

## Fulminant sepsis with multi-organ failure under immunosuppressive therapy – a case report

M. Auth<sup>1</sup> · S.G. Sakka<sup>2</sup> · F. Wappler<sup>1</sup> · A. Böhmer<sup>1</sup>

► **Zitierweise:** Auth M, Sakka SG, Wappler F, Böhmer A: Fulminante Sepsis mit Multiorganversagen unter immunsuppressiver Therapie – ein Fallbericht. Anästh Intensivmed 2020;61:407–412.  
DOI: 10.19224/ai2020.407

1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Krankenhaus Köln-Merheim  
Universität Witten/Herdecke  
(Chefarzt: Prof. Dr. F. Wappler)

2 Klinik für Intensivmedizin,  
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein  
(Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis – Spondylodisitis – Sepsis – Immunsuppression – Monoklonale Antikörper

### Keywords

Rheumatoid Arthritis – Spondylodiscitis – Sepsis – Immuno-suppression – Monoclonal Antibodies

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Monoklonale Antikörper (MAK) greifen in die Immunreaktion des Körpers ein und hemmen diese an verschiedenen Stellen. Schwere Infektionen können in der Folge oligo-symptomatisch bleiben. Die üblichen Surrogatparameter für eine Entzündungsreaktion können normwertig oder nur leicht erhöht sein. In der Folge wird die Schwere der Erkrankung häufig unterschätzt.

**Falldarstellung:** Wir berichten über eine 74-jährige Patientin, die im Rahmen einer seronegativen rheumatoiden Arthritis mit dem MAK Tocilizumab intravenös behandelt wurde. Am Tag der letzten Gabe stellte sich die Patientin mit immobilisierenden Schmerzen über der Lendenwirbelsäule vor. In der initialen Bildgebung ergab sich der Verdacht auf eine Spondylodisitis. Die Infektparameter CRP und PCT waren nur moderat erhöht, die Leukozytenzahl normwertig. Bei rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfolgte die Aufnahme auf die Operative Intensivstation. Trotz breiter antiinfektiver Therapie entwickelte die Patientin innerhalb weniger Stunden ein septisches Multiorganversagen. Trotz maximaler Therapie verstarb sie innerhalb von 24 Stunden. Die Obduktion ergab eine floride, phlegmonöse und destruierende Osteomyelitis auf Höhe der Lendenwirbelkörper 1/2 sowie Sepsisherde im Nierenparenchym und Myokard.

**Schlussfolgerung:** Die Anwendung von monoklonalen Antikörpern sollte unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfol-

## Fulminante Sepsis mit Multiorganversagen unter immunsuppressiver Therapie – ein Fallbericht

gen. Ärzte aller Fachrichtungen sollten für die klinischen Auswirkungen einer Immunsuppression durch monoklonale Antikörper sensibilisiert werden, damit diese Patienten als Risikopersonen identifiziert und möglichst frühzeitig antiinfektiv behandelt werden.

### Summary

**Introduction:** Monoclonal antibodies might impair the immune response of the body. Thus, typical symptoms of severe infections may be absent. As the surrogate parameters for infection may remain normal, the severity of the disease is often underestimated.

**Case presentation:** We report the case of a 74-year old female patient, who was under treatment with tocilizumab due to a sero-negative rheumatoid arthritis. On the day of the last administration of the drug, the patient presented herself with immobilising lower back pain. Initial tests rose the suspicion of a spondylodiscitis. Inflammatory markers such as CRP and PCT were only slightly elevated, white blood cell count remained normal. Presenting the first signs of sepsis, she was transferred to the intensive care unit. In spite of a broad-spectrum antibiotic therapy septic multi-organ failure developed within a few hours. The patient died within 24 hours. Postmortem examination showed a florid osteomyelitis of lumbar vertebrae 1/2, as well as septic foci within the renal parenchyma and the myocardium.

**Conclusion:** Monoclonal antibodies such as tocilizumab should only be

administered after a strict risk-benefit analysis. Physicians of all specialisations should be sensitised to their immunosuppressive effect. These patients are a high risk group and early anti-infective therapy should be considered.

## Einleitung

Biologika greifen zielgerichtet in die Abläufe des Körpers ein und werden zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken genutzt. Aufgrund ihrer hohen Spezifität sind sie Mittelpunkt der heutigen pharmazeutischen Forschung. Monoklonale Antikörper (MAK) gehören zu dieser Arzneimittelgruppe. Nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts sind in Deutschland aktuell 95 MAK zugelassen [1]. Die Anwendungsbereiche für Biologika sind breit gefächert und umfassen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Derzeit verlieren die ersten Biologika den Patentschutz, sodass in Zukunft mutmaßlich zunehmend mehr generische Alternativen auf dem deutschen Markt erscheinen werden.

Auch bei der Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA) werden Biologika eingesetzt. Die RA ist eine Autoimmunerkrankung, die mit systemischen Begleiterkrankungen, u.a. des kardiovaskulären Systems, assoziiert ist. Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% und einer Inzidenz von 20–50 auf 100.000 Einwohner ist die Rheumatoide Arthritis keine seltene Erkrankung [2,3]. Im Vordergrund der Erkrankung steht die proliferative Synovitis, die mit einer Gelenkdestruktion einhergeht. Hier setzen auch die bisherigen pharmakologischen Therapien an. Ziel ist die möglichst frühe, vollständige und nachhaltige Suppression der Inflammation [4]. Dazu werden immer häufiger auch **biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs** (bDMARD) herangezogen, wenn unter der herkömmlichen Therapie, z.B. mit Methotrexat, nur unzureichende Remissionsraten erreicht werden [5]. Nach den derzeitigen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sollten

diese spätestens sechs Monate nach Behandlungsbeginn und unzureichender Wirkung der Primärtherapie zum Einsatz kommen [6].

Die Gruppe der bDMARD beinhaltet neben anderen Pharmaka mehrere monoklonale Antikörper, welche in die Abläufe des Immunsystems eingreifen. Zytokine sind hier wichtige Zielstrukturen. Tocilizumab (TCZ) ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der am Interleukin-6-Rezeptor ansetzt und hier die Signaltransduktion verhindert. Ergebnis ist eine vermehrte Induktion regulatorischer B-Zellen, eine verminderte Expression proinflammatorischer Zytokine und die vermehrte Expression von Genen mit regenerativer Wirkung auf die Synovia [7]. Die Anwendung von Tocilizumab bewirkt zudem einen Rückgang von Akute-Phase-Proteinen. Das C-reaktive Protein (CRP) im Serum als Korrelat für die Entzündungsreaktion normalisierte sich in Untersuchungen zur klinischen Wirkung bereits nach zwei Wochen [8]. Verschiedene Untersuchungen konnten eine bessere Wirksamkeit von Tocilizumab gegenüber herkömmlichen Medikamenten zeigen [9,10]. Der Antikörper ist als Monotherapeutikum oder in Kombination mit Methotrexat oder anderen Di-

sease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) eine effektive Therapieoption bei moderat bis schwer verlaufender RA [8]. Untersuchungen konnten zeigen, dass Tocilizumab ein sicherer und meist gut verträglicher Arzneistoff ist [8]. Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen waren mit einer Inzidenz von über 10% Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege [11].

Ziel dieses Fallberichtes ist es, Ärzte für die Wirkung immunsuppressiver Therapien durch monoklonale Antikörper zu sensibilisieren, sodass Patienten mit einer solchen Medikation zukünftig als potenzielle Risikopersonen für nicht apparante Infektionen wahrgenommen werden.

## Fallbeschreibung

Wir berichten über eine 74-jährige Patientin, die im Rahmen einer seronegativen rheumatoiden Arthritis seit mehreren Jahren mit Tocilizumab (Monotherapie, einmal monatlich, intravenös) behandelt wurde (Tab. 1). Am Tag der letzten Gabe stellte sich die Patientin mit immobilisierenden Schmerzen der rechten Schulter und der Lendenwirbelsäule in der Notfallambulanz vor.

**Tabelle 1**

Demografische Daten.

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Alter (Jahre)             | 74  |
| Geschlecht                | weiblich  |
| Größe (cm)                | 165   |
| Gewicht (kg)              | 82  |
| Verlauf der RA            | <p>seronegative, Anti-CCP-AK-negative RA (ED1980)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• destruierender Verlauf</li> <li>• Z.n. Radiosynoviorthesen (Hand-, Knie-, Schultergelenke bds.)</li> <li>• Basitherapie mit Resochin, Gold, Methotrexat bis 2005</li> <li>• 2005 bis 03/2015 TNF-Blockertherapie mit Adalimumab</li> <li>• 01/2015 Therapieversuch mit Etanercept (Unverträglichkeit)</li> <li>• 03/2015 bis 05/2015 TNF-Blockertherapie mit Certolizumab (bei fehlendem Effekt abgesetzt)</li> <li>• 06/2015 bis 08/2015 Abatacept (bei fehlendem Effekt abgesetzt)</li> <li>• seit 2015 Monotherapie mit Tocilizumab (einmal monatlich, intravenös)</li> </ul> |
| Relevante Vorerkrankungen | <p>Autoimmunhepatitis Typ 1 (ED 12/2005)</p> <p>Arterielle Hypertonie</p> <p>Omarthrose bei Oberarmkopfnekrose rechts</p> <p>Impingement-Syndrom linke Schulter bei Bursitis subacromialis und AC-Gelenkstenose</p> <p>Aortenklappeninsuffizienz I°</p> <p>Lungenfibrose</p> <p>hochgradige Spondylolisthese LWK 4/5 mit Spinalkanalstenose</p>   |

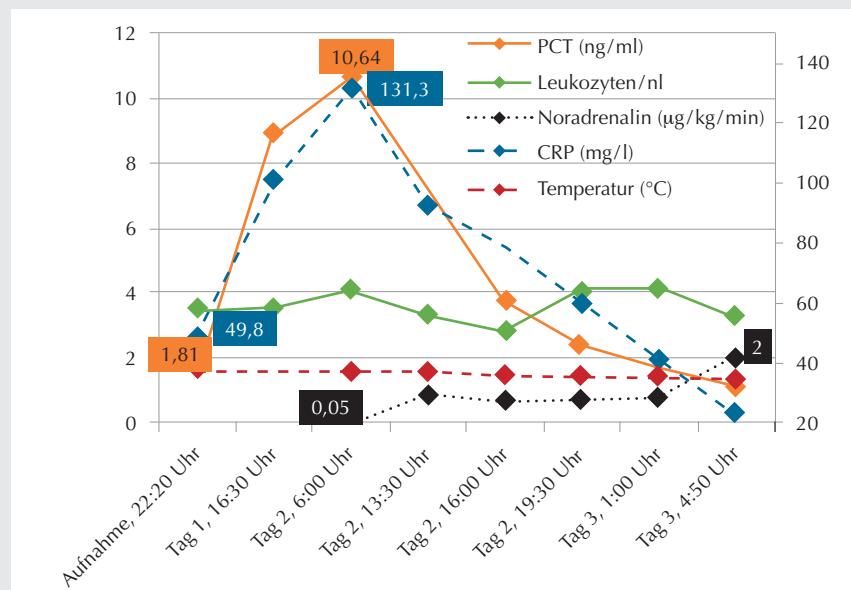
Bei sich verschlechterndem Allgemeinzustand und Anstieg der Entzündungsparameter (CRP 101 mg/l, PCT 8,9 ng/ml; Abb. 1) am Folgetag wurde eine Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens (nativ) durchgeführt (Abb. 2). Diese legte den Verdacht auf eine Spondylodiszitis im Bereich der Lendenwirbelkörper 1/2 nahe. In der Nacht verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin rasch, sodass sie zur weiteren Therapie und Überwachung auf die Operative Intensivstation aufgenommen wurde.

Bei Aufnahme war die Patientin hypoton (RR 68/23 mmHg, HF 153/min, Körpertemperatur 36,8°C), zentralisiert und Vigilanzgemindert. Unter dem apparenten klinischen Bild eines septischen Schocks wurde unverzüglich mit der Substitution kristalloider Lösungen über großlumige Zugänge begonnen. Die kalkulierte anti-infektive Therapie mittels Meropenem (3 x 1 g) und Vancomycin (1 g als Loading Dose, dann kontinuierlich via Spritzenpumpe) wurde innerhalb von 30 Minuten nach Aufnahme begonnen und im weiteren Verlauf um Clindamycin (3 x 600 mg) ergänzt. Die Patientin wurde mit einem zentralvenösen Katheter und einer arteriellen Blutdrucküberwachung versorgt. Aufgrund einer progredienten hämodynamischen Instabilität mit begleitender Anurie trotz Volumensubstitution wurde eine Vasopressortherapie zum Erreichen eines adäquaten arteriellen Mitteldrucks notwendig. Ein relevanter Perikarderguss als Ursache für die hämodynamische Instabilität wurde mittels transthorakaler Echokardiographie ausgeschlossen. Darüber hinaus zeigte sich zu Beginn der Intensivtherapie keine relevante rechtskardiale Volumenbelastung, jedoch ein Kollabieren des linken Ventrikels während der Systole (kissing ventricle sign). Die Überwachung der Patientin wurde um ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO®-System ergänzt. Es zeigte sich ein erniedrigter Herzindex (HI) bei gleichzeitig erhöhtem Global Enddiastolischem Index (GEDI) und Extravaskulärem Lungenwasserindex (ELWI). Die Schlagvolumenvarianz (SVV) war deutlich erhöht, der Systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI) blieb im (nied-

rig-)normalen Bereich. Eine aus diesen Messwerten resultierende Volumenrestriktion konnte bei massiv steigendem Noradrenalinbedarf und einer hierunter

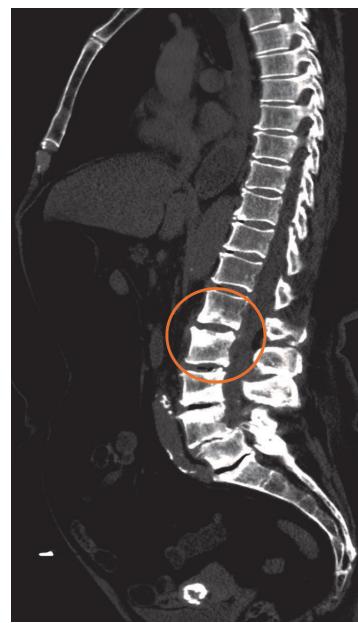
progredienten hämodynamischen Instabilität nur eingeschränkt umgesetzt werden.

Abbildung 1



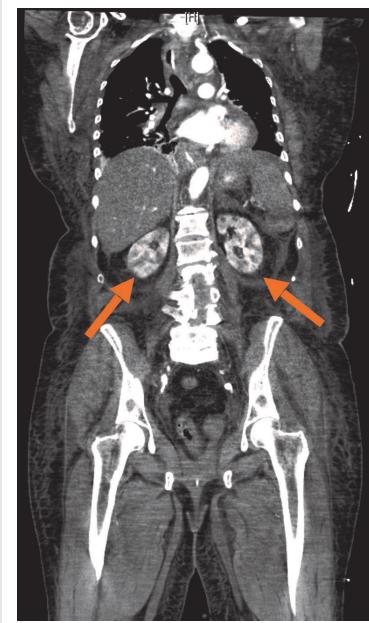
Graphische Darstellung des Verlaufs der Entzündungswerte, der Noradrenalinindosis und der Körpertemperatur.

Abbildung 2



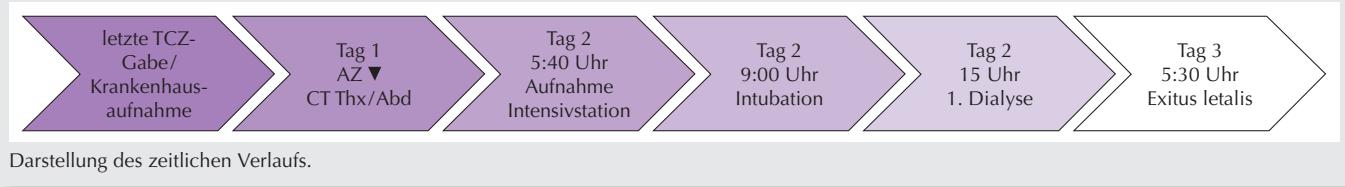
Nativ-CT mit V.a. Spondylodiszitis links betont auf Höhe LWK 1/2.

Abbildung 3



CT Thorax/Abdomen mit KM: Bild eines hypotensiven Schocks mit Niereninfarkten.

Abbildung 4



Darstellung des zeitlichen Verlaufs.

Aufgrund der respiratorischen Insuffizienz wurde die Patientin endotracheal intubiert und beatmet. Sie zeigte ein schweres ARDS, sodass eine Beatmung mit einer  $F_{iO_2}$  von 1,0 und eskalierten Beatmungsdrücken ( $P_{insp}$  36 mbar, PEEP 17 mbar) notwendig wurde. Hierunter war die Oxygenierung weiterhin reduziert ( $pO_2$  63 mmHg).

Die initiale Diagnostik wurde um eine Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt, die die Verdachtsdiagnose einer Spondylodiszitis nicht endgültig bestätigen konnte. Seitens der neurochirurgischen Kollegen bestand keine Indikation zur operativen Fokussanierung. Innerhalb weniger Stunden entwickelte die Patientin ein akutes Nierenversagen mit sich rasch entwickelnder Hyperkaliämie (7,53 mmol/l) und begleitenden Herzrhythmusstörungen, sodass eine Nierenersatztherapie notwendig wurde. Bei einer ausgeprägten metabolischen Azidose (pH bei Aufnahme 6,96) wurde wiederholt Natriumbikarbonat verabreicht. Laborchemisch imponierte eine zügig steigende Kreatinkinase (CK; bis 70.110 U/l), ohne dass sich Hinweise auf ein abdominelles oder Extremitäten kompartment finden ließen. Eine erneute CT 14 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation zeigte neben der bekannten Spondylodiszitis Milz-, Leber- und Niereninfarkte (Abb. 3).

Die Patientin entwickelte ein akutes Leberversagen mit ausgeprägter Gerinnungsstörung, sodass ein Thrombozytenkonzentrat, PPSB, Frischplasma sowie Fibrinogen substituiert wurden. Trotz dieser Maßnahmen kam es zu spontanen Einblutungen und Petechienbildung in der Haut. Unter andauernder Nierenersatztherapie bot die Patientin eine erneute Hyperkaliämie

und hierunter blutdruckrelevante Herzrhythmusstörungen. Trotz maximaler konservativer Therapie mit rezidivierenden Insulin- und Calciumglukonat-Gaben stieg das Serumkalium auf über 8,5 mmol/l. Auch unter Eskalation der Katecholamintherapie (Noradrenalin 2,02  $\mu$ g/kgKG/min) ließ sich kein adäquater Perfusionsdruck herstellen, sodass die Patientin 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation im Vollbild eines septischen Multiorganversagens verstarb (Abb. 4). In der Obduktion fanden sich eine floride, phlegmönöse und destruierende Osteomyelitis mit Beteiligung des Fett- und Weichgewebes auf Höhe der LWK 1/2 sowie Sepsisherde im Nierenparenchym und Myokard. In der posthum eingetroffenen mikrobiologischen Ausdifferenzierung der Blutkulturen fand sich ein Methicillinsensibler Staphylokokkus aureus (MSSA).

## Diskussion

Unser Fallbericht beschreibt den Verlauf einer Spondylodiszitis bei einer Patientin, die im Rahmen einer RA mit dem Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten TCZ behandelt wurde.

Interleukin-6 spielt eine Schlüsselrolle in der Entzündungskaskade sowohl der angeborenen als auch der erlernten Immunantwort [12]. Durch seine Bindung an den löslichen bzw. membrangebundenen IL-6-Rezeptor beeinflusst es die Migration von neutrophilen Granulozyten genauso wie die spezifische Immunantwort über T-Zell-Lymphozyten und ist damit essenziell für die Immunkompetenz des Körpers gegenüber praktisch allen Arten von Infektionen [12,13]. Des Weiteren scheint IL-6 maßgeblich für die Aktivierung von Akute-Phase-Proteinen zu sein [14].

Fallberichte von Patienten, die an einer Autoimmunkrankheit mit Autoantikörperbildung gegen Interleukin-6 litten, verdeutlichen die zentrale Rolle des Zytokins. Die Patienten verstarben an schweren Infektionen, denen gemein war, dass das CRP im Serum nicht anstieg [15,16].

Bis zu 82% der Probanden, die in Studien mit Tocilizumab behandelt wurden, zeigten Treatment Emergent Adverse Events, die in 5–6% der Fälle zum Therapieabbruch führten [11,17]. Die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung war hierbei die Infektion [11]. Darüber hinaus existieren Fallberichte, dass Patienten unter Tocilizumab sich im Rahmen von Infektionen mit atypischen oder fehlenden klinischen Symptomen präsentieren [18,19].

Auch in unserem Fall wurde aufgrund anfangs nur moderat erhöhter Laborparameter (Abb. 1) und der Abwesenheit von Fieber die Schwere der Infektion zunächst unterschätzt. Bei Aufnahme auf die Intensivstation befand sich die Patientin bereits im septischen Schock. Trotz breiter antiinfektiver Therapie und Organersatzverfahren entwickelte sich rasch ein Multiorganversagen, das den Tod der Patientin zur Folge hatte.

Die Patientin stellte sich noch am Tag der letzten intravenösen Gabe von TCZ mit Schmerzen über der Lendenwirbelsäule ärztlich vor. Hier zeigen sich Parallelen zu einem Fallbericht über einen Patienten mit einer **late-onset deep surgical-site Infection** nach neurochirurgischer Operation. Auch hier bestand dieser enge zeitliche Zusammenhang zwischen letzter Gabe des Antikörpers und dem Symptombeginn der Infektion [20]. Nach unserer Kenntnis existieren bisher keine Untersuchungen, die das Risiko für eine Infektion unmittelbar nach der Gabe von TCZ erfassen. In dem genann-

ten Fallbericht war das CRP nur am Aufnahmetag erhöht und normalisierte sich am Folgetag. Auch in unserem Fall zeigte sich in den ersten 24 Stunden ein deutlicher Anstieg der Infektparameter, auch des CRP, der den Verdacht einer Infektion nahelegte. Die Bildgebung konnte jedoch keinen eindeutigen Fokus zeigen. Der radiologische Befund der Spondylodisitis schien nicht die Schwere der Erkrankung zu erklären. Zudem kam es noch am Aufnahmetag auf die Intensivstation zu einem raschen Absinken von CRP und PCT. Im Gegensatz dazu war die Leukozytenzahl zu jeder Zeit während des Aufenthalts im Normbereich. Dies könnte mit der kurz vorangegangen Gabe von TCZ zusammenhängen. In einer Untersuchung an 14 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Leukozytenzahl kurz nach Infusion des Antikörpers signifikant abnahm [21]. Ob dies mit einer verminderter Immunkompetenz einhergeht, lässt sich nicht abschließend klären.

Darüber hinaus existieren Fallberichte über Patienten unter Tocilizumab-Therapie, die trotz guter Kontrolle der RA und der Abwesenheit von Fieber mit einem adäquaten Anstieg des CRP im Rahmen von Infektionen reagierten [22]. Die Autoren dieser Berichte schlossen daher, dass eine Fatigue und ein CRP-Anstieg auch bei Abwesenheit klinischer Symptome Warnhinweise für eine schwere Infektion bei dieser Patientengruppe darstellen können [23]. Auch in unserem Fall kam es trotz der Therapie mit Tocilizumab anfangs zu einem Anstieg des Entzündungswertes. Bei der zu Beginn geringen bzw. fehlenden klinischen Ausprägung des Infektgeschehens wurde hierauf zunächst nicht reagiert.

Die vorliegende Kasuistik unterstreicht die Schwierigkeit der Diagnostik und der Behandlung einer Infektion bei Patienten unter der o.g. immunsuppressiven Therapie. Die üblicherweise verwendeten Infektparameter reagieren als Ausdruck einer generalisierten herabgesetzten Immunantwort mitunter nicht oder nur abgeschwächt auf eine systemische Inflammation. Eine erkennbare systemische Reaktion kann womöglich erst zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem sich die

Patientin/der Patient (wie in unserem Fall) bereits in der Entwicklung eines septischen Multiorganversagens befindet und eine kurative Therapie nicht mehr gelingt.

Zusammenfassend lässt sich nach dem derzeitigen Stand schlussfolgern, dass sich Infektionen unter einer immunsuppressiven Therapie mit TCZ klinisch heterogen präsentieren. Allen gemein scheint zu sein, dass die Symptome unspezifisch sind und Infektionen hierdurch nicht oder erst zu spät erkannt werden.

MAK wie Tocilizumab sollten daher nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden. Ärzte aller Fachrichtungen sollten für die Wirkung immunsuppressiver Therapien sensibilisiert werden, sodass solche Patienten auch bei fehlender Erhöhung von Entzündungsparametern als Risikogruppe wahrgenommen und entsprechend früh antiinfektiv therapiert werden.

## Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut: Monoklonale Antikörper <https://www.pei.de/DE/ärzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikörper/monoklonale-antikörper-node.html> (Zugriffsdatum: 22.09.2019)
2. Silman AJ, Pearson JE: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2002;3:S265–272
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA: Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheu* 2006;36:182–188
4. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al: Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:16–22
5. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, et al: Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:96–104
6. Fachgesellschaften AdWM: S2e-Leitline: Therapie der rheumatoïden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden

- Medikamenten [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004l\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf) (Zugriffssdatum: 20.01.2019)
7. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, Jin A, Berber E: A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther* 2018;5:21–42
  8. Scott LJ: Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1865–1879
  9. Jones G, Sebba A, Gu J, et al: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96
  10. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–1167
  11. Agency EM: RoActemra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra> (Zugriffssdatum: 20.01.2019)
  12. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L: The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:399–409
  13. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK: IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485–517
  14. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H: Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7251–7255
  15. Puel A, Picard C, Lorrot M, et al: Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol* 2008;180:647–654
  16. Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, et al: Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1100–1102
  17. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–1550
  18. Yanagawa Y, Hirano Y, Kato H, Iba T: The absence of typical pneumonia symptoms in a patient with rheumatoid arthritis during tocilizumab and steroid treatment. *BMJ case reports* 2012;2012:bcr0220/25835
  19. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al: Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2009;19:64–68
  20. Makino T, Kaito T, Tsuboi H, Fujiwara H, Yonenobu K: Late-onset deep surgical-site infection after posterior lumbar interbody fusion in a patient treated with tocilizumab; unusual changes in inflammatory markers. *Euro Spine J* 2014;23:296–301
  21. Nagamine R, Chen WJ, Hara T, Kondo K, Sugioka Y: Immediate reduction of white blood cell count after tocilizumab administration was observed in some cases. *Mod Rheumatol* 2009;19:348–350
  22. Lang VR, Englbrecht M, Rech J, et al: Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2012;51:852–857
  23. Arinuma Y, Nogi S, Ishikawa Y, et al: Fatal complication of Legionella pneumophila pneumonia in a tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patient. *Intern Med J* 2015;54:1125–1130.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Michelle Auth**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Krankenhaus Köln-Merheim  
Universität Witten/Herdecke  
Ostmerheimer Straße 200  
51109 Köln, Deutschland  
Tel.: 0221 89073863  
E-Mail: authm@kliniken-koeln.de  
ORCID-ID: 0000-0002-0351-2138