, hin. Dabei kann es sich sowohl um penetrierende Traumata (intramuskuläre Injektion, Sectio caesarea, andere operative Eingriffe) als auch um nicht-penetrierende Traumata (z. B. Prellung, Zerrung, Verstauchung) bzw. minimale oberflächliche Verletzungen handeln [35, 142, 214, 237, 250, 261].

A-Streptokokken waren in dieser Gruppe die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Im Unterschied zu den beiden anderen Antirheumatika-Gruppen wurden hier aber keine Listerien, Mykobakterien, Viren oder Pilze als Verursacher der Infektionen nachgewiesen. Dies ist bei der kalkulierten Antibiotika-Therapie zu beachten.

Basistherapeutika

Die Beurteilung dieser Mittel bezüglich ihrer infektionsdisponierenden Wirkung war insofern schwierig, da diese Substanzen oft in Kombination mit anderen Mitteln eingesetzt wurden (NSAR, Kortikosteroide). Bei der Beurteilung wurde die Meinung der jeweiligen Autoren der Kasuistiken weitgehend berücksichtigt. Kombinationen mit Biologika wurden aber hier nicht erfasst.

Listerien waren die am häufigsten nachgewiesenen Erreger (klinische Diagnosen: septische Arthritis, Sepsis, Meningitis, Hirnabszess, Enzephalitis). Das bakterielle Erregerspektrum war insgesamt breiter als das bei den NSAR-Patienten (z. T. handelte es sich dabei um selten vorkommende Erreger). Außer bakteriellen Erregern konnten hier in einigen Fällen auch Viren, Pilze und Protozoen (Leishmanien) nachgewiesen werden.

Eine wirksame Antibiotika-Therapie setzt bei diesen Patienten eine besonders gute mikrobiologische Diagnostik voraus. Das für die kalkulierte Therapie gewählte Antibiotikum bzw. die Antibiotika-Kombination sollte auf alle Fälle auch Listerien erfassen.

Biologika

Die Analyse ergab, dass diese Patienten deutlich häufiger mit Infliximab behandelt wurden als mit Etanercept. Dies könnte auch dadurch bedingt sein, dass die Therapie mit Infliximab offensichtlich mit einem höheren Infektionsrisiko assoziiert ist als die mit Etanercept [33, 45, 273].

Das Erregerspektrum der Infektionen war bei diesen Patienten deutlich breiter als dasjenige bei Patienten, die mit NSAR bzw. Basistherapeutika behandelt wurden.

Am häufigsten handelte es sich um Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (überwiegend *Mycobacterium marinum*), gefolgt von Listeria-Infektionen.

Die Publikationen über Blastomyces- und Histoplasma-Infektionen stammten aus den USA, diejenigen über Leishmaniose aus Mittelmeerländern und die Berichte über die Lepra aus Griechenland bzw. den USA [180, 229, 233, 236].

Dass die pulmonalen Infektionen häufiger durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien als durch *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen wurden, dürfte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass die Publikationen meist aus entwickelten Ländern (mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz) kamen, andererseits aber auch darauf, dass eine Tuberkulose bei diesen Patienten oft extrapulmonal verläuft.

Dass relativ viele Infektionen in dieser Gruppe systemisch (disseminiert) verliefen, ist erklärbar durch die Inaktivierung des Tumor-Nekrose-Faktors alpha durch die Biologika (der Tumor-Nekrose-Faktor ist wichtig für die »Eingrenzung« mancher Infektionen durch Bildung von Granulomen).

Bei den Patienten mit der Diagnose »M. Whipple« könnte es sich um Patienten gehandelt haben, bei denen die Frühsymptome des M. Whipple zunächst als chronische seronegative Rheumatoarthritis [6, 9, 10], adultes Still-Syndrom [102, 114, 227] oder multisegmentale Spondylitis [193] fehlgedeutet wurden. Erfolgt bei diesen Patienten eine Therapie mit einem Basis-Therapeutikum oder einem Biologikum, kann es zu einer u. U. massiven Verschlechterung der klinischen Symptomatik (»paradoxe Reaktion«) infolge Exazerbation des bis dahin noch nicht diagnostizierten M. Whipple kommen, bis zum Auftreten einer »kulturnegativen« Endokarditis [6, 10, 47]. Dasselbe kann aber auch bei Patienten mit gesicherter rheumatologischer Erkrankung vorkommen.

Es ist wichtig, dem mikrobiologischen Labor bei der Einsendung von Untersuchungsmaterial mitzuteilen, dass bei diesen Patienten auch ungewöhnliche Erreger, die sich mit bakteriologischen Routine-Untersuchungsmethoden nicht nachweisen lassen, die Verursacher der Infektion sein können.

Die Antibiotika-Therapie ist bei diesen Patienten in besonderem Maße von einer kompetenten und schnellen mikrobiologischen Diagnostik abhängig, denn auch bei diesen Patienten wurde über letale Verläufe berichtet.

■ Bemerkungen zur Infektionsprophylaxe bei antirheumatischer Therapie

Patient

1. Berücksichtigung aller Empfehlungen zur Vermeidung der Übertragung von Listerien auf den Patienten, z. B. Verzicht auf den Genuss von nicht-pasteurisierter Milch und daraus hergestellten Lebensmitteln (Weichkäse u. a.) sowie von rohem Fleisch [45, 86, 183, 205].
2. Verzicht auf den Genuss von rohem bzw. ungenügend erhitztem Fleisch (Salmonellen, Listerien, Toxoplasmen) und rohen Eiern (Salmonellen) [257].
3. Möglichst kein Kontakt zu Patienten mit kontagiösen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Varizellen).
4. Kein enger Kontakt zu Tieren, insbesondere Haustieren, z. B. Hunde (Pasteurellen, Salmonellen), Katzen (Pasteurellen, Toxoplasmen, *Bartonella henselae*), Reptilien (Salmonellen), Vögel, z. B. Tauben, Ziervogel (Kryptokokken) [148, 185], Pferde (*Rhodococcus equi*). Über *Mycobacterium-marinum*-Infektionen bei Aquarianern (aber auch bei Anglern und Schwimmern) wurde oft berichtet [20, 75, 105].
5. Möglichst keine Reisen in Histoplasma-Endemie-Gebiete (mittlerer Westen der USA, Lateinamerika, Afrika, Indien), Blastomykose-Endemie-Gebiete (USA, z. B. Mississippi- und Ohio-Becken, Regionen im Osten und Süden der USA) sowie Leishmaniose-Endemie-Gebiete (Mittelmeerländer).
6. Vermeidung von Hautverletzungen aller Art (Stiche, Schnitte, Abschürfungen), die als Eintrittsstellen für Erreger fungieren können bei Hausarbeit, Gartenarbeit, Hobbies (z. B. Tragen von Handschuhen bei bestimmten Tätigkeiten, kein Barfußlaufen im Garten) [59, 262].

7. Patienten, die mit modernen Antirheumatika behandelt werden, sollten schon bei den geringsten Anzeichen einer beginnenden Infektion den Arzt konsultieren.

Arzt

1. Möglichst Verzicht auf intramuskuläre Injektionen [8, 177, 214].
2. Fieber und Schmerzen bei Patienten mit Varizellen bzw. Herpes zoster sollten möglichst nicht mit Ibuprofen, sondern besser mit Paracetamol behandelt werden [243].
3. Nutzung der Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe durch Impfungen vor Beginn einer antirheumatischen Therapie (Pneumokokken-, Meningokokken-, Influenza-Impfung) [249, 270, 284], aber keine Lebendimpfstoffe.
4. Über den prophylaktischen Einsatz von Cotrimoxazol bei bestimmten Patienten mit antirheumatischer Therapie wird diskutiert (Cotrimoxazol ist wirksam gegenüber Listerien, Nokardien und *Pneumocystis jiroveci* und es diffundiert gut in das ZNS) [45, 93, 145, 182, 267, 284].
5. Vor Beginn einer Therapie mit Biologika möglichst Ausschluss eines okkulten M. Whipple bei Patienten mit seit längerer Zeit bestehenden Arthralgien bzw. therapieresistenter seronegativer Rheumatoidarthritis [6, 102, 227, 281].
6. Vor Beginn einer Therapie mit Basistherapeutika oder Biologika Untersuchung des Patienten auf Vorhandensein einer latenten Tuberkulose bzw. Hepatitis B-Virus-Infektion [244, 249, 270].

■ Zusammenfassung

227 kasuistische Mitteilungen über Infektionen bei Patienten, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Antirheumatika auftraten, wurden analysiert.

In der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) war Diclofenac das am häufigsten

eingesetzte Mittel und A-Streptokokken waren die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Es handelte sich überwiegend um Haut-Weichgewebe-Infektionen. Infektionen durch Listerien, Mykobakterien, Pilze oder Protozoen kamen nicht vor.

In der Gruppe Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) stand Methotrexat im Vordergrund. Das Erregerspektrum war etwas breiter als dasjenige in der NSAR-Gruppe. Die am häufigsten angezüchteten Erreger waren Listerien. Vereinzelt kam es hier auch zu Infektionen durch Viren, Pilze oder Protozoen. Klinisch standen bezüglich der Häufigkeit bakterielle Infektionen (Sepsis, Bakteriämie, verschiedene Organinfektionen) im Vordergrund.

In der Gruppe der Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, erwies sich Infliximab als das am häufigsten eingesetzte Mittel, gefolgt von Etanercept und den anderen Präparaten. Das Erregerspektrum war hier noch breiter als das in der DMARD-Gruppe. Nicht-tuberkulöse Mykobakterien waren die am häufigsten nachgewiesenen bakteriellen Erreger, gefolgt von Listerien, *Tropheryma whipplei*, Nokardien, *Mycobacterium tuberculosis* und Legionellen. Daneben wurde auch über Infektionen durch Pilze, Viren und Protozoen berichtet. Klinisch standen die Infektionen des Respirationstrakts im Vordergrund, gefolgt von systemischen Infektionen und Haut-Weichgewebe-Infektionen.

Die Möglichkeiten der Prophylaxe solcher Infektionen werden diskutiert.

Handrick W:
Infections in patients with anti-rheumatic drug use. A systematic review

Summary: This is an analysis of 227 case reports about infections in patients treated by antirheumatic drugs.

In the NSAID group diclofenac was the most applied drug, and group A streptococci the most

frequent isolated pathogens. Skin and soft tissue infections were the most common clinical manifestations. Infections due to listeria, mycobacteria, fungi or protozoal pathogens could not be seen.

Methotrexate was the most important drug in the DMARD group and *Listeria monocytogenes* the most important pathogen. But there were also a few viral, fungal, and protozoal infections. Bacteria caused the most clinical manifestations (sepsis, bacteremic infections, infections of different organs).

In the group of patients under treatment with biologics most were treated by infliximab, followed by etanercept and the other substances. Nontuberculous mycobacteria were the most isolated bacterial pathogens, followed by *Listeria monocytogenes*, *Tropheryma whipplei*, *Nocardia spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Legionella spp.* But there are also reports about viral, fungal and protozoal infections. Infections of the respiratory tract were the leading clinical manifestations, followed by invasive (systemic) infections and skin and soft tissue infections.

After this possibilities of prevention of such infections are discussed.

Keywords: therapy – NSAIDs – DMARDs – biologics – infections – prophylaxis

Literatur

Kasuistiken

1. Abreu C, Magro F, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmento A. Listeria infection in patients on anti-TNF treatment: report of two cases and review of the literature. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 175–182.
2. Ahmadi-Simab K, Schnitzler P. Morbus Whipple mit normaler Dünndarmhistologie bei ankyloisierender Spondylitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 127–130.
3. Akyol M, Ozçelik S, Engin A, Ozel I, ahin G. A case with listeria meningitis during administration of mycophenolate mofetil for pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1447–1448.

4. Albert C, Vandenbos F, Brocq O, Carles D, Euller-Ziegler L. Légionellose chez une patiente sous infliximab. *Rev Med Interne* 2004; 25: 167–168.
5. Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze MS. Risk of nocardial infections with anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med Sci* 2013; 346: 166–168.
6. Alozie A, Zimpfer A, Köller K, Westphal B, Obliers A, Erbersdobler A, et al. Arthralgia and blood culture-negative endocarditis in middle age men suggest *Tropheryma whipplei* infection: report of two cases and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 339.
7. Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Disseminated systemic *Nocardia farcinica* infection complicating alefacept and infliximab therapy in a patient with severe psoriasis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e153–157.
8. Amiri FS, Foroughi A. Concurrent emphysematous pyelonephritis and thigh necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2014; 25: 1263–1265.
9. André R, Ehresmann B, Stirnemann J, Seebach JD. Maladie de Whipple: un diagnostic différentiel de polyarthrite à ne pas oublier. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 704–707.
10. Ansemant T, Celard M, Tavernier C, Maillefert JF, Delahaye F, Ornetti P. Whipple's disease endocarditis following anti-TNF therapy for atypical rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 622–623.
11. Aparicio AG, Muñoz-Fernández S, Bonilla G, Miralles A, Cerdeño V, Martín-Mola E. Report of an additional case of anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: comment on the letter by Glück et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1764–1765.
12. Arber C, Buser A, Heim D, Weisser M, Tyndall A, Tichelli A, et al. Septic polyarthrititis with *Ureaplasma urealyticum* in a patient with prolonged agammaglobulinemia and B-cell aplasia after allogeneic HSCT and rituximab pretreatment. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 597–598.
13. Arinuma Y, Nogi S, Ishikawa Y, Nakayama H, Hashimoto A, Komiya A, et al. Fatal complication of *Legionella pneumophila* pneumonia in a tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patient. *Intern Med* 2015; 54: 1125–1130.
14. Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, Fiselier TJ, Nikkels PG, Kuis W, Wulffraat NM. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 527–529.
15. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine* 2003; 82: 225–235.
16. Asahina A, Ishii N, Tohma S. Secondary syphilis following tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 2012; 39: 199–201.

17. Baccouche K, Sellam J, Guegan S, Aractingi S, Berenbaum F. Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 402–404.
18. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1344–1345.
19. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 653–656.
20. Bakker CV, Kardaun SH, Wilting KR, Diercks GF, Horváth B. Why you should ask your patients about their fishing hobbies. *Neth J Med* 2013; 71: 366–368.
21. Barouta G, Karapetsa M, Kostopoulou E, Alexiou I, Koukoulis G, Sakkas LI. Oral tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after long treatment with methotrexate and adalimumab. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 330–331.
22. Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, Del Bono V, Cutolo M, Viscoli C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology* 2006; 45: 1446–1448.
23. Beigel F, Jürgens M, Filik L, Bader L, Lück C, Göke B, et al. Severe Legionella pneumophila pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1240–1244.
24. Bernal JA, Andrés M, Jovaní V, García Sevilla R, Begazo A, Vela P. Primary tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor-alpha antagonists and a negative initial screening. *Rheumatol Clin* 2016; 12: 81–84.
25. Besada E, Njålla RJ, Nossent JC. Imported case of visceral leishmaniasis presenting as pancytopenia in a Norwegian patient treated with methotrexate and etanercept for psoriasis arthritis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2687–2689.
26. Bettenworth D, Floer M, Krummenerl T, Wehrmann W, Schärer L, Heidemann J. Advanced-stage syphilis unmasking after immunomodulator therapy in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 144–145.
27. Beutler BD, Cohen PR. Molluscum contagiosum of the eyelid: case report in a man receiving methotrexate and literature review of molluscum contagiosum in patients who are immunosuppressed secondary to methotrexate or HIV infection. *Dermatol Online J* 2016; 22: 5.
28. Billiemaz K, Lavocat MP, Teyssier G, Chavrier Y, Allard D, Varlet F. Varicelle compliquée d'une fasciite nécrosante à streptocoque hémolytique du groupe A. *Arch Pédiatr* 2002; 9: 262–265.
29. Blanco JF, Pescador D, Martín JM, Cano C, Sánchez MD. Acute infection of total knee arthroplasty due to a cat scratch in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 314–315.
30. Böcher W, Galle PR, Märker-Hermann E. Hautknoten und Ulzera der Extremitäten bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 735–738.
31. Bories-Haffner C, Buche S, Paccou J. Secondary syphilis occurring under anti-TNF-alpha therapy. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 364–365.
32. Borrás-Blasco J, Nuñez-Cornejo C, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Casterá MD, Viosca E, Abad FJ. Parapharyngeal abscess in a patient receiving etanercept. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 341–344.
33. Bourré-Tessier J, Fortin C, Belisle A, Desmarais E, Choquette D, Sénécal JL. Disseminated Histoplasma capsulatum infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 311–316.
34. Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. Listeria meningitis associated with infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 58–61.
35. Brun-Buisson CJL, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 1985; 290: 1786–1786.
36. Caron J, Michot C, Fabre S, Godreuil S, Guillot B, Dereure O. Aggressive cutaneous infection with Mycobacterium marinum in two patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1060–1062.
37. Carter JD, Kanik KS, Valeriano J. Neck mass in a rheumatoid arthritis patient taking etanercept. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 80–81.
38. Cellina M, Fetoni V, Baron P, Orsi M, Oliva G. Listeria meningoenzephalitis in a patient with rheumatoid arthritis on anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 330.
39. Chan ATY, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 47–48.
40. Chikkamuniyappa S. Streptococcal toxic shock syndrome and sepsis manifesting in a patient with chronic rheumatoid arthritis. *Dermatol Online J* 2004; 10: 7.
41. Choi KH, Yoo WH. Necrotizing fasciitis in a patient treated with etanercept for dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 463–466.
42. Chopra N, Kirschenbaum AE, Widman D. Mycobacterium marinum tenosynovitis in a patient on etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 265–268.
43. Cintolo M, Guarneri C, Lentini M. A case of Molluscum contagiosum infection in a patient with Crohn's disease, receiving combination therapy with azathioprine and adalimumab. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 593–594.
44. Cohen RD, Bowie WR, Enns R, Flint J, Fitzgerald JM. Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease. *Thorax* 2007; 62: 1013–1014.

45. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine* 2005; 84: 291–302.
46. Cursiefen C, Grunke M, Dechant C, Antoni C, Jünemann A, Holbach LM. Multiple bilateral eyelid molluscum contagiosum lesions associated with TNF-alpha-antibody and methotrexate therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 270–271.
47. Daïen CI, Cohen JD, Makinson A, Battistella P, Jumas Bilak E, Jorgensen C, et al. Whipple's endocarditis as a complication of tumour necrosis factor-alpha antagonist treatment in a man with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2010; 49: 1600–1602.
48. Danko JR, Gilliland WR, Miller RS, Decker CF. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab therapy. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 252–255.
49. Dare JA, Jahan S, Hiatt K, Torralba KD. Reintroduction of etanercept during treatment of cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in a patient with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 583–586.
50. Debeuckelaere C, De Munter P, Van Bleyenbergh P, De Wever W, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 550–557.
51. De Leonardi F, Govoni M, Lo Monaco A, Trotta F. Visceral leishmaniasis and anti-TNF-alpha therapy: case report and review of the literature. *Clin Exper Rheumatol* 2009; 27: 503–506.
52. DeMuro JP, Hanna AF, Chalas E, Cunha BA. Polymicrobial abdominal wall necrotizing fasciitis after cesarean section. *J Surg Case Rep* 2012; 10.
53. Doraiswamy VA. *Nocardia* infection with adalimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 542–543.
54. Drone ER, McCrory AL, Lane N, Fiala K. Disseminated nocardiosis in a patient on infliximab and methylprednisolone for treatment-resistant Sweet's syndrome. *Indian Dermatol Online* 2014; 5: 300–302.
55. Eisendle K, Fritsch P. Fatal fulminant legionnaires' disease in a patient with severe erythrodermic psoriasis treated with infliximab after long-term steroid therapy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 585–586.
56. Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A streptococcus in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 286–288.
57. Ernst D, Bange FC, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE, Stoll M. Tuberkuloseaktivierung mit *Mycobacterium bovis*-Infektion der Mundschleimhaut unter Immunsuppression. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1179–1181.
58. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Dereure J, Jorgensen C, Sany J. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Exper Rheumatol* 2005; 23: 891–892.
59. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32: 2432–2433.
60. Fallon JC, Patchett S, Gulmann C, Murphy GM. *Mycobacterium marinum* infection complicating Crohn's disease, treated with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 43–45.
61. Farah R, Lisitsin S, Shay M. Bacterial meningitis associated with infliximab. *Pharm World Sci* 2006; 28: 123–125.
62. Ferreira J, Grochowsky J, Krakower D, Zuromskis P, Baden R, Cheifetz AS. *Mycobacterium marinum*: an increasingly common opportunistic infection in patients on infliximab. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1268–1269.
63. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 740–744.
64. Gaddy JR, Khan ZZ, Chaser B, Scofield RH. Whipple's disease diagnosis following the use of TNF-alpha blockade. *Rheumatology* 2012; 51: 946.
65. Galandiuk S, Davis BR. Infliximab-induced disseminated histoplasmosis in a patient with Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 283–287.
66. Gatnash AA, Connolly CK. Fatal chickenpox pneumonia in an asthmatic patient on oral steroids and methotrexate. *Thorax* 1995; 50: 422–423.
67. George MD, Cardenas AM, Birnbaum BK, Gluckman SJ. *Ureaplasma septicum* arthritis in an immunosuppressed patient with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 221–224.
68. Gibelin A, de Prost N, Brun-Buisson C. Lung abscess complicating pneumococcal pneumonia: a causal role of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2013200544. doi: 10.1136/bcr-2013-200544.
69. Glück T, Linde HJ, Schölmerich J, Müller-Ladner U, Fiehn C, Bohland P. Anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: report of two cases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2255–2257.
70. Gonzalez-Vicent M, Diaz MA, Sevilla J, Madero L. Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPCT). *Ann Hematol* 2003; 82: 649–653.
71. Goode S, Tierney G, Deighton C. Life threatening intra-abdominal sepsis in patients on anti-TNF-alpha therapy. *Gut* 2006; 55: 590–591.

72. Grondin C, Imbert P, Ficko C, Mérens A, Dutasta F, Bigaillon C, Rapp C. *Shigella flexneri* bacteremia in two immune-competent adult travellers. *J Travel Med* 2012; 19: 258–260.
73. Guerrero C, Tort J, Pérez J, Andrés M, Espejo E. *Rhodococcus equi* infection in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *J Infect* 2015; 70: 689–690.
74. Guivarc'h M, Ordioni U, Catherine JH, Campana F, Camps J, Bukiet F. Implications of endodontic-related sinus aspergillosis in a patient treated by infliximab: a case report. *J Endod* 2015; 41: 125–129.
75. Guyot A, Begon E, Abramowitz L, Landry J, Marinho E, Descamps V, Crickx B. Infection cutanée aigüe et nécrosante à *Mycobacterium marinum* chez un patient traité par infliximab pour une maladie de Crohn. *Ann Dermatol Vénéréol* 2009; 136: 806–810.
76. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 888–889.
77. Haerter G, Manfras BJ, de Jong-Hesse Y, Wilts H, Mertens T, Kern P, Schmitt M. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e88–94.
78. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2003; 124: 2395–2397.
79. Hakimi S, Rivière S, Del Giudice P, Dereure J, Le Quellec A. Localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in a patient treated with infliximab. *Dermatology* 2010; 220: 63–65.
80. Helbling D, Breitbach TH, Krause M. Disseminated cytomegalovirus infection in Crohn's disease following anti-tumour necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1393–1395.
81. Herrlinger KR, Borutta A, Meinhardt G, Stange EF, Fellermann K. Fatal staphylococcal sepsis in Crohn's disease after infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 655–656.
82. Hmamouchi I, Costes V, Combe B, Morel J. Scurvy as the presenting illness of Whipple's disease exacerbated by treatment with etanercept in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1077–1078.
83. Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, Rico P. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: case series and literature review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 829–833.
84. Hunstad DA, French AR. Histoplasmosis in a child with JRA on low-dose methotrexate. *Rheumatology* 2007; 46: 177–178.
85. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in older rheumatoid arthritis patients: staying the distance. *Drugs aging* 2016; 33: 387–398.
86. Izbéki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, Molnár T. Severe *Listeria meningoenzephalitis* in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 429–431.
87. Jansen L, Vos XG, Löwenberg M. Herpes simplex induced necrotizing tonsillitis in an immunocompromised patient with ulcerative colitis. *World J Clin Cases* 2016; 4: 60–62.
88. Jansen TLThA, Van Heereveld HAEM, Laan RFLM, Barrera P, Van De Putte LBA. Septic arthritis with *Listeria monocytogenes* during low-dose methotrexate. *J Int Med* 1998; 244: 87–90.
89. Jinno S, Pulido S, Pien BC. First reported United States case of *Legionella pneumophila* serogroup 1 pneumonia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Hawai Med J* 2009; 68: 109–112.
90. Jones N. Sepsis during immunosuppression for sight-threatening uveitis: the flip side. *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 1–4 [Epub ahead of print].
91. Kamath BM, Mamula P, Baldassano RN, Markowitz JE. *Listeria meningitis* after treatment with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 410–412.
92. Kaneko S, Seishima M, Asano Y, Morita E. *Mycobacterium marinum* infection in a case of psoriasis treated with antitumor necrosis factor alpha antibody detected by QuantiFERON-TB test. *Int J Dermatol* 2013; 53: e157–e189.
93. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 36–38.
94. Kang SJ, Kim HY, Kim YS, Lee HN, Kim HT, Kim SH. Intractable pneumococcal meningoenzephalitis associated with a TNF-alpha antagonist. *J Neurol Sci* 2014; 344: 215–218.
95. Karagiannidis GS, Mantzourani M, Meletis J, Anastasopoulou AN, Vaiopoulos GA. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 59.
96. Kase K, Ishii-Osai Y, Sumikawa Y, Yoneta A, Himeno D, Kakutani Y, Yamashita T. Rapidly developed neurosyphilis in a psoriasis patient under treatment with infliximab: a case report. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 351–352.
97. Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulos P, Giannitsioti E, Skarantavos G, Ioannidis T, Giamarellou H. Septic arthritis due to salmonella enteritidis associated with infliximab use. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 304–305.
98. Kedrin D, Masia R, Nazarian RM, Garber JJ. *Mycobacterium chelonae* bacteremia after first dose of infliximab for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1501–1502.

99. Kelesidis T, Salhotra A, Fleisher J, Uslan DZ. *Listeria* endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of *Listeria* infections? *J Infect* 2010; 60: 386–396.
100. Kesteman T, Yombi JC, Gigi J, Durez P. *Listeria* infections associated with infliximab: case reports. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2173–2175.
101. Kherani RB, Shojania K. Septic arthritis in patients with pre-existing inflammatory arthritis. *Can Med Assoc J* 2007; 176: 1605–1608.
102. Kneitz C, Suerbaum S, Beer M, Müller J, Jahns R, Tony HP. Exacerbation of Whipple's disease associated with infliximab treatment. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 148–151.
103. Kobayashi D, Ito S, Hirata A, Abe A, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. *Mycobacterium abscessus* pulmonary infection under treatment with tocilizumab. *Intern Med* 2015; 54: 1309–1313.
104. Konstantinou MP, Abecassis-Cotta S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Maurin M, Roujeau JC, et al. Tularémie sévère mimant une tuberculose ganglionnaire au cours d'un traitement par adalimumab. *Ann Dermatol Vénéréol* 2009; 136: 718–722.
105. Kowalzik L, Baumann C, Monecke A, Bielfeld C, Eickenscheidt L. Ausgedehntes Schwimmbadgranulom unter Adalimumab-Therapie wegen rheumatoider Arthritis. *Akt Dermatol* 2016; 42: 353–356.
106. Kozic H, Riggs K, Ringpfeil F, Lee JB. Disseminated *Cryptococcus neoformans* after treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S95–96.
107. Krämer S, Maarouf M, Müller-Lung U. Prolongiertes Fieber und Monozytose nach Hämorrhoidektomie unter Methotrexat. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1218–1221.
108. Kreitzer T, Saoud A. Bacillary angiomatosis following the use of long-term methotrexate therapy: a case report. *W V Med J* 2006; 102: 317–318.
109. Kremer AE, Budenhofer U, Beuers U, Rust C. 47-jähriger Hundezüchter mit chronischer Polyarthrit, Gewichtsverlust und hohem Fieber. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 431–434.
110. Kritikos K, Haritatos E, Tsigkos S, Gounari P, Skrapari I, Gounaris T, Sioula E. An atypical presentation of visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 38–39.
111. Kruszyna T, Walsh M, Peltekian K, Molinari M. Early invasive *Listeria monocytogenes* infection after orthotopic liver transplantation: case report and review of the literature. *Liver Transplantation* 2008; 14: 88–91.
112. Kubandova Z, Mathieu S, Pourtier C, Soubrier M. Serious herpes zoster in rheumatoid arthritis under anti-interleukin-6-receptor antibody. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 623–624.
113. Kump PK, Högenauer C, Wenzl HH, Petritsch W. A case of opportunistic skin infection with *Mycobacterium marinum* during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: e15–18.
114. Lamparter S, Dittrich C, Koehler HH. Exacerbation of Whipple disease by immunosuppressants. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 760–761.
115. Lapoile E, Bellaiche G, Nouts A, Bahurel H, Ley G, Slama JL. Colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* secondaire à la prise de diclofénac. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 100–101.
116. Laquer V, Ta T, Nguyen T, Tan B. *Mycobacterium poriferum* infection in a psoriasis patient on anti-TNF-alpha therapy. *Dermatol Online J* 2013; 19: 19609.
117. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 262–263.
118. Lee EJ, Song R, Park JN, Lee YA, Son JS, Hong SJ, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient treated with a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Int J Rheum Dis* 2010; 13: e16–19.
119. Leroux M, Pasquet A, Baclet V, Alcaraz I, Melliez H, Cheret A. Syphilis neurologique révélée par un tableau évocateur d'artérite temporale et de pseudopolyarthrite rhizomélique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013; 140: 619–622.
120. Levesque BG, Sandborn WJ. *Mycobacterium marinum* infection in the setting of antitumor necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1443–1444.
121. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg* 2006; 14: 104–107.
122. Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by *Legionella pneumoniae* in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy (infliximab). *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 119–120.
123. MacKenzie CR, Nischik N, Kram R, Krauspe R, Jäger M, Henrich B. Fatal outcome of a disseminated dual infection with drug-resistant *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma parvum* originating from a septic arthritis in an immunocompromised patient. *Int J Infect Dis* 2010; 14S: e307–309.
124. Maimon N, Brunton J, Chan AK, Marras TK. Fatal pulmonary *Mycobacterium xenopi* in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Thorax* 2007; 62: 739–740.
125. Marangos MN, Keroack BJ, Claffey TF. *Listeria monocytogenes* joint infection in a patient with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2005–2006.
126. Marie I, Héliot P, Roussel F, Hervé F, Muir JF, Levesque H. Fatal *Mycobacterium peregrinum* pneumonia in refractory

- polymyositis treated with infliximab. *Rheumatology* 2005; 44: 1201–1202.
127. Marie I, Lahaxe L, Levesque H, Heliot P. Pulmonary actinomycosis in a patient with diffuse systemic sclerosis treated with infliximab. *QJM* 2008; 101: 419–421.
128. Martín-Aspas A, Guerrero-Sánchez F, García-Martos P, González-Moya E, Medina-Varo F, Girón González JA. Bilateral pneumonia by *Mycobacterium aurum* in a patient receiving infliximab therapy. *J Infect* 2008; 57: 167–169.
129. Mathews BK, Chuang C, Rawal A, Gertner E. *Listeria rhomboencephalitis* in a patient on a tumor necrosis factor alpha inhibitor (etanercept). *J Clin Rheumatol* 2014; 20: 325–327.
130. McCambridge MM, Vogelgesang SA, Ockenhouse CF. *Listeria monocytogenes* infection in a patient treated with methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 786–787.
131. McCann DA, Smith HL. Infliximab-associated Blastomycosis dermatitidis in treatment of ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2013; 15: e102–103.
132. McEntegart A, Capell HA. Necrotizing fasciitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 828–829.
133. McGhie T, Fader R, Carpenter J, Brown-Elliott BA, Vasireddy R, Wallace RJ Jr. *Nocardia neocaldoniensis* as a cause of skin and soft tissue infection. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3139–3140.
134. Mears JB, Huynh-Duc L, Fiechtner JJ. A patient with rheumatoid arthritis on methotrexate and etanercept who developed *Pasteurella multocida* bacteremia. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 457.
135. Medina-Gil C, Dehesa L, Vega A, Kerdel F. Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *Int J Dermatol* 2015; 54: 846–852.
136. Meersseman W, Lagrou K, Sciot R, de Jonckheere J, Haberler C, Walochnik J, et al. Rapidly fatal *Acanthamoeba* encephalitis and treatment of cryoglobulinemia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 469–471.
137. Meeuse JJ, Sprenger HG, van Assen S, Leduc D, Daenen SM, Arends JP, van der Werf TS. *Rhodococcus equi* infection after alemtuzumab therapy for T-cell prolymphocytic leukemia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1942–1943.
138. Migkos MP, Somarakis GA, Markatseli TE, Matthaiou M, Kosta P, Voulgari PV, Drosos AA. Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 734–736.
139. Minami M, Hasegawa T, Ando T, Maeda O, Ohkura T, Ohta M, Goto H. Post-colonoscopy *Listeria* septicemia in ulcerative colitis during immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2007; 46: 2023–2027.
140. Mor A, Mitnick HJ, Greene JB, Azar N, Budnah R, Fetto J. Relapsing oligoarticular septic arthritis during etanercept treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum* 2006; 12: 87–89.
141. Morelli J, Wilson FA. Does administration of infliximab increase susceptibility to listeriosis? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 841–842.
142. M'Rad MB, Brun-Buisson C. A case of necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* following topical administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 775–776.
143. Mufti AH, Toye BW, Mckendry RR, Angel JB. *Mycobacterium abscessus* infection after use of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor alpha inhibitor use. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53: 233–238.
144. Munoz P, Giannella M, Valerio M, Soria T, Díaz F, Longo JL, Bouza E. Cryptococcal meningitis in a patient treated with infliximab. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 443–446.
145. Nadarajah K, Pritchard C. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 120–122.
146. Nardone R, Zuccoli G, Brigo F, Trinka E, Golaszewski S. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014; 53: 284.
147. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. *Salmonella* septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1853–1857.
148. Nosanchuk JD, Shoham S, Fries BC, Shapiro DS, Levitz SM, Casadevall A. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Int Med* 2000; 132: 205–208.
149. Nunez-Cornejo C, Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Lopez-Camps V, Casterá E, Abad FJ. Septic shock and community-acquired pneumonia associated with etanercept therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 193–197.
150. Okubo H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Kato T, Bando M, Minota S. Rapidly aggravated *Mycobacterium avium* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 62–64.
151. Olivieri I, Padula A, Armignacco L, Sabatella V, Mancino M. Septic arthritis caused by *Moraxella catarrhalis* associated with infliximab treatment in a patient with undifferentiated spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 105–106.

152. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, Tamburello G, Rizzo A, Pagliaro L, et al. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. *J Infect* 2007; 54: e145–148.
153. Pagliano P, Attanasio V, Fusco U, Mohamed DA, Rossi M, Faella FS. Does etanercept monotherapy enhance the risk of *Listeria monocytogenes* meningitis? *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 462–463.
154. Parihar V, Maguire S, Shahin A, Ahmed Z, O'Sullivan M, Kennedy M, et al. *Listeria* meningitis complicating a patient with ulcerative colitis on concomitant infliximab and hydrocortisone. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 965–967.
155. Parra MI, Martinez MC, Remacha MA, Saéz-Nieto JA, Garcia E, Yagüe G, Guardiola J. Pneumonia due to *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 331–332.
156. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 264–266.
157. Pipitone MA, Adams B, Sheth A, Graham TB. Crusted scabies in a patient being treated with infliximab for juvenile rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 719–720.
158. Polnau U, Braun MG, van den Boom H, Becker-Capeller D. *Listerienarthritis* bei chronischer Polyarthritis unter low-dose-Prednisolon- und Methotrexat-Therapie. *Kasuistik und Literaturübersicht. Z Rheumatol* 2001; 60: 41–46.
159. Protopsaltis J, Kokkoris S, Brestas PS, Chrysos G, Salvanos L, Samara C, Giannoulis G. Neurolisteriosis mimicking herpes simplex encephalitis in an immunocompromized patient. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 825–828.
160. Pulivarthi S, Reshi RA, McGary CT, Gurram MK. Cerebral toxoplasmosis in a patient on methotrexate and infliximab for rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2015; 54: 1433–1436.
161. Rachapalli S, O'Daunt S. Septic arthritis due to *Listeria monocytogenes* in a patient receiving etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 987.
162. Ramirez Huaranga MA, Bencosme de Mendez E, Cuadra Diaz JL, Lázaro Polo J, Bujalance Cabrera C. Pneumonitis due to cytomegalovirus during chronic methotrexate treatment. *Rheumatol Clin* 2014; 10: 328–330.
163. Ramos JM, Pasquau F, Galipienso N, Valero B, Navarro A, Martinez A, et al. Whipple's disease diagnosed during anti-tumor necrosis factor alpha treatment: two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015; 9: 165.
164. Renaud C, Ovetchkine P, Bortolozzi P, Saint-Cyr C, Tapiero B. Fatal group A streptococcus purpura fulminans in a child receiving TNF-alpha blocker. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 657–660.
165. Revol P, Gleizal A, Kraft T, Breton P, Freidel M, Bouletreau P. Abscès intracérébral et cellulite cervico-faciale diffuse. Complication d'une extraction de dent de sagesse: à propos d'un cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104: 285–289.
166. Rihana NA, Kandula M, Velez A, Dahal K, O'Neill EB. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2014; 879535.
167. Rimailho A, Riou B, Richard C, Auzepy P. Fulminant necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Infect Dis* 1987; 155: 143–146.
168. Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 327.
169. Romero-Gómez M, Suárez García E, Castro Fernández M. Pseudomembranous colitis induced by diclofenac. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 228.
170. Rowan JA, North RA. Necrotizing fasciitis in the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 241–242.
171. Rygnestad T, Kvam AM. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 1128–1130.
172. Safa G, Darrieux L. Cerebral toxoplasmosis after rituximab therapy. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 924–926.
173. Saha M, Shipley D, McBride S, Kennedy C, Vega-Lopez F. Atypical cutaneous leishmaniasis in two patients receiving low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2006; 155: 830–833.
174. Salvana EMT, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect* 2007; 55: 484–487.
175. Santos-Antunes J, Abreu C, Magro F, Coelho R, Vilas-Boas F, Andrade P, et al. Disseminated cutaneous herpes simplex infection in a patient with Crohn's disease under azathioprine and steroids: first case report and literature review. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 326–330.
176. Sari I, Birlık M, Gonen C, Akar S, Gurel D, Onen F, Akkoc N. Cytomegalovirus colitis in a patient with Behcet's disease receiving tumor necrosis factor alpha inhibitory treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2912–2914.
177. Schaad HJ, Zürcher RM. Erythem und Fieber nach Diclofenac i.m. *Ther Umsch* 1998; 55: 586–588.
178. Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. *Listeria*-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2537–2541.
179. Schöndorf D, Hennes P, Rentz K, Becker SL, Schneider G, Rohrer T, Gortner L. Purulent bronchitis caused by *Staphylococcus aureus* in an adolescent receiving infliximab for Crohn's disease. *Klin Pädiatr* 2015; 227: 232–233.

- 180.** Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of two cases. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e19–22.
- 181.** Scorey H, Daniel S. *Nocardia farcinica* bacteraemia presenting as a prostate abscess. *IDCases* 2016; 5: 24–26.
- 182.** Seddik M, Meliez H, Seguy D, Viget N, Cortot A, Colombel JF. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia following initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 436–437.
- 183.** Shah SY, Kovacs C, Tan CD, Petterson G, Shrestha NK, Lutwick L, Gordon SM. Delayed diagnosis of Q fever endocarditis in a rheumatic arthritis patient. *IDCases* 2015; 2: 94–96.
- 184.** Shibata S, Shono E, Nishimagi E, Yamaura K. A patient with urinary tract tuberculosis during treatment with etanercept. *Am J Case Rep* 2015; 16: 341–346.
- 185.** Shrestha RK, Stoller JK, Honari G, Procop GW, Gordon SM. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir Care* 2004; 49: 606–608.
- 186.** Singh SM, Rau NV, Cohen LB, Harris H. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *Can Med Ass J* 2004; 171: 1063–1064.
- 187.** Singh P, Taylor SF, Murali R, Gomes LJ, Kanthan GL, Maloof AJ. Disseminated mucormycosis and orbital ischaemia in combination immunosuppression with a tumour necrosis factor alpha inhibitor. *Clin Exper Ophthalmol* 2007; 35: 275–280.
- 188.** Slusher JR, Maldonado ME, Mousavi F, Lozada CJ. Central nervous system *Aspergillus fumigatus* presenting as cranial nerve palsy in a patient with ankylosing spondylitis on anti-TNF therapy. *Rheumatology* 2008; 47: 739–740.
- 189.** Smith RJ, Berk SL. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J* 1991; 84: 785–787.
- 190.** Smith RJ, Boos MD, Burnham JM, McKay EM, Kim J, Jen M. Atypical cutaneous blastomycosis in a child with juvenile idiopathic arthritis on infliximab. *Pediatrics* 2015; 136: e1386–1389.
- 191.** Sparsa L, Sparsa L1, Fenollar F, Gossec L, Leone J, Pennaforte JL, et al. Maladie de Whipple révélée par les traitements anti-TNFalpha. *Rev Med Interne* 2013; 34: 105–109.
- 192.** Spiliopoulou I, Foka A, Bounas A, Marangos MN. *Mycobacterium kansasii* cutaneous infection in a patient with sarcoidosis treated with anti-TNF agents. *Acta Clin Belg* 2014; 69: 229–231.
- 193.** Spoerl D, Spoerl D1, Bär D, Cooper J, Vogt T, Tyndall A, Walker UA. Multisegmental spondylitis due to *Tropheryma whipplei*: case report. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 13.
- 194.** Stenger AAME, Houtman PM, Bruyn GA, Eggink HF, Pasma HR. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 51–53.
- 195.** Strady C, Brochet P, Ainine K, Jegou J, Remy G, Eschard JP, Jaussaud R. Tuberculose lors d'un traitement par agents inhibiteurs du TNF alpha. *Presse Méd* 2006; 35: 1765–1772.
- 196.** Stratakos G, Kalomenidis I, Pappas V, Malagari K, Kollintza A, Roussos C, et al. Cough and fever in a female with Crohn's disease receiving infliximab. *Eur Resp J* 2005; 26: 354–357.
- 197.** Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology* 2002; 41: 951–952.
- 198.** Tamburini J, Grimaldi D, Bricaire F, Bossi P. Acute bacterial meningitis in a patient receiving ibuprofen. *J Infect* 2005; 51: 336–337.
- 199.** Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis* pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1256–1257.
- 200.** Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 541–542.
- 201.** Thomas JE, Taoka CR, Gibbs BT, Fraser SL. Fatal pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection in a patient using etanercept. *Hawai Med J* 2006; 65: 12–15.
- 202.** Tien CH, Huang GS, Chang CC, Chang DM, Lai JH. Acupuncture-associated *Listeria monocytogenes* arthritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 502–503.
- 203.** Trebuss KA, Buttemer S, Wilkinson JS, Xu J, Rossiter JP, Moore KM. Death of a 29-year-old male from undifferentiated sepsis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2016; 2478924.
- 204.** True DG, Penmetcha M, Peckham SJ. Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab. *J Rheumatol* 2002; 29: 1561–1563.
- 205.** Tschudin S, Laifer G, Orasch C, Nüesch R. Kopfschmerzen und Wortfindungsstörungen bei einem immunsupprimierten Patienten. *Praxis* 2009; 98: 775–779.
- 206.** Tsurukawa S, Iwanaga N, Izumi Y, Shirakawa A, Kawahara C, Shukuwa T, et al. Herpes zoster meningitis complicating combined tocilizumab and cyclosporine therapy for adult-onset Still's disease. *Case Rep Rheumatol* 2016; 4232657.
- 207.** Tweezer-Zaks N, Shiloach E, Spivak A, Rapoport M, Novis B, Langevitz P. *Listeria monocytogenes* sepsis in patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 829–830.

- 208.** Uthman I, Husari A, Touma Z, Kanj SS. Fatal streptococcal toxic shock syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Rheumatology* 2005; 44: 1200–1201.
- 209.** Uthman I, Kanj N, El-Sayad J, Bizri AR. Miliary tuberculosis after infliximab therapy in Lebanon. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 279–280.
- 210.** Van Ammers PM, Moore PJ, Sacho H. Necrotising fasciitis after caesarean section – association with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Med J* 1991; 80: 203–204.
- 211.** Van Ingen J, Boeree M, Janssen M, Ullmann E, de Lange W, de Haas P, et al. Pulmonary Mycobacterium szulgai infection and treatment in a patient receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 414–419.
- 212.** Velayos FS, Sandborn WJ. Pneumocystis carinii pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 657–660.
- 213.** Venizelos I, Tatsiou Z, Papatomas TG, Orazi A. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis* 2009; 13: e169–172.
- 214.** Verfaillie G, Knappe S, Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med* 2002; 9: 270–273.
- 215.** Verma R, Walia R, Sondike SB, Khan R. Pulmonary nocardiosis in an adolescent patient with Crohn's disease treated with infliximab: a serious complication of TNF-alpha blockers. *WV Med J* 2015; 111: 36–39.
- 216.** Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004; 31: 2517–2518.
- 217.** Waguri-Nagaya Y, Kobayashi M, Goto H, Hisazaki S, Tsuchiya A, Otsuka T. Septic arthritis of the right ankle caused by Staphylococcus aureus infection in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 338–340.
- 218.** Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099–1100.
- 219.** Wendling D, Murad M, Mathieu S, Berger E, Rumbach L. Systemic nocardiosis in a case of rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2008; 35: 539–542.
- 220.** Williams G, Khan AA, Schweiger F. Listeria meningitis complicating infliximab treatment for Crohn's disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 289–292.
- 221.** Wondergem MJ, Voskuyl AE, van Agtmael MA. A case of legionellosis during treatment with a TNF-alpha antagonist. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 310–311.
- 222.** Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1279–1282.
- 223.** Wu KY, Yang DH1, Chen CW. Pyogenic Baker cyst in a patient with psoriatic arthritis during etanercept therapy. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 260–262.
- 224.** Yeung DF, Parsa A, Wong JC, Chatur N, Salh B. A case of Rothia dentocariosa bacteremia in a patient receiving infliximab for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 297–298.
- 225.** Yim K, Nazeer SH, Kiska D, Rose FB, Brown D, Cynamon MH. Recurrent Mycobacterium xenopi infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 150–154.
- 226.** Young JD, McGwire BS. Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1530–1531.
- 227.** Zaidan M, Berçot B, Petit A, Bardin T, Richette P. Whipple disease mimicking adult-onset Still's disease and treated by anakinra: diagnosis using PCR. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 321–323.

Kasuistiken ohne mikrobiologischen Erregernachweis

- 228.** Buonomo PS, Campana A, Insalaco A, Bracaglia C, Pardeo M, Cortis E. Necrotizing fasciitis in a pediatric patient treated with etanercept and cyclosporine for macrophage activation syndrome. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1097–1098.
- 229.** Camacho ID, Valencia I, Rivas MP, Burdick AE. Type 1 leprosy reaction manifesting after discontinuation of adalimumab therapy. *Arch Dermatol* 2009; 145: 349–351.
- 230.** Gentric A, Pennec YL. Diclofenac-induced pseudomembranous colitis. *Lancet* 1999; 340: 126–127.
- 231.** Haldar MK, Shabarwal SD, Moore PJ. Necrotising fasciitis following a caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 87–88.
- 232.** Hoppe E, Masson C, Audran M, Drillon M, Andreu M, Saraux A, et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 335–339.
- 233.** Lydakis C, Ioannidou D, Koumpa I, Giannikaki E, Thalassinou E, Krasoudaki E, Miyakis S. Development of lepromatous leprosy following etanercept treatment for arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 395–398.
- 234.** McGee AM, Davison PM. Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Br J Anaesth* 2002; 88: 139–140.
- 235.** Myslinski W, Mosiewicz J, Kazubek M, Przyszlak-Szabala M, Pegiel-Sicko E, Hanzlik J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs overdose – the cause or the consequence of necrotizing fasciitis? *J EADV* 2003; 17: 227–228.

- 236.** Oberstein EM, Kromo O, Tozman EC. Type 1 reaction of Hansen's disease with exposure to adalimumab: a case report. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1040–1043.
- 237.** Okan G, Yaylaci S, Ince U, Zorer S. Necrotizing fasciitis following intramuscular diclofenac injection. *JEADV* 2008; 22: 1521–1522.
- 238.** Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E, Frangoulis E, Chatziolou E, Katsambas A. Severe sporotrichoid fish tank granuloma following infliximab therapy. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 385–388.
- 239.** Ribot E, Poisnel E, De Biasi C, Roudier J, Balandraud N. Atypical *Mycobacterium marinum* infection (Aquarium granuloma) in a patient on TNF alpha antagonist therapy for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 272–273.
- 240.** Robin A, Méry G, George JL, Maalouf T, Angioi K. Fasciite nécrosante de la face après un traumatisme palpébral mineur: rôle des anti-inflammatoires. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33: 568–572.
- 241.** Sarifakioglu E. Nicolau syndrome after diclofenac injection. *JEADV* 2007; 21: 266–267.
- 242.** Smyth A, Houlihan DD, Tuite H, Fleming C, O'Gorman TA. Necrotising fasciitis of the shoulder in association with rheumatoid arthritis treated with etanercept: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 367.
- 243.** Anonymus: Varicella, herpes zoster and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: serious cutaneous complications. *Prescrire Int* 2010; 19: 72–73.
- 244.** Atzeni F, Batticciotto A, Masala IF, Talotta R, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases. *Isr Med Assoc J* 2016; 18: 164–167.
- 245.** Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157–1160.
- 246.** Bisno AL, Cockerill FR 3rd, Bermudez CT. The initial outpatient-physician encounter in group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 607–608.
- 247.** Bodro M, Carratalà J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med* 2014; 108: 1223–1228.
- 248.** Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1225–1230.
- 249.** Botha-Scheepers SA, Sarembock B. Infections in the management of rheumatic diseases: an update. *S Afr Med J* 2015; 105: 1076.
- 250.** Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 231–239.
- 251.** Calzada-Hernandez J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF alpha drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol* 2015; 13: 54.
- 252.** Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2014; 926836.
- 253.** Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, Mathieu A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 799–805.
- 254.** Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 215–221.
- 255.** Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 440–445.
- 256.** Davies HD; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics* 2016; 138: e20161209.
- 257.** Davies R, Dixon WG, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, et al. Influence of anti-TNF patient warning regarding avoidance of high risk foods on rates of listeria and salmonella infections in the UK. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 461–462.
- 258.** Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 536–550.
- 259.** Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 26–30.
- 260.** Guinard E, Bulai Livideanu C, Barthélémy H, Viguier M, Reguiat Z, Richard MA, et al. Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1336–1341.
- 261.** Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Lieber RL, Bryant AE. Muscle injury, vimentin expression, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs predispose to cryptic group A streptococcal necrotizing infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 1692–1698.

262. Handrick W, Nenoff P, Sterker I. Infektionen durch Gartenarbeit. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt* 2015; Folge 3: 671.
263. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 66.
264. Iseman MD. Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents. *Am J Med Sci* 2011; 341: 278–280.
265. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in older rheumatoid arthritis patients: staying the distance. *Drugs Aging* 2016; 33: 387–398.
266. Jonville-Béra AP, Bensouda L, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens favorisent-ils la survenue d'une fasciite nécrosante? *Arch Pédiatr* 2001; 8: 473–475.
267. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, Nawata M, Tanaka Y. Prophylaxis for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R43.
268. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1481–1484.
269. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF-alpha agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int* 2012; 32: 2675–2679.
270. Kneitz C. Infektionen unter antirheumatischer Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1593–1595.
271. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 305–312.
272. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 617–621.
273. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 290–305.
274. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study. *J Pediatr* 2016; 175: 47–53.
275. Lee JW, Choi CH, Park JH, Kim JW, Kang SB, Koo JS, et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2016; 14: 146–151.
276. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565–2570.
277. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs. A prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 179–185.
278. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 34.
279. Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 815e1–e3.
280. Marie I, Guglielmino E. Infections opportunistes non tuberculeuses au cours des traitements par les anti-TNFalpha. *Rev Med Interne* 2010; 31: 353–360.
281. Marth T. Systematic review: Whipple' disease (Tropheryma whipplei infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 709–724.
282. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharm* 2007; 65: 203–209.
283. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jiroveci infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 2120–2130.
284. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 306–318.
285. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319–324.
286. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, the French network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exper Dermatol* 2008; 33: 249–255.
287. Suissa D, Delaney JA, Dial S, Brassard P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Clostridium difficile-associated disease. *Br J Clin Pharm* 2012; 74: 370–375.
288. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective

review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 849–858.

289. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1318–1330.

290. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181–194.

291. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e95–100.

292. Van Dartel SA, Franssen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 895–900.

293. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL, Assi MA, Antoun SA, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-alpha blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 409–417.

294. Vilela Lopes R, Barros Ohashi C, Helena Cavaleiro L, de Britto Pereira Cruz R, da Veiga RR, Fernando Ribeiro Miranda M, Toshimitsu Yoshikawa G. Development of leprosy in a patient with ankylosing spondylitis during the infliximab treatment: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2009; 28: 615–617.

295. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139: 387–394.

296. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1556–1561.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Prof. Dr. Werner Handrick
IMD Labor Oderland
Am Kleistpark 1
15230 Frankfurt an der Oder

Werner.Handrick@institut-oderland.de