

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE**

**Varizella-Zoster-Virus-spezifische Immunantwort  
unter Zytokinblockade bei Rheumatoider Arthritis**

**Inaugural - Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Evelyn Michaela Elise Bienenstein**

aus Köln

**Würzburg, März 2016**

**Referentin: Prof. Dr. med. Martina Prelog**

**Koreferent: Prof. Dr. med. Hans-Peter Tony**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2016**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## **Widmung**

Für meine Eltern

Für Michael

Für meine Schwester

# Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	
1	Einleitung .....	1
1.1	Rheumatoide Arthritis .....	1
1.1.1	Pathophysiologie .....	1
1.1.2	Zytokine.....	2
1.1.3	Definition.....	4
1.1.4	Ätiopathogenese .....	4
1.1.5	Klinische Erscheinung.....	5
1.1.6	Diagnosekriterien.....	6
1.1.7	Aktivitätsindizes .....	6
1.1.8	Begleiterkrankungen.....	7
1.2	Behandlungsmodelle der Rheumatoiden Arthritis .....	8
1.2.1	Disease-modifying antirheumatic drugs.....	8
1.2.2	Methotrexat.....	8
1.2.3	Biologika .....	9
1.2.4	Tocilizumab.....	9
1.2.5	Adalimumab, Etanercept, Infliximab .....	10
1.2.6	Rituximab .....	11
1.2.7	Infektionsrisiken .....	11
1.3	Varizella-Zoster-Virus .....	12
1.3.1	Viruseigenschaften .....	12
1.3.2	Erkrankung .....	12
1.3.3	Komplikationen .....	13
1.3.4	Behandlung.....	13
1.3.5	Zoster Erkrankung .....	14
1.3.6	Prävention.....	15
1.3.7	Immunantwort auf VZV .....	15
1.4	Rationale und Zielsetzung der Arbeit.....	16
2	Material und Methoden .....	18
2.1	Material .....	18

2.1.1	Chemikalien.....	18
2.1.2	Geräte.....	19
2.1.3	Puffer und Medien .....	21
2.1.4	Verbrauchsmaterial.....	22
2.1.5	Antikörper zur Oberflächenfärbung .....	23
2.1.6	Antikörper zur intrazellulären Färbung .....	24
2.1.7	VZV-Lysat.....	24
2.1.8	Antikörper gegen Zytokine.....	25
2.1.9	Avidität und IgG-Konzentration.....	25
2.2	Methoden.....	26
2.2.1	Ethikvotum und Aufklärung.....	26
2.2.2	Probanden .....	26
2.2.3	Blutentnahme.....	27
2.2.4	Serum.....	28
2.2.5	Dichtegradientenzentrifugation, Einfrier- und Auftauprozedur .....	28
2.2.6	Stimulanzen .....	29
2.2.7	Zellkultur/Varizellen-Lysat .....	29
2.2.8	Oberflächen- und intrazelluläre Färbung.....	30
2.2.9	Durchflusszytometrische Analyse .....	32
2.2.10	ELISA für IgG Konzentration und Avidität .....	34
2.2.11	Statistische Datenauswertung.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Patientenkollektiv.....	36
3.2	Humorale Immunantwort (Anti-VZV-IgG Konzentrationen und Avidität) .....	42
3.3	Zytokinproduktionen mit und ohne VZV- Stimulus.....	45
3.3.1	CD4+ T-Zellen .....	45
3.3.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	46
3.3.3	CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen) .....	48
3.3.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen).....	49
3.3.5	CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen) .....	50
3.3.6	CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (Naive T-Zellen).....	52
3.3.7	CD8+ T-Zellen .....	53

3.3.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	54
3.3.9	CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen) .....	56
3.3.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen).....	57
3.3.11	CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen) .....	58
3.3.12	CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (naive T-Zellen).....	59
3.4	Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus.....	60
3.4.1	CD4+ T-Zellen .....	60
3.4.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	61
3.4.3	CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen) .....	62
3.4.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen).....	63
3.4.5	CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen) .....	64
3.4.6	CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (naive T-Zellen).....	65
3.4.7	CD8+ T-Zellen .....	66
3.4.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	67
3.4.9	CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen) .....	68
3.4.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen).....	69
3.4.11	CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen) .....	70
3.4.12	CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (naive T-Zellen).....	71
3.5	Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IL-6 Blockade.....	72
3.5.1	CD4+ T-Zellen .....	72
3.5.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	73
3.5.3	CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	74
3.5.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	75
3.5.5	CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	76
3.5.6	CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	76
3.5.7	CD8+ T-Zellen .....	77
3.5.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	77
3.5.9	CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	78
3.5.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	79
3.5.11	CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	79
3.5.12	CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	80
3.6	Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	81

3.6.1	CD4+ T-Zellen .....	81
3.6.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	82
3.6.3	CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	83
3.6.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	84
3.6.5	CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	85
3.6.6	CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	86
3.6.7	CD8+ T-Zellen .....	86
3.6.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	86
3.6.9	CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	87
3.6.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	88
3.6.11	CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	88
3.6.12	CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	88
3.7	Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	89
3.7.1	CD4+ T-Zellen .....	89
3.7.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	90
3.7.3	CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	91
3.7.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	91
3.7.5	CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	92
3.7.6	CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	93
3.7.7	CD8+ T-Zellen .....	94
3.7.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	94
3.7.9	CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	94
3.7.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	95
3.7.11	CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	95
3.7.12	CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	96
3.8	Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	97
3.8.1	CD4+ T-Zellen .....	97
3.8.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	97
3.8.3	CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	99
3.8.4	CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	99
3.8.5	CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	100
3.8.6	CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	100

3.8.7	CD8+ T-Zellen .....	101
3.8.8	CD8+ CD69+ T-Zellen.....	101
3.8.9	CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen .....	102
3.8.10	CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen.....	103
3.8.11	CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	103
3.8.12	CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	103
3.8.13	Übersichtsdarstellung der Ergebnisse.....	104
4	Diskussion .....	117
4.1	VZV-spezifische Antikörper-Konzentrationen .....	117
4.2	Avidität und Korrelation .....	118
4.3	Zytokinproduktionen mit und ohne VZV-Stimulus .....	119
4.3.1	CD4+ T-Zellen .....	119
4.3.2	CD4+ CD69+ T-Zellen.....	121
4.3.3	CD4+ Effektor- und Memory T-Zellen.....	121
4.3.4	CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen .....	122
4.3.5	CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen.....	123
4.3.6	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen	124
4.4	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus mit und ohne Zoster .....	125
4.4.1	CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	125
4.4.2	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen	126
4.5	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	126
4.5.1	CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	126
4.5.2	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen	128
4.6	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	129
4.6.1	CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	129
4.6.2	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	131
4.7	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	132
4.7.1	CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	132
4.7.2	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen	134
4.8	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	135
4.8.1	CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	135
4.8.2	CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen .	136



4.9	Zusammenschau der Ergebnisse .....	137
4.9.1	Zytokinproduktion mit und ohne VZV-Stimulus .....	137
4.9.2	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade.....	138
4.9.3	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade .....	139
4.9.4	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	140
4.9.5	Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade.....	141
4.10	Limitation der Arbeit.....	141
4.11	Konklusion und Ausblick.....	142
5	Zusammenfassung .....	143
6	Literaturverzeichnis .....	147
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	154
6.2	Tabellenverzeichnis.....	157
6.3	Abkürzungsverzeichnis .....	158
7	Anhang .....	I
7.1	Danksagung .....	I
7.2	Lebenslauf .....	II
8	Appendix .....	III

# 1 Einleitung

## 1.1 Rheumatoide Arthritis

### 1.1.1 Pathophysiologie

Das Immunsystem bildet die Grundlage des Menschen, sich vor Infektionen und eindringenden Mikroorganismen zu schützen. Es wird in ein angeborenes und ein erworbenes Immunsystem untergliedert.<sup>1</sup> Das angeborene Immunsystem umfasst epitheliale Barrieren, unspezifische Abwehr wie das Komplementsystem und phagozytierende Zellen.<sup>1</sup> Das erworbene, spezifische Immunsystem wird aktiv, wenn die Barrieren des angeborenen Immunsystems von den Mikroorganismen überschritten werden.<sup>1</sup> T- und B-Zellen stellen die zelluläre Komponente, Antikörper die humorale Komponente des erworbenen Immunsystems dar.<sup>1</sup> Nach Entstehung im Knochenmark reifen die T-Zellen im Thymus aus und verlassen diesen als naive T-Zellen ins Blut.<sup>1</sup> Sie besitzen den T-Zell-Rezeptor (TCR) und erkennen die über MHC-Moleküle präsentierten Antigene und differenzieren daraufhin zu T-Zell-Subgruppen.<sup>1</sup>

Naive T-Zellen exprimieren CD45RA und sind CD45RO negativ.<sup>2-4</sup> Nach Antigenkontakt exprimieren sie CD28 und CD45RO und differenzieren nun zu Effektor T-Zellen oder Memory (Gedächtnis) T-Zellen.<sup>2-4</sup> CD28 als Co-Stimulationsfaktor der T-Zell-Aktivierung erlaubt die Unterscheidung zwischen Effektor- und Memory-T-Zelle.<sup>2-4</sup> Effektor T-Zellen sind CD45RO<sup>+</sup> und CD28<sup>-</sup>, während Memory T-Zellen CD45RO<sup>+</sup> und CD28<sup>+</sup> sind.<sup>2-4</sup> Außerdem können die ausdifferenzierten TEMRA T-Zellen abgegrenzt werden, sie re-exprimieren CD45RA und sind negativ für CD28.<sup>4,5</sup>

Bei den Effektor T-Zellen variiert die Entwicklung zwischen den CD8<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> T-Zellen.<sup>1</sup> CD8<sup>+</sup> T-Zellen differenzieren sich durch Antigenkontakt mit einem MHC-I Komplex zu zytotoxischen T-Zellen, die Perforine, Granzyme und IFN $\gamma$  sezernieren und so Erreger-infizierte Zellen durch Zelltod beseitigen können.<sup>1</sup>

CD4<sup>+</sup> Zellen können sich zu verschiedenen Helfer-T-Zell-Subpopulationen entwickeln.<sup>1</sup> Sie erkennen über MHC-II Komplexe präsentierte Antigene und ihre Aufgabe variiert je nach Subpopulation.<sup>1</sup> Man differenziert T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>2, T<sub>fh</sub>, T<sub>h</sub>17 und T<sub>reg</sub> Zellen.<sup>1</sup>

Die  $T_h1$  Zellen haben bei der Bekämpfung intrazellulärer bakterieller und viraler Infektionen ihr Hauptaufgabengebiet.<sup>1</sup> Sie sind gegen infizierte bzw. mit aufgenommenen Erregern beladene Makrophagen gerichtet und produzieren  $IFN\gamma$  und  $TNF\alpha$ .<sup>1</sup>

$T_h2$  Zellen sind vornehmlich zur Abwehr parasitärer Infektionen gerüstet und auch bei allergischen Geschehen mit involviert.<sup>1</sup> Sie bewirken eine B-Zell Aktivierung und sezernieren die Zytokine IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13, die auch als Stimulations- und Wachstumsfaktor für B-Zellen fungieren.<sup>1</sup>

Die folliculären T-Helfer-Zellen ( $T_{fh}$  Zellen) produzieren  $IFN\gamma$  und stimulieren die B-Zellen zur Bildung von Antikörpern der Klasse IgG und IL-4, welches einen Immunglobulin-Klassenwechsel der B-Zellen bewirkt.<sup>1</sup>

$T_h17$  Zellen produzieren IL-17, IL-21 und IL-22, induzieren die Produktion von IL-6, IL-8, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Prostaglandine  $E_2$  und wirken proinflammatorisch, indem sie neutrophile Granulozyten aktivieren.<sup>1,6</sup> Sie exprimieren den Chemokinrezeptor CCR6 und den Transkriptionsfaktor ROR $\gamma$ t.<sup>6</sup> Bei Patienten mit unbehandelter Rheumatoider Arthritis (RA) zeigten sich erhöhte Anteile von  $T_h17$  Zellen im peripheren Blut und in der Synovialflüssigkeit.<sup>6</sup> Die Anwesenheit dieser Zellen in der Synovialflüssigkeit korreliert mit der Krankheitsaktivität der RA.<sup>6,7</sup> Die Hauptaufgabe von  $T_h17$  Zellen besteht in der Abwehr extrazellulärer Bakterien und Pilze.<sup>1</sup>  $T_h1$  und  $T_h17$  können in der Inflammation von T-Zell-medierten Autoimmunerkrankungen involviert sein.<sup>1</sup>

Die regulatorischen T-Zellen ( $T_{reg}$ ) produzieren inhibitorische Zytokine wie IL-10 und TGF- $\beta$  und wirken somit antiinflammatorisch.<sup>1</sup> Tregs sind im Rahmen der peripheren Lymphozytenhomöostase an der Regulation von Immunantworten involviert.<sup>1</sup>

### **1.1.2 Zytokine**

Zytokine spielen in der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis (RA) eine zentrale Rolle.<sup>8</sup> Aktivierte T-Zellen proliferieren und stimulieren die Bildung pro-

inflammatorischer Zytokine, wie TNF $\alpha$  und IL-6, die in der Folge dann zu Synovitis und Gelenksdestruktion führen.<sup>8</sup>

TNF $\alpha$  fördert eine verstärkte Zytokinproduktion und Chemokin-Expression von Immunzellen, erhöht verschiedene endotheliale Adhäsions-Moleküle, führt zur Förderung der Neoangiogenese, zur Unterdrückung der regulatorischen T-Zellen und spielt ebenso eine Rolle bei der Schmerzentstehung.<sup>9</sup> TNF $\alpha$  zählt zu einem Hauptziel der neuen Therapieansätze, da dessen Blockade auch zu verminderten proinflammatorische Zytokinproduktionen von IL-1, IL-6 und IL-8 führte.<sup>10</sup>

IL-6 führt zur verstärkten Aktivierung von Leukozyten und Antikörper-Produktion und zu verschiedenen systemischen Effekten, wie Anstieg von Akute-Phase-Proteinen, Anämie und kognitiven Defiziten.<sup>9</sup> Die IL-1 Familie ist ebenfalls stark mit der Inflammation bei der RA assoziiert.<sup>9</sup> Sie aktivieren ebenfalls Leukozyten, aber auch Endothelzellen sowie Chondrozyten und Osteoklasten.<sup>9</sup>

IL-17, welches 1993 unter dem Namen CTLA-8 entdeckt wurde, besitzt eine so andere Aminosäure-Sequenz, dass es zu keiner anderen Zytokinfamilie zuzuordnen ist.<sup>6</sup> In das damals bestehende Modell aus T<sub>h</sub>1- und T<sub>h</sub>2- Zellen konnten die IL-17 produzierenden Zellen nicht eingeordnet werden und führten so zur Entdeckung der proinflammatorischen T<sub>h</sub>17 Zellen.<sup>6,11</sup> Interessanterweise zeigte sich, dass es durch TNF $\alpha$  zu einem additiven Effekt bei der Induktion von IL-6 durch IL-17 kam.<sup>6</sup> Durch diese Rolle in der Induktion von proinflammatorischen Zytokinen wird IL-17 als einer der bedeutendsten Protagonisten in der Pathogenese der RA angenommen.<sup>6,12</sup>

Interferone (IFN) sind eine Proteinfamilie mit drei Haupttypen: I, II und III.<sup>13</sup> Interferone haben eine vielfältige Rolle bei der Abwehr von Viren und Bakterien, Kanzeroprotektion und Regulation der Effektor-Zellen in der angeborenen und erworbenen Immunität.<sup>13</sup> Es wird vor allem von T- und NK-Zellen gebildet, zu kleineren Teilen von B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen.<sup>13</sup> In der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, insbesondere systemischen Erkrankungen, spielen die Interferone eine bedeutende Rolle.<sup>13</sup> Es ist bekannt, dass vor allem die Interferone der Gruppe I bei diesen Erkrankungen die Hauptrolle spielen, begründet auf

der Beobachtung, dass es in peripheren Blutzellen viele Gene gibt, die durch Typ I aber auch Typ II Interferon induziert werden.<sup>13</sup> Durch diese überlappende Beeinflussung von Genexpressionen der peripheren Blutzellen ist ersichtlich, warum eine Festlegung auf ein verursachendes IFN bisher nicht gelungen ist.<sup>13</sup> In verschiedenen Studien zeigte sich, dass das Interferon II, IFN  $\gamma$ , bei autoimmunen Prozessen wie RA und Multiple Sklerose nachhaltig zu der Entstehung und den Schweregrad der Erkrankung beiträgt.<sup>13</sup> Die Serumkonzentration von IFN $\gamma$  korrelierte in Studien mit systemischen Lupus erythematoses (SLE) Patienten mit der Krankheitsaktivität.<sup>13</sup>

### **1.1.3 Definition**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine T-Zell-mediierte Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von 0,5-1% in der Bevölkerung, die Frauen 3-4-mal häufiger betrifft als Männer.<sup>14-16</sup> Sie ist charakterisiert durch persistierende Synovitis, systemische Inflammation, Bildung von Autoantikörpern wie Rheumafaktor und Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA), Arthritis von fünf und mehr Gelenken und Gelenksdestruktion, welche unbehandelt zu schwerster körperlicher Einschränkung führt.<sup>17,18</sup>

### **1.1.4 Ätiopathogenese**

Bei der RA spielt die Anwesenheit von Autoantikörpern eine wichtige Rolle und fungiert auch als Diagnosekriterium, womit das spezifische erworbene Immunsystem im Hauptfokus der Krankheitsentstehung steht.<sup>9</sup> Eine wichtige Rolle scheinen T<sub>h</sub>1 und T<sub>h</sub>17 T-Zellen in der Ätiopathogenese der Erkrankung zu besitzen.<sup>9</sup> Sie haben eine proinflammatorische Potenz und verschieben das T-Zell-Gleichgewicht in Richtung Inflammation.<sup>9</sup> T-Zellen aktivieren CD20+ B-Zellen und führen zur Bildung autoaggressiver Antikörper.<sup>9</sup>

Die Ursachen zur Entstehung der RA sind noch immer Inhalt zahlreicher Forschungen. Es wird ein Zusammenspiel multifaktorieller Ursachen angenommen, die sich aus genetischen Faktoren und triggernden Umweltfaktoren zusammensetzen.<sup>9</sup> In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass der RA genetische Ursachen zugrunde liegen müssen.<sup>19,20</sup> Die Assoziation zu dem HLA-DRB1 Gen bei Rheumafaktor-

seropositiven RA Patienten war schon länger bekannt.<sup>9</sup> Ob ein molekulares Mimikry zu mikrobiellen Antigenen oder eine veränderte Affinität der T-Zellen zu den Proteinen die autoimmune Antwort weiter fördert, sind Gegenstand aktueller Forschung und Diskussion.<sup>9</sup> Patienten mit bestimmten HLA-Typen, wie das HLA-DR4 Allel, zeigten in Kombination mit bronchialem Stress, wie z.B. durch Rauchen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA.<sup>9</sup> Der Verlust der eigenen Toleranz gegenüber neuen Epitopen führte zur Bildung von Antikörpern gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA).<sup>9</sup> Die Beteiligung von Immunkomplexen nach Infektionsereignissen mit u.a. Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV) oder *Escherichia coli* (E.coli) an der Entstehung, ist als alleiniger Auslöser heute nicht mehr haltbar, aber eine Art des molekularen Mimikry ist nach wie vor vorstellbar.<sup>9,21</sup> Die Bildung von Immunkomplexen während einer Infektion triggert die Entstehung von Rheumafaktoren (RF).<sup>9</sup> RF sind hochaffine Antikörper gegen den Fc Teil der Immunglobuline.<sup>9</sup> Als weitere mögliche Einflussfaktoren gelten auch Parodontitis und das gastrointestinale Mikrobiom.<sup>9</sup> Autoantikörper wie RF und ACPA sind häufig bereits vor klinischer Manifestation im Serum zu finden<sup>9</sup> und erhielten daher auch Einzug in die RA-Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR)<sup>22</sup>, siehe (s.) Tabelle 1.

### **1.1.5 Klinische Erscheinung**

Das erste Zeichen der RA ist meist die Arthritis mit schmerzhafter Gelenkschwellung und Entzündungszeichen.<sup>14</sup> Ein nächtliches Beschwerdemaximum und eine Morgensteifigkeit >30 min müssen zusätzlich gegeben sein, um den Schmerz gegenüber einer Arthralgie abzugrenzen.<sup>14</sup> Erst die Kombination dieser Merkmale wird als arthritischer Symptomenkomplex definiert.<sup>14</sup> Typisch ist auch der symmetrische Befall der Metokarpophalangeal (MCP)-, proximalen Interphalangeal- (PIP) und Metatarsophalangeal-Gelenke.<sup>14</sup> Es können erhöhte Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) vorliegen, sowie spezifische Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA) und Rheumafaktoren.<sup>14</sup> Zur Darstellung des Gelenks werden Röntgenaufnahmen der Hände und Füße angefertigt, um mögliche Zeichen der Gelenksdestruktion zu detektieren.<sup>14</sup>

### 1.1.6 Diagnosekriterien

Da besonders die frühzeitige Behandlung vor Beginn der Gelenksdestruktion entscheidend ist, aber diese Frühphase der Erkrankung mit den bisherigen bildgebenden Verfahren besonders schwer erfassbar ist, wurden 2010 neue Klassifikationsmerkmale vom American College of Rheumatology (ACR) veröffentlicht, die diese Frühphase inkludieren soll, s.Tab.1.<sup>22</sup>

**Tab. 1:** ACR Kriterien zur Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis [modifiziert nach<sup>22</sup>]

Welche Gruppe/Patienten sollen getestet werden?		<ul style="list-style-type: none"> <li>mind.1 Gelenk mit gesicherter Synovitis (Schwellung)</li> <li>Die Synovitis kann nicht durch andere Erkrankungen besser erklärt werden</li> </ul>				
Punkte		0	1	2	3	5
A	Gelenk-Beteiligung	1 großes Gelenk	2-10 große Gelenke	1-3 kleine Gelenke (mit oder ohne Mitbeteiligung großer Gelenke)	4-10 kleine Gelenke (mit oder ohne Mitbeteiligung großer Gelenke)	>10 Gelenke, davon mind. 1 kleines Gelenk
B	Serologie (mind.1 Testergebnis)	RF negativ <i>und</i> ACPA negativ		Niedrig-pos. RF <i>oder</i> Niedrig-pos. ACPA	Hoch-pos. RF <i>oder</i> Hoch-pos. ACPA	
C	Akute-Phase-Proteine	Normales CRP <i>und</i> BSG	Erhöhtes CRP oder BSG			
D	Symptombdauer	<6 Wochen	> 6 Wochen			

Ein Punktwert von >6/10 darf zur Diagnose einer gesicherten RA führen.<sup>22</sup> Die Strategie besteht in der frühen aggressiven Therapie und frühzeitigen Eskalation bei Nichtansprechen, um Langzeitfolgen wie Invalidität, systemische Komplikationen und frühen Tod zu minimieren.<sup>9</sup>

### 1.1.7 Aktivitätsindizes

Das Ziel der Behandlung liegt immer im Erreichen der Remission bzw. eines niedrig aktiven Krankheitsniveaus.<sup>23</sup> Remission ist definiert als Disease Activity Score 28 (DAS28) <3,2, Clinical Disease Activity (CDAI) <10 und Simplified Disease Activity (SDAI) <11.<sup>23</sup>

DAS 28 steht für einen Krankheits-Aktivitätsscore und 28 für die 28 Gelenke, die dabei untersucht werden.<sup>23-25</sup> Es ist eine Abwandlung des DAS 44, bei dem 44 Gelenke untersucht wurden.<sup>23-25</sup> Neben der Untersuchung auf Anzeichen der Entzündung der

Gelenke, fließen auch Entzündungswerte wie CRP und BSG und Bildgebung mit ein.<sup>23-</sup>  
<sup>25</sup> Ebenso fließt eine Einschätzung des Patienten zur subjektiven Krankheitsaktivität  
mittels einer visuellen Analogskala ein.<sup>23-25</sup> Man kann Werte zwischen 0-10  
erreichen.<sup>23-25</sup> Eine niedrige Krankheitsaktivität liegt bei DAS 28 Werten <3,2 vor.<sup>23-25</sup>  
Bei Werten zwischen 3,2-5,1 spricht man von einer mittleren, bei Werten über 5,1 von  
hoher Krankheitsaktivität.<sup>23-25</sup>

Beim Clinical Disease Activity Score (CDAI) werden 14 Gelenke auf klinische  
Entzündungszeichen hin untersucht.<sup>25</sup> Eine durch den Patienten selbst vorgenommene  
Einteilung zur Krankheitsaktivität fließt in die Gesamtbewertung mit ein.<sup>25</sup> Es können  
Werte zwischen 0-76 erreicht werden, Werte zwischen 0-2,8 klassifizieren die  
Remission (bei alleiniger Betrachtung des Tests), Werte von 2,9-10 eine moderate  
Krankheitsaktivität, Werte von 10,1-22 eine mittlere und Werte von 22,1-76 eine hohe  
Krankheitsaktivität.<sup>25</sup>

Beim Simplified Disease Activity Score (SDAI) handelt es sich um eine Mischung von  
DAS 28 und CDAI.<sup>25</sup> Es werden ebenfalls 14 Gelenke untersucht und beurteilt, eine  
durch den Patienten selbst vorgenommene Einteilung zur Krankheitsaktivität und der  
CRP-Wert werden berücksichtigt.<sup>25</sup> Man erhält Werte zwischen 0-86. Ein Wert  
zwischen 0-3,3 kennzeichnet (als alleiniger Test) die Remission, Werte zwischen 3,4-11  
bezeichnen eine niedrige, Werte zwischen 11,1-26 eine mittlere und Werte von 26,1-86  
eine hohe Krankheitsaktivität.<sup>25</sup>

### **1.1.8 Begleiterkrankungen**

Die systemischen Erkrankungen führt man auf kombinierte Veränderungen bei  
persistierenden inflammatorischen Vorgängen zurück, die mittels Zytokinen (TNF $\alpha$ /  
IL-6), Akute-Phase-Proteinen und Immunkomplexen und veränderten Lipiden eine  
Gefäßvulnerabilität und Destabilisierung von Plaques bewirken.<sup>9</sup> Die erhöhte Rate an  
kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Ereignisse und  
Herzinsuffizienz, die für eine eingeschränkte Lebenserwartung an RA erkrankten  
Patienten verantwortlich sind, sind möglicherweise das Resultat eines sog.  
Inflammatorischen metabolischen Syndroms.<sup>9,26</sup> Diese erhöhte Rate war nicht durch



andere Risikofaktoren, Glukokortikoid-Einnahme oder genetische Faktoren zu erklären.<sup>26</sup> Desweiteren fanden sich auch zentralnervöse Begleiterkrankungen (chron. Fatigue-Syndrom und reduzierte kognitive Fähigkeiten), hepatische Auffälligkeiten (erhöhte Akute-Phase-Protein-Spiegel und Anämie), inflammatorische und fibrotische Lungenerkrankungen und eine Beteiligung von Muskeln und Knochen.<sup>9</sup> Eine weitere Risikoerhöhung zeigte sich auch für Lymphome, vor allem für Hodgkin-Lymphome.<sup>27</sup>

## **1.2 Behandlungsmodelle der Rheumatoiden Arthritis**

### **1.2.1 Disease-modifying antirheumatic drugs**

Die medikamentöse Behandlung umfasst nicht-steroidale Antiphlogistika, Glukokortikoide und disease-modifying antirheumatic drugs (sog. DMARDs).<sup>23</sup> Hier werden synthetische DMARDs (=sDMARD) von biologischen DMARDs (=bDMARD) unterschieden.<sup>23</sup> Die synthetischen DMARDs umfassen z.B. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalzin und Hydroxychloroquin.<sup>23</sup> Die bDMARDs umfassen die Biologika.<sup>23</sup>

Die Empfehlungen zur Therapie beinhalten zunächst die synthetischen DMARDs, die die Krankheitszeichen und Symptome, das Voranschreiten der Beeinträchtigungen im Berufsalltag und der Lebensqualität sowie die Destruktion der Gelenke und die Inflammation verringern und verzögern sollen.<sup>23</sup>

Eine Therapie wird meist als Kombination mehrerer sDMARDs empfohlen, die Indikation für den Einsatz von Biologika wird bei mangelnder Effektivität der klassischen Therapie gestellt.<sup>28</sup>

### **1.2.2 Methotrexat**

Methotrexat (MTX) gehört zur Gruppe der DNA-Hemmstoffe und fungiert als Folsäure-Antagonist.<sup>29</sup> Es hemmt reversibel die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und bewirkt eine gehemmte Purin- und Pyrimidin-Synthese, was somit die DNA-Synthese und damit die Zellproliferation hemmt.<sup>29</sup> Die Einnahme von Folsäure oder Folinsäure 10 mg/Woche nach der Gabe von Methotrexat wird empfohlen und soll zur Reduktion der Nebenwirkungen beitragen.<sup>30</sup> Die Wirkung bei der RA soll auf einer Inhibition der Zellproliferation, u. a. auf die schnell proliferierenden Lymphozyten, und einer

Erhöhung der Adenosin-Konzentration im entzündeten Gewebe beruhen.<sup>29,31</sup> Adenosin soll die anti-inflammatorische Wirkung vermitteln und kumulieren.<sup>29,32</sup>

Methotrexat ist das Medikament der ersten Wahl bei der Behandlung der RA.<sup>33</sup> Es wird am häufigsten verwendet, hat ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis und kann als Monotherapie aber auch in Kombination mit Biologika verwendet werden.<sup>33</sup> Meist ist es als Monotherapeutikum nicht ausreichend wirksam und wird daher sehr häufig in Kombination mit anderen DMARDs verwendet.<sup>34</sup> Man verwendet es in Dosierungen zwischen 7,5 mg und 30 mg/Woche, eine individuelle Anpassung anhand der klinischen Wirksamkeit wird empfohlen.<sup>35</sup> Es kann subkutan (s.c.) oder oral appliziert werden.<sup>35</sup>

### 1.2.3 Biologika

Aktuell sind neun Biologika zur Therapie der RA auf dem Markt verfügbar, sieben davon sind Inhibitoren von pro-inflammatorischen Zytokinen [TNF $\alpha$ , IL-1,IL-6], zwei greifen direkt an T- oder B-Zelle an.<sup>18</sup> Aktuell erhalten etwa 30% der RA Patienten eine Monotherapie mit einem Biologikum.<sup>17</sup> Man unterteilt die Biologika in Non-TNF und Anti-TNF, s.Tab.2.<sup>18</sup>

**Tab.2:** Übersicht über aktuell verwendete Biologika in der Behandlung der RA. [modifiziert nach<sup>18</sup> ]

Anti-TNF	Zielstruktur
Adalimumab	Lösliches TNF
Etanercept	Lösliches TNF
Infliximab	Lösliches und gebundenes TNF
Certolizumab-pegol	TNF
Golimumab	Lösliches und gebundenes TNF
Non-TNF	
Rituximab	CD20 der B-Zellen
Tocilizumab	Lösliches und gebundener IL-6 Rezeptor
Abatacept	CD 80/86 der T-Zellen
Anakinra	IL-1 Rezeptor Antagonist

### 1.2.4 Tocilizumab

Tocilizumab ist ein seit 2010 auf dem Markt erhältlicher humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper, der gelöste und membrangebundene IL-6 Rezeptoren bindet.<sup>8</sup>

Er wird intravenös in der Dosierung von 4 mg/kgKG vierwöchentlich und 162 mg s.c. im Wechsel zur i.v. Gabe verabreicht.<sup>8,18</sup> Er ist für Behandlung der RA zugelassen und eignet sich für Patienten, bei denen die sDMARDs keine ausreichende Remission erreichen.<sup>8</sup> Tocilizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.<sup>8</sup> Es können Remissionsraten von 35,1% erzielt werden.<sup>8</sup> Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, erhöhte Leberwerte und Blutbildveränderungen.<sup>8</sup> Bei multimorbiden Patienten gab es ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen, opportunistische Infektionen und Tuberkulose.<sup>8</sup>

### **1.2.5 Adalimumab, Etanercept, Infliximab**

Adalimumab ist der erste komplett humane monoklonale Antikörper gegen TNF.<sup>18</sup> Er wird subkutan injiziert und hat mit 13 Tagen eine längere Halbwertszeit als Etanercept mit durchschnittlichen 4 Tagen, was ein längeres Intervall der Applikation ermöglicht.<sup>18</sup> Etanercept ist ein Rezeptormolekül für TNF, das mit einem Fc Teil fusioniert wurde.<sup>10</sup> Infliximab, ein weiterer TNF Inhibitor, ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF.<sup>10</sup>

TNF und der TNF Rezeptor (TNFR) werden vor allem von Zellen des Immunsystems exprimiert.<sup>36</sup> Eine Aktivierung durch ihren Liganden bewirkt Zellproliferation, Differenzierung und Überleben der Zelle.<sup>36</sup> Dies führt zu der wichtigen Rolle von TNF bei der normalen Immunabwehr von Infektionen und der Kontrolle von Inflammation und der Organogenese der sekundär lymphatischen Organe.<sup>36</sup> Auf der anderen Seite spielt eine Dysregulation des TNF/TNFR Systems eine entscheidende Rolle bei chronischen und exazerbierten inflammatorischen Erkrankungen und septischen Schocksyndromen.<sup>36</sup> Verschiedene Studien haben die wichtige Rolle von TNF und TNFR bei der Gruppe der Autoimmunerkrankungen gefestigt.<sup>36</sup> Eine Blockade von TNF oder TNFR bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigt eine drastische Senkung der Krankheitsaktivität und führt teilweise zu einer vollständigen Remission, die allerdings nach Beendigung der Therapie oftmals rezidiert.<sup>36</sup>

### **1.2.6 Rituximab**

Rituximab gehört zu der Gruppe der Zell-gerichteten Antikörper.<sup>18</sup> Er ist ein chimärer humaner/muriner monoklonaler Antikörper, der gegen CD20 gerichtet ist, ein Protein das nur auf B-Zellen exprimiert wird.<sup>18</sup> Die Wirkung von Rituximab geht mit einer B-Zell Depletion und dazugehöriger Inhibition der Autoantikörperbildung einher.<sup>18</sup> Es zeigte sich auch, dass Rituximab bei seropositiven Patienten einen besseren Effekt erzielte als bei seronegativen und so ist diesem Präparat bei seropositiver RA der Vorzug zu geben.<sup>18</sup> Rituximab wird bei Versagen von Anti-TNF Biologika eingesetzt und erzielt gute Remissionswerte.<sup>8</sup> Rituximab gilt als Zweitlinientherapeutikum der RA und wird oft in Kombination mit Methotrexat verwendet, ist aber auch als Monotherapeutikum einsetzbar.<sup>8</sup> Die Dosierung beträgt 1000 mg intravenös in 2 Zyklen im Abstand von 15 Tagen.<sup>8</sup> Bei Wiederauftreten rheumatischer Beschwerden wird ein erneuter Zyklus durchgeführt.<sup>8</sup> Besondere Nebenwirkungen waren die Reaktivierung von okkulten Hepatitis B Infektionen, opportunistischen Infektionen sowie das Auftreten der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), dies vor allem bei immunsupprimierten Patienten.<sup>8</sup> Rituximab führt bei mehrmaligen Gaben zu einer IgG Reduktion, was das Risiko für bakterielle Infektionen ebenfalls erhöht.<sup>8</sup>

### **1.2.7 Infektionsrisiken**

IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  spielen beide eine wichtige Rolle bei der Abwehr und Bewältigung von Virusinfektionen.<sup>37</sup> Beide aktivieren und rekrutieren Makrophagen, NK-Zellen, T-Zellen und antigenpräsentierende Zellen (APC), sodass eine Depletion von TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  eine Neuinfektion oder Reaktivierung von Virusinfektionen begünstigen könnte.<sup>37</sup> In mehreren Studien zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster Erkrankungen bei RA Patienten, die mit einem TNF $\alpha$  Blocker behandelt wurden.<sup>37</sup> Ein erhöhtes Infektionsrisiko für ältere RA Patienten unter jeglicher DMARDs Behandlung ist ebenfalls beschrieben.<sup>38</sup> Eine Assoziation zwischen TNF $\alpha$  Antagonisten und Infektionen wie Tuberkulose und anderen, meist viralen, opportunistischen Infektionen ist vielfach bestätigt, deren Ursache aber noch nicht schlussendlich belegt.<sup>37</sup>

## 1.3 Varizella-Zoster-Virus

### 1.3.1 Viruseigenschaften

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehört zur Gruppe der Herpesviridae, im speziellen zur Untergruppe Humanes Herpesvirus-3 (HHV-3) der Alphaherpesviren<sup>39</sup>, s.Tab.3. Alle humanen Herpesviren haben die Eigenschaft, dass sie latente Infektion des Menschen verursachen können.<sup>39</sup> HHV-3 gehört zur Gruppe  $\alpha$ , dies ist ein neurotropes Virus, das sensorische Ganglien befallen und dort persistieren kann.<sup>39</sup>

Der VZV kann eine erneute Infektion hervorrufen, dessen Reaktivierung stark vom Status der aktuellen zellulären Immunabwehr abhängt.<sup>40</sup>

**Tab. 3:** Übersicht über die humanen Herpesviren [modifiziert nach <sup>41</sup>]

Virus	Eigenname	Untergruppe	Assoziierte Erkrankungen
Herpes-simplex-Virus 1	HSV 1	$\alpha$	Herpes simplex
Herpes-simplex-Virus 2	HSV 2	$\alpha$	Herpes genitalis
Humanes Herpesvirus 3	Varizella-Zoster-Virus (VZV)	$\alpha$	Varizellen, Zoster
Humanes Herpesvirus 4	Epstein-Barr-Virus (EBV)	$\gamma$	Infektiöse Mononukleose
Humanes Herpesvirus 5	Zytomegalievirus (CMV)	$\beta$	Neonatale Infektionen, Chorioretinitis
Humanes Herpesvirus 6		$\beta$	Exanthema subitum
Humanes Herpesvirus 7		$\beta$	Exanthema subitum
Humanes Herpesvirus 8		$\gamma$	Kaposi-Sarkom

Eine Varizellen Erkrankung hat eine Durchseuchungsrate von über 90% der unter 17-jährigen.<sup>39</sup> Diese Zahlen betreffen die Populationen vor Entwicklung des Impfstoffes.<sup>39</sup>

### 1.3.2 Erkrankung

Eine meist kindliche Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus verläuft als Windpockenerkrankung und findet sich vor allem in den kühlen Wintermonaten.<sup>42</sup> Meist betroffen sind Kinder zwischen 1-9 Jahren.<sup>42</sup> Die fieberhafte Erkrankung zeigt

sich durch ein makulopapulöses, stammbetontes Exanthem mit stark juckenden Bläschen in verschiedenen Abheilungsstadien und eventuell auftretender mukosaler Mitbeteiligung.<sup>42</sup> Meist treten begleitend milde Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerz, Krankheitsgefühl und Inappetenz auf.<sup>42</sup>

Die Diagnose kann anhand des typischen Exanthems gestellt werden, eine Sicherung der Diagnose durch Serologie, Kultur oder PCR sollte schweren Verläufen vorbehalten bleiben.<sup>42</sup>

### **1.3.3 Komplikationen**

Komplikationen können durch die VZV-Infektion selbst oder durch eine bakterielle Superinfektion entstehen.<sup>42</sup> Am häufigsten sind Superinfektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A oder *Staphylococcus aureus*.<sup>42</sup> Invasive Infektionen wie Pneumonie, Arthritis, Osteomyelitis, Sepsis, Vaskulitis oder Meningoenzephalitis können lebensbedrohlich verlaufen.<sup>42</sup> Insgesamt sind Komplikationen bei immunkompetenten Patienten aber selten und schwere Verläufe treten nur in <2:100.000 Fällen auf.<sup>42,43</sup>

Bei immunsupprimierten Patienten kommt es dagegen schneller zu einer generalisierten Erkrankung.<sup>42,44</sup> Die Hauterscheinungen bleiben länger bestehen, werden größer als bei immunkompetenten und sind öfter hämorrhagisch.<sup>42</sup> Es treten häufiger Virus-Pneumonien und eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) auf.<sup>42,44</sup>

### **1.3.4 Behandlung**

Die Erkrankung verläuft meist milde und selbstlimitierend und die Behandlung wird rein symptomatisch empfohlen.<sup>42</sup> Ausreichende Hydrierung und lokal aufgetragene Zink-Lotionen lindern oft schon einen großen Anteil an Beschwerden.<sup>42</sup> Die Behandlung der Allgemeinsymptome mit nicht-steroidalen Antiphlogistika wird kritisch diskutiert, möglicherweise kommt es gehäuft zu nekrotisierenden Weichteilinfektionen und generalisierten invasiven Streptokokken-Infektionen.<sup>42,45,46</sup> Jedoch konnten sich in mehreren Studien keine eindeutigen Ergebnisse aufzeigen lassen.<sup>42,45,46</sup> Acetylsalicylsäure ist bei Kindern aufgrund der Assoziation zum Reye-Syndroms

kontraindiziert.<sup>47</sup> Bakterielle Superinfektionen machen regelmäßig den Einsatz von Antibiotika notwendig.<sup>42</sup>

Eine Therapie mit antiviralen Substanzen wie Aciclovir sollte in schweren komplikationsreichen Verläufen eingesetzt werden.<sup>42</sup> Aciclovir wird intravenös in den ersten 72 h der Infektion injiziert in einer Dosierung von 1500 mg/m<sup>2</sup>/d bei Kindern und 30 mg/kgKG/d in 3 Dosen bei Erwachsenen.<sup>42,48</sup> Da Aciclovir renal eliminiert wird, muss stets an eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gedacht werden.<sup>42</sup> In schweren Verläufen mit fehlendem Ansprechen auf Aciclovir kann mit dem Verdacht der Resistenz eine Therapie mit Foscarnet unternommen werden, dies erfolgt in der Dosierung von 200 mg/kgKG/d in 3 Dosen.<sup>42</sup>

Bei gesunden Kindern zeigte der Einsatz von Aciclovir eine Reduktion der Krankheitsdauer um einen Tag, jedoch keine Abnahme der Komplikationsrate, sodass es keine Empfehlung zum generellen Einsatz bei immunkompetenten Kindern und mildem Verlauf gibt.<sup>42</sup>

### **1.3.5 Zoster Erkrankung**

Die Reaktivierung des neurotrophen Virus stellt sich als neurokutane Erkrankung dar, genannt Herpes Zoster (Gürtelrose).<sup>49</sup> Das Risiko einer spontanen Reaktivierung bei Gesunden beträgt 20-30%.<sup>50,51</sup> Risikofaktoren sind steigendes Lebensalter, verminderte zelluläre Immunabwehr, immunsupprimierende Medikamente, weibliches Geschlecht, Malignome, Nierenerkrankungen und AIDS.<sup>52</sup> In einem von einem Nerv versorgten Hautareal (Dermatom) kommt es zu Schmerzen und einem bläschenartigen Exanthem.<sup>49</sup> Superinfektionen sind auch hier eine häufige Komplikation.<sup>49</sup> Als weitere häufige Komplikation kann es zur postherpetischen Neuralgie kommen (PHN), die als Schmerzpersistenz größer 90 Tage definiert ist.<sup>49,50</sup> Die Schwere der Zoster Erkrankung hängt vom Grad der Immunsuppression ab.<sup>37</sup> Nach einer Studie des Consortium of Rheumatology Research of North America (CORRONA) von 2010 war die Herpes-Zoster-Infektion mit 44% die häufigste opportunistische Infektion unter den opportunistischen Infektionen bei Patienten, die mit Methotrexat / TNF-Antagonisten oder DMARDs behandelt wurden.<sup>37,53</sup> Eine Studie von 2009 zeigte ein erhöhtes Risiko

für Herpes Zoster bei Patienten mit RA, die in Dosen für mittlere und hohe Krankheitsaktivität behandelt wurden.<sup>52</sup> Bei den TNF $\alpha$ -Blockern wiesen Etanercept (Hazard Ratio (HR) 0,62) und Adalimumab (HR 0,53) ein niedrigeres Herpes Zoster Risiko auf als Infliximab (HR 1,32).<sup>54</sup> Dagegen zeigte eine andere Studie von 2009 das beide monoklonalen Antikörper, Adalimumab und Infliximab, ein erhöhtes Herpes Zoster Risiko aufweisen.<sup>37,49</sup>

Ein Zoster-Lebendimpfstoff, der den Oka-VZV-Stamm enthält, wird zur Prävention von Herpes Zoster und der postherpetischen Neuralgie bei Personen älter als 60 Jahre empfohlen.<sup>55</sup> Die Prävention von schweren Herpes Zoster Infektionen und der stark Lebensqualität beeinträchtigenden postherpetischen Neuralgie bei RA Patienten mit dem Zoster-Lebendimpfstoff ist wegen der generellen Kontraindikation von Lebendimpfungen bei pharmakologisch relevanter Immunsuppression Bestandteil aktueller Diskussionen.<sup>37</sup>

### **1.3.6 Prävention**

Die Aktivimpfung mit dem Lebendimpfstoff gegen die primäre Varizellen-Erkrankung ist seit 2005 auf dem deutschen Markt und wird nach Empfehlungen der STIKO gemeinsam mit der Mumps-Masern-Röteln Impfung zweimalig verabreicht, einmal zwischen dem 11.-14. Lebensmonat und das zweite Mal zwischen dem 15.-23. Lebensmonat.<sup>56</sup> Die Serokonversionsrate nach einmaliger Gabe des Impfstoffs liegt bei >94%, bei zweimaliger Gabe >98%.<sup>57</sup> Die Impfung kann bis zu 85% aller Varizellen-Erkrankungen und bis zu 95% der schweren Verläufe verhindern.<sup>42</sup>

### **1.3.7 Immunantwort auf VZV**

Die Immunantwort auf VZV setzt sich aus einer humoralen (Antikörper) und zellulären Komponente zusammen.<sup>58</sup> Bei der humoralen Immunantwort spielt die Konzentration der IgG gegen VZV eine Rolle, aber auch die qualitative Bindungsfähigkeit der IgG gegen VZV, die auch als Avidität bezeichnet wird.<sup>58</sup> Avidität definiert dabei die synergistische Bindungsstärke der Antikörper gegen das Antigen (Affinität).<sup>58</sup> Die Affinitätsreifung der Antikörper spielt sich im Rahmen einer klonalen Hypermutation der B-Zell-Klone in Richtung hoch-affin bindender Immunglobuline ab.<sup>58</sup> Dieser



Prozess dauert nach dem Antikörper Kontakt einige Monate.<sup>58</sup> Eine hohe Avidität wird mit einem relativen Aviditätsindex von >60% stark bindender Antikörper definiert, eine moderate mit 40-60% und eine niedrige mit <40%.<sup>58,59</sup> Eine Maßzahl für protektive Antikörperkonzentrationen fehlt bei VZV.<sup>58,59</sup> Aus Untersuchungen bei Schwangeren vermutet man, dass eine Antikörperkonzentration von VZV >100 Units/ml protektiv gegen eine Reinfektion ist.<sup>58</sup>

Die zelluläre Immunität gegen VZV wird vor allem über zytotoxische CD8+ T-Zellen aber auch über Helfer CD4+ T-Zellen vermittelt.<sup>60</sup> Ein Rückgang der zellulären Immunität, z. B. im Rahmen von physiologischer Alterung des Immunsystems oder im Rahmen von Immundefekten oder pharmakologischer Immunsuppression, ist mit dem gehäuftem Auftreten von Herpes Zoster assoziiert.<sup>61,62</sup> Bei der Reaktivierung von VZV im Rahmen von Herpes Zoster dürfte somit die zelluläre Immunität eine größere Bedeutung als die humorale Immunität haben.<sup>62</sup>

#### **1.4 Rationale und Zielsetzung der Arbeit**

Patienten mit RA zeigen mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,91 ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Herpes Zoster Erkrankung zu erleiden als Gesunde.<sup>49,63</sup> Unter Antikörper-Therapien wie mit Infliximab oder Adalimumab waren die Raten deutlich erhöht, im Gegensatz zu Etanercept, der Schluss einer allgemeinen Risikoerhöhung für diese Antikörper-Therapien kann daraus aber nicht gezogen werden, da Langzeitstudien noch fehlen und bisherige Fallstudien zu kleine Fallzahlen aufwiesen.<sup>37,49</sup> Einige Studien sagen, dass zwar erhöhte Raten von Herpes Zoster Erkrankungen bei RA Patienten vorkommen, diese aber weder unter Methotrexat noch unter Biologika Therapien erhöht seien,<sup>64</sup> wohingegen Smitten et al. ein erhöhtes Risiko bei der Therapie mit bDMARDs mit einer Odds Ratio (OR) von 1,54 für eine Herpes Zoster Erkrankung veröffentlichte.<sup>63</sup> Unter Therapie mit sDMARDs (wie Methotrexat) betrug die OR 1,37 für eine Herpes Zoster Erkrankung.<sup>63</sup> Die Therapie mit oralen Glukokortikoiden zeigte unabhängig von der konkomitanten Therapie ein erhöhtes Risiko von Herpes Zoster Erkrankungen bei RA Patienten.<sup>63</sup> Für die Reaktivierung von VZV scheint daher vor

allem die zelluläre Immunantwort gegen VZV eine größere Rolle zu spielen, als die Antikörper-vermittelte Immunität.<sup>65</sup>

Diese Arbeit widmet sich der Fragestellung, inwieweit das Therapieregime der RA die Immunantwort auf VZV verringert und damit das Risiko für eine Reaktivierung des VZV in Form von Herpes Zoster erhöht. Aus diesem Grund wird die zelluläre Immunantwort der Patienten unter Therapie mit Biologika oder Methotrexat auf zellulärer Ebene nach Stimulation mit VZV Antigen in vitro gemessen und ausgewertet. Die RA Patienten werden dabei nach Medikamentengruppen (Methotrexat, Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab) stratifiziert.

Um die verschiedenen verfügbaren Therapeutika auch in ihrer Wirkung in der Zellkultur zu simulieren, werden in vitro die den Therapeutika entsprechenden Signalwege gehemmt und die Reaktion auf den VZV-Stimulus gemessen. Die entsprechenden zellulären Immunantworten werden nach Therapie und nach Zytokin-Hemmung getrennt untersucht und ausgewertet. Dazu wird die intrazelluläre Zytokinproduktion der verschiedenen T-Zell-Subpopulationen bei RA Patienten sowie gesunden Probanden gemessen und ausgewertet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

Im Folgenden sind die im Projekt verwendeten Chemikalien, Reagenzien, Antikörper und Zytokine tabellarisch aufgeführt.

#### 2.1.1 Chemikalien

In Tab.4 sind alle verwendeten Chemikalien alphabetisch aufgeführt.

**Tab.4:** Chemikalien

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Firmensitz</b>
Ampuwa (H <sub>2</sub> O)	Fresenius Kabi	Bad Homburg, Deutschland
Bovines Serumalbumin (BSA)	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA
Brefeldin A	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA
β-Mercaptoethanol	Stratogene	La Jolla, CA, USA
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
Fetales Kälberserum (FCS)	Biochrom AG	Berlin, Deutschland
FicoLite-H (Human)	Linaris	Wertheim-Bettingen, Deutschland
Ionomycin	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA

Natriumazid	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA
Natriumchlorid 0,9% (NaCl)	Fresenius Kabi	Hamburg, Deutschland
Penicillin/Streptomycin	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA
Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA)	Sigma-Aldrich	St.Louis, USA
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) Tabletten	Gibco	Darmstadt, Deutschland
RNA Lyse Puffer (RLT)	Qiagen GmbH	Hilden, Deutschland
Trypanblau	Merck	Darmstadt, Deutschland

### 2.1.2 Geräte

In Tab. 5 sind alle verwendeten Geräte aufgeführt.

**Tab.5:** Geräte

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Firmensitz</b>
Arbeitsbank BSB 6A	Gelaire Flow Labarotories	Meckenheim, Deutschland
Brutschrank Typ B5060 EK-CO2	Heraeus	Hanau, Deutschland

Einfriergefäß Frosty Box (Cryo Freezing Container)	Nalgene	Rochester, USA
FACS Canto II	BD Biosciences	Heidelberg, Deutschland
Kühlschrank -20°C Typ Liebherr Comfort	Liebherr	Ochsenhausen, Deutschland
Kühlschrank -80°C	Thermo Electron Corporation	Langenselbold, Deutschland
Kühlschrank 4°C Liebherr Nr.12131 4	Liebherr	Ochsenhausen, Deutschland
Mikroskop Wilovert S	Hund	Wetzlar, Deutschland
Neubauer Zählkammer	Neubauer	Marienfeld, Deutschland
Pipetten	Eppendorf Research Plus	Hamburg, Deutschland
Pipettierhilfe Pipetboy	Integra	Fernwald, Deutschland
Vortex	Retsch	Haan, Deutschland
Wasserbad (Inkubationsbad)	GFL	Burgwedel, Deutschland
Zentrifuge Rortanta/K	Hettich	Tuttlingen, Deutschland

Zentrifuge Universal 32R	Hettich	Tuttlingen, Deutschland
Zentrifuge Rotixa/ P	Hettich	Tuttlingen, Deutschland

### 2.1.3 Puffer und Medien

In Tab.6 sind alle verwendeten Puffer und Medien aufgeführt.

**Tab.6:** Puffer und Medien

<b>Puffer</b>	<b>Zusammensetzung</b>	<b>Hersteller</b>
Einfriermedium	RPMI 1640 10% DMSO 20% FCS	—
FACS Buffer	0,5% BSA (5g) 0,01% Na-Azid 1 PBS Tablette	—
Fixation Buffer	—	BioLegend San Diego, USA
Permeabilization Wash Buffer (10x)	100 ml Wash Buffer 1000 ml Ampuwa	BioLegend San Diego, USA
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)	2 Tabletten PBS 1000 ml Ampuwa	—
RNA Lyse Puffer (RLT)	10 ml RLT-Puffer 100 µl β-Mercaptoethanol	—
RPMI 1640	—	Sigma St.Louis, USA

## 2.1.4 Verbrauchsmaterial

In Tab.7 sind alle verwendeten Verbrauchsmaterialien aufgeführt.

**Tab.7:** Verbrauchsmaterial

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Firmensitz</b>
Blutentnahme Safety-Multifly-Set	Sarstedt	Nümbrecht, Deutschland
Blutröhrchen S-Monovette EDTA-K 2,7 ml Serum-Gel 4,7 ml NH4-heparin 9 ml	Sarstedt	Nümbrecht, Deutschland
Cellstar Falcon Tubes 50/15 ml	Greiner Bio-One	Frickenhausen, Deutschland
Einfriergefäß Cryo.S	Greiner Bio-One	Frickenhausen, Deutschland
FACS Röhrchen Falcon	BD Biosciences	Heidelberg, Deutschland
Pipettenspitzen Biosphere Filter Tips	Sarstedt	Nümbrecht, Deutschland
Reaktionsgefäß Safe Seal 2 ml	Sarstedt	Nümbrecht, Deutschland

### 2.1.5 Antikörper zur Oberflächenfärbung

In Tab.8 sind alle verwendeten Antikörper zur Oberflächenfärbung aufgeführt.

**Tab.8:** Antikörper zur Oberflächenfärbung

<b>Eigenschaft</b>	<b>Farbe</b>	<b>Klon</b>	<b>Hersteller</b>
CD 4	Allophycocyanin + Cyanin (APC-H7)	RPA-T4	BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland
CD 8	Peridinin- Chlorophyll-Protein (PerCP)	SK1	BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland
CD 28	Phycoerythrin + Cyanin (Pe-Cy7)	CD28.2	BioLegend, San Diego, USA
CD45RO	Brilliant Violet 421 (BV 421)	UCHL1	BioLegend, San Diego, USA
CD 69	Allophycocyanin (APC)	FN50	BioLegend, San Diego, USA



### 2.1.6 Antikörper zur intrazellulären Färbung

In Tab.9 sind alle verwendeten Antikörper zur intrazellulären Färbung aufgeführt.

**Tab.9:** Antikörper zur intrazellulären Färbung

<b>Eigenschaft</b>	<b>Farbe</b>	<b>Klon</b>	<b>Hersteller</b>
Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	Phycoerythrin (PE)	AS10	BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland
Interleukin-6 (IL-6)	Phycoerythrin (PE)	MQ2-13A5	BioLegend, San Diego, USA
Interferon- $\gamma$ (IFN $\gamma$ )	Fluorescein- Isothiocyanat (FITC)	4S.B3	BioLegend, San Diego, USA
Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	Fluorescein- Isothiocyanat (FITC)	MAb11	BioLegend, San Diego, USA

### 2.1.7 VZV-Lysat

In Tab.10 ist das verwendete Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Lysat [Proteinkonzentration 10.41 mg/ml] aufgeführt. Dabei handelte es sich um VZV, die aus einer infizierten Zellkultur gewonnen, durch Alkalin-Behandlung isoliert und durch Sonikation gereinigt wurden.

**Tab.10:** Varizellen-Lysat

<b>Eigenschaft</b>	<b>Klon</b>	<b>Hersteller</b>
Varizella-Zoster-Virus Lysat (VZV)	Order: BA 104VS Lot: A104FIW	Virion/ Serion, Würzburg, Deutschland

### 2.1.8 Antikörper gegen Zytokine

In Tab.11 sind alle verwendeten Antikörper gegen Zytokine aufgeführt.

**Tab.11:** Antikörper gegen Zytokine

<b>Eigenschaft</b>	<b>Klon</b>	<b>Hersteller</b>
Anti IL-1 $\beta$	H1b-27	BioLegend, San Diego, USA
Anti IL-6	MQ2-13A5	BioLegend, San Diego, USA
Anti IFN $\gamma$	MD-1	BioLegend, San Diego, USA
Anti TNF $\alpha$	MAB11	BioLegend, San Diego, USA

### 2.1.9 Avidität und IgG-Konzentration

In Tab.12 sind alle verwendeten ELISA-Kits zur Bestimmung der VZV-spezifischen Antikörperkonzentrationen und Aviditäten aufgeführt.

**Tab.12:** verwendete ELISA-Kits

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Firmensitz</b>
IgG-Anti-VZV-ELISA	Euroimmun	Lübeck, Deutschland
Anti-VZV Antikörper Aviditäts-ELISA	Euroimmun	Lübeck, Deutschland

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Ethikvotum und Aufklärung**

Für das Projekt lag ein gültiges Ethikvotum der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät, Universität Würzburg (Nr. 239/10) vor. Alle Patienten und Probanden wurden mündlich und schriftlich über alle Aspekte des Projektes aufgeklärt und alle vorhandenen Fragen zum Projekt beantwortet. Alle Teilnehmer erhielten diese Informationen auch schriftlich als Mitnahmeexemplar. Die Einwilligung zur Teilnahme am Projekt wurde schriftlich festgehalten. Das Projekt wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki 2011 durchgeführt.

### **2.2.2 Probanden**

Die im Rahmen dieser Querschnittstudie eingeschlossenen Probanden waren alle Patienten der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Rheumatologie und Immunologie. Zum Patientenkollektiv zählten 43 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) entsprechend der Definitionskriterien des American College of Rheumatology (ACR)<sup>22</sup> als einziges Einschlusskriterium in die Studie. Ausschlusskriterien waren Malignome, Transplantation, hämatologische Erkrankungen, monogenetische Syndrome, schwere Infektionen in den vorangegangenen drei Monaten, die zu einer ärztlichen Behandlung führten, Transfusionen mit Blutprodukten, Administration von intravenösen Immunglobulinen oder das Vorhandensein von schweren behandlungsbedürftigen Allergien.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Therapie in eine Gruppe mit Biologika und einer Gruppe mit Methotrexat-Therapie (10-15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich p.o. oder s.c., maximal 25 mg/Woche) eingeteilt. Die Gruppe der Patienten mit Biologika wurde weiter unterteilt in Patienten, die Adalimumab [Dosierung 40 mg alle 2 Wochen s.c.], Tocilizumab [Dosierung 8 mg/kgKG intravenös alle 4 Wochen] oder Rituximab in den letzten sechs Monaten erhielten [Dosierung zweimalig 1.000 mg intravenös im Abstand von 14 Tagen, Abstand zur Blutentnahme mindestens 24 Wochen].

Zum Kollektiv der gesunden Kontrollen zählten 10 immunologisch gesunde Personen ohne akute oder chronische Erkrankungen und ohne dauerhafte Medikation, die beim Betriebsärztlichen Dienst der Universitätsklinik rekrutiert wurden. Ausschlusskriterien für gesunde Kontrollen waren maligne Erkrankungen, Transplantation, Glukokortikoidtherapie, immunsuppressive Therapie, hämatologische Erkrankungen, monogenetische Syndrome, Autoimmunerkrankungen, schwere Infektionen in den vorangegangenen drei Monaten, die zu einer ärztlichen Behandlung führten, Transfusionen mit Blutprodukten, Administration von intravenösen Immunglobulinen oder das Vorhandensein von schweren behandlungsbedürftigen Allergien.

Alle beteiligten Probanden wurden zur Anzahl vorangegangener Varizellen-Erkrankung mit Erkrankungsjahr, Varizellen-Impfung mit Impfzeitpunkt und Häufigkeit, sowie zu einer durchgemachten Zoster-Erkrankung mit Erkrankungsjahr und Häufigkeit befragt und das Ergebnis schriftlich festgehalten. Bei allen Patienten und Kontrollpersonen wurde ein Blutbild mit Differenzierung angefertigt und wies für alle in der Studie beteiligten Patienten Normwerte auf, einschließlich der in den Einschlusskriterien definierten normwertigen Leukozytenzahlen. Bei den Probanden mit RA wurden nach deren Einwilligung, zusätzliche Daten zu Erstdiagnosezeitpunkt, Nebendiagnosen, Medikamente zur Therapie der RA, Medikamente aufgrund anderer Beschwerden, Therapiedauer mit RA-spezifischen Medikamenten, Disease Activity Score (DAS 28)-Wert, C-reaktives Protein (CRP)-Wert und Blutbild mit Differenzierung aus den Arztbriefen entnommen. Die derzeit allgemein gültigen Datenschutzbestimmungen wurden dabei eingehalten.

### **2.2.3 Blutentnahme**

Zur Gewinnung der peripheren mononukleären Zellen (PBMCs) aus dem peripheren Blut, wurde eine venöse Blutentnahme mit heparinisierten Blutentnahme-Röhrchen durchgeführt. Aus diesem Vollblut wurden mittels Dichtegradientenzentrifugation zunächst die peripheren mononukleären Zellen (PBMCs) separiert. Eine Untersuchung des Differential-Blutbildes wurde im Labor der Universitäts-Kinderklinik nach Laborstandards durchgeführt. Die durch das Labor definierten Referenzbereiche wurden angewendet.

#### **2.2.4 Serum**

Zur Gewinnung des Serums wurde das Blutentnahme-Röhrchen bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und zu je 500 µl aliquotiert und bei -20°C eingefroren.

#### **2.2.5 Dichtegradientenzentrifugation, Einfrier- und Auftauprozedur**

Mittels Dichtegradientenzentrifugation wurden die Leukozyten aus dem Vollblut extrahiert. Dabei schichteten sich die verschiedenen Zellkompartimente entlang ihrer Dichte in verschiedenen Phasen in der Lösung. Die Erythrozyten und Granulozyten befanden sich am Boden des Röhrchens, während sich die Lymphozyten oberhalb der Ficollphase als Ring absetzten.

Zur Durchführung dieser Dichtegradientenzentrifugation wurde 10-20 ml Vollblut der heparinisierten Röhrchen mittels 10 ml Glaspipette auf 10 ml Ficoll-Lösung in einem 50 ml Falcon Tube vorsichtig aufgeschichtet [Verhältnis Ficoll:Blut max. 1:2]. Dann wurde es für 25 min bei 1.500 Umdrehungen pro Minute ohne Bremse bei Raumtemperatur zentrifugiert, anschließend der sich nun gebildete weißliche Lymphozytenring mittels Glaspipette abpipettiert und in ein neues 50 ml Falcon-Tube überführt. Dieses wurde mit sterilem Aqua destillare auf 50 ml aufgefüllt. Nun wurden die Zellen für 10 min zentrifugiert und der Überstand danach abpipettiert. Dann wurde den Zellen 5 ml Erythrozyten-Lyse-Puffer zugegeben und 5 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach dieser Zeit wurden 10 ml Medium RPMI/10% FCS hinzugegeben und erneut zentrifugiert.

Die Zellen wurden dann in 5 ml Medium RPMI/10% FCS resuspendiert. Davon entnahm man 10 µl und fügte 90 µl Trypanblau hinzu, um mittels Neubauer Zählkammer je zwei Großquadrate auszuzählen und den Mittelwert zu berechnen. Diesen setzte man in folgende Formel ein:  $\text{Zellzahl} \times 10^4 \times 10 \times 5 = \text{Zellzahl}/5 \text{ ml}$  um die Zellzahl zu erhalten. Danach wurde erneut zentrifugiert, und die so gezählten Zellen für das weitere Vorgehen in der gewünschten Konzentration in Medium resuspendiert.

Zur Asservierung und späteren Bearbeitung resuspendierte man die Zellen in Einfriermedium RPMI/20% FCS/10% DMSO. Dazu wurden je 5 Millionen Zellen pro Milliliter in ein Cryoröhrchen pipettiert und für zwei Tage bei  $-80^{\circ}\text{C}$  schonend eingefroren, um dann in flüssigem Stickstoff bei  $-196^{\circ}\text{C}$  dauerhaft konserviert zu werden.

Um die Zellen wieder aufzutauen, erwärmte man 10 ml Medium in einem 50 ml Falcon Tube im Wasserbad. Die Zellen wurden kurz im Wasserbad erwärmt und dann unter sterilen Bedingungen tropfenweise in das Medium pipettiert. Die Zellen wurden nun 5 min bei 1.500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand entfernt. Dann wurden sie in 5 ml Medium resuspendiert und nach oben schon beschriebener Weise gezählt. Dann konnte man sie in der gewünschten Zell-Konzentration in Medium resuspendieren. Bei jedem Auftauvorgang musste man mit einem durchschnittlichen Zellverlust durch Apoptose und Nekrose von ca. 30 % rechnen. Die Viabilität der Zellen wurde lichtmikroskopisch kontrolliert.

### **2.2.6 Stimulanzen**

Als viraler Stimulus wurden Antigene des VZV verwendet. Es stand als Lysat aus intrazellulär vermehrten und dann extrahierten Kulturen der Firma Virion/Serion in einer Stocklösung in einer Konzentration von 10.41 mg/ml zur Verfügung.

Als Blockade für die Zytokine wurden gereinigte monoklonale IgG Antikörper gegen  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{IL-6}$  der Firma BioLegend verwendet. Diese Antikörper banden und inaktivierten die Zytokine. Alle Reagenzien wurden streng nach Herstellerangaben zubereitet, verwendet und gelagert, s. Tabelle 10 + 11.

### **2.2.7 Zellkultur/Varizellen-Lysat**

Für die Zellkultur wurde eine 96-Well Platte mit flachem Boden (F-Buttom) und RPMI 1640 mit 10 % FCS und 1 % Streptomycin/Penicillin als Medium verwendet. Die Zellen wurden nach oben beschriebenem Verfahren aufgetaut und verwendet, zu je 300.000 Zellen pro 200  $\mu\text{l}$  je Well. Daraufhin erfolgte die Zugabe von VZV-Lysat

und/oder Antikörpern gegen Zytokine oder Mediumkontrolle in dem in Tab.13 gezeigten Versuchsaufbau.

**Tab.13:** Versuchsaufbau mit Angabe des VZV-Stimulus und jeweils zugefügter Antikörperreagenz.

Well	VZV-Lysat [Konzentration]	Stimulus/Antikörper [Konzentration]
1	∅	
2	VZV [30 µg/ml]	∅
3	VZV [30 µg/ml]	α IL-6 [25µg/ml]
4	VZV [30 µg/ml]	α TNFα [5 µg/ml]
5	VZV [30 µg/ml]	α IL-1b [10 µg/ml]
6	VZV [30 µg/ml]	α IFNγ [50 ng/ml]

Die Platte wurde für insgesamt 7 Tage bei 37 °C bei 5% CO<sub>2</sub> im Brutschrank inkubiert. An Tag 1 und Tag 3 wurde jeweils erneut mit VZV-Lysat re-stimuliert, jeweils mit einer Konzentration von 30 µg/ml. An Tag 3 und 7 erfolgte eine lichtmikroskopische Kontrolle der Zellviabilität. An Tag 7 wurde die Platte zentrifugiert und 100 µl des Überstandes eingefroren. Dies wurde durch 100 µl neues Medium RPMI/10 % FCS ersetzt. Dann wurden alle Wells mit Brefeldin A (BFA) [Konzentration: 5 µg/ml], Ionomycin (Iono) [Konzentration: 0,5 µg/ml] und Phorbol-myristate acetate (PMA) [Konzentration: 15 ng/ml] für 3 h bei 37° C inkubiert.

### 2.2.8 Oberflächen- und intrazelluläre Färbung

Nach Ablauf dieser Inkubationszeit wurde die Färbung für die flowzytometrische Analyse durchgeführt. Es wurden die Oberflächenmarker CD4, CD8, CD69, CD28 und CD45RO sowie intrazellulär IFN<sub>γ</sub>, TNF<sub>α</sub>, IL-1<sub>β</sub> und IL-6 gefärbt. Es wurde immer eine ungefärbte Kontrolle mitgeführt.

Es gab zwei Färbeschemata, als A und B kategorisiert. Dazu pipettierte man jeweils die Hälfte der Zellen in FACS-Röhrchen A, die andere Hälfte in B. Färbeschema A beinhaltete CD4 in APC/Cy 7, CD8 in PerCP, CD69 in APC, CD28 in PE-Cy 7 und

CD45RO in BV 421, Interferon- $\gamma$  in FITC und Interleukin-6 in PE. Färbeschema B beinhaltete dieselben Oberflächenfärbungen und die folgenden intrazellulären Färbungen: TNF- $\alpha$  in FITC und Interleukin-1 $\beta$  in PE, s. Tab. 14.

**Tab.14:** Färbepanel A und B.

A	CD4 APC/Cy 7	CD8 PerCP	CD69 APC	CD45RO BV 421	CD28 Pe-Cy7	IFN $\gamma$ FITC	IL-6 PE
B	CD4 APC/Cy 7	CD8 PerCP	CD69 APC	CD45RO BV 421	CD28 Pe-Cy7	TNF $\alpha$ FITC	IL-1 $\beta$ PE

In jedes FACS Röhrchen kamen 1 ml FACS Puffer und 100  $\mu$ l der Zellen (300.000 Zellen). Dann wurden zuerst die Oberflächenfarben hinzugegeben [CD4, CD8, CD69, CD28], mittels Vortex Shaker vermischt und für 30 min bei 4° C inkubiert. Dann wurden die Zellen mit je 1 ml PBS gewaschen und bei 1.500 rpm zentrifugiert. Dann wurden die Zellen, zur Fixation der Zytokine, in je 200  $\mu$ l Cytotfix resuspendiert und für 20 min bei Raumtemperatur inkubiert. Es folgte erneut ein Waschschrift mit PBS wie oben beschrieben. Man resuspendierte die Zellen in 50  $\mu$ l FACS Puffer und fügte den Antikörper gegen CD45RO hinzu und inkubierte die Zellen erneut für 30 min bei 4° C. Es folgte ein weiterer Waschschrift mit 1 ml Permeabilisierungspuffer. Nun resuspendierte man die Zellen nun in 50 ml Permeabilisierungspuffer und gab die Antikörper gegen IFN $\gamma$  und IL-6 in A und TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  in B für die intrazelluläre Färbung hinzu. Anschließend wurden die Zellen für 30 min bei 4° C inkubiert und erneut mit Permeabilisierungspuffer gewaschen. Die jetzt fertig gefärbten Zellen resuspendierte man in 350  $\mu$ l FACS Puffer. Für den weiteren Ablauf des Messens wurden die Zellen stets auf Eis gelagert.



### 2.2.9 Durchflusszytometrische Analyse

Zur Messung wurde das Gerät FACS Canto II (BD) verwendet. Zur Auswertung wurde die Software FACS Diva (BD) verwendet.

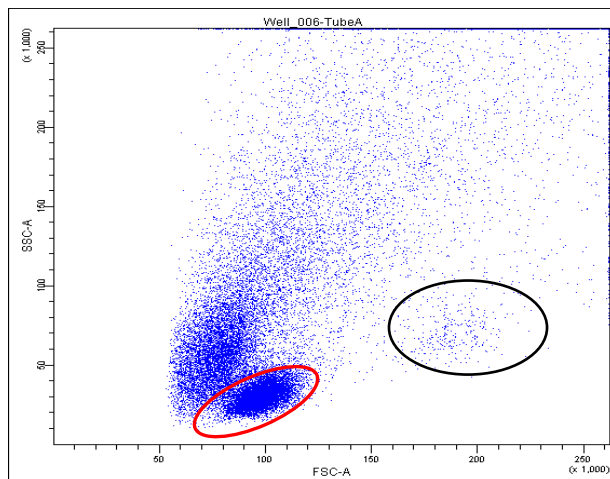
Bei der Messung an einem Flowzytometer kommt es durch Aktivierung von Fluorochromen zu einem Lichtsignal, das auch zu dem Begriff FACS (=fluorescence-activated cell sorting) geführt hat. Dabei werden die Zellen einzeln an einem Laserstrahl vorbeigeführt und die Zellen anhand der Streuung des Lichtsignals nach Größe und Granularität und durch spezifisch gefärbte Marker mittels Fluoreszenzsignal aufgeteilt. So wird jede Zelle durch ihre Fluorochrom-Färbung in eine Gruppe eingeordnet.

Die Streuung kann man in zwei Richtungen einordnen: das Vorwärtsstreulicht (forward scatter = FSC) zeigt die Streuung des Lichts im flachen Winkel und ist ein Maß für das Volumen der Zelle, das Seitwärtsstreulicht (sidewards scatter = SSC) zeigt die Streuung des Lichts im steilen Winkel und ist ein Zeichen für die Granularität der Zelle.<sup>66</sup>

Trägt man also das FSC (x-Achse) gegen das SSC (y-Achse) auf, lassen sich mit diesen beiden Parametern die Blutzellen bereits gut differenzieren. Kleine glatte Zellen ohne Granula (z.B. Lymphozyten) zeigen sich links unten, große granulierte Zellen wie Granulozyten zeigen sich rechts oben.

Um weitere verschiedene Populationen differenzieren zu können, versetzt man die Zellen mit spezifischen Farbstoffen die an Zellbestandteile binden (Oberflächenbestandteile oder intrazelluläre Anteile). Nutzt man verschiedene Färbungen, die durch unterschiedliche Wellenlängen detektiert werden, ist die gleichzeitige Messung verschiedener Färbungen möglich.<sup>66</sup>

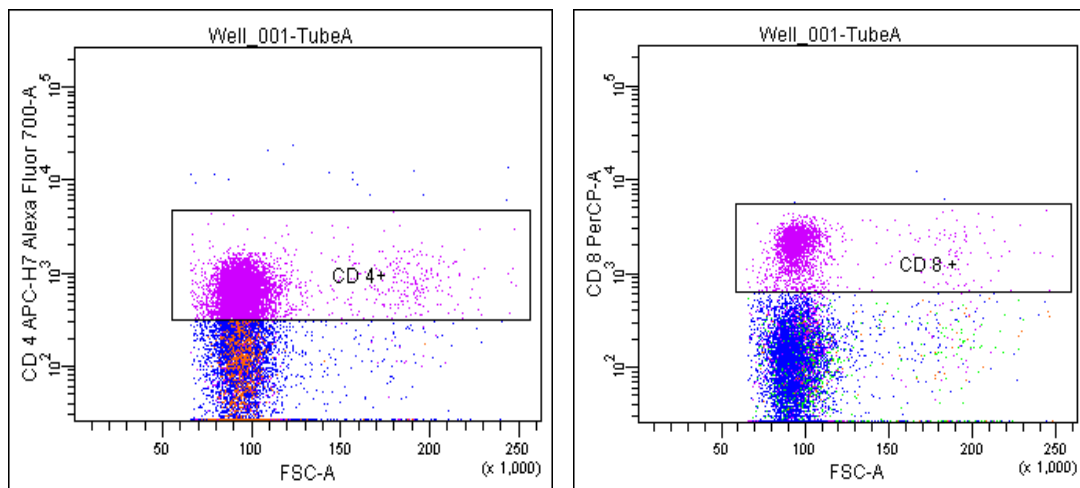
Diese Populationen stellt man sich durch die Gerätesoftware in verschiedenen optischen Varianten dar. Die Punkteauftragung (Dotplot) ist die häufigste Variante. Man stellt zuerst die PBMCs aufgeteilt in FSC und SSC dar, s. Abb. 1



**Abb. 1:** Durchflusszytometrie Bild von Lymphozyten (roter Kreis) und Monozyten (schwarzer Kreis). Es ist das SSC gegen das FSC aufgetragen; man erkennt die Population der Lymphozyten im roten Kreis und die wenigen Monozyten im schwarzen Kreis. Monozyten und Granulozyten sind kaum vorhanden, durch die vorherige Separation mittels Dichtegradientenzentrifugation (Quelle: eigene Abbildung)

Nun kann man aus dieser Lymphozytenpopulation anhand der spezifischen Färbungen die CD4 (Helfer-T-Zellen) und CD8 positiven Zellen (zytotoxische T-Zellen), bzw. mittels dem Aktivierungsmarker CD69 die aktivierten CD4 oder CD8 Zellen, analysieren, abgrenzen und auf intrazelluläre Zytokinproduktion hin untersuchen,

**s.Abb. 2.**

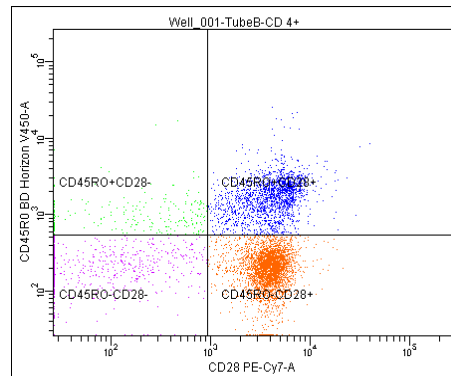


**Abb. 2:** Durchflusszytometrisches Bild, CD4 und CD8 positive Zellen im FSC aufgetragen (Quelle: eigene Abbildung)

Nun kann man mittels spezifischen Färbungen, CD28 und CD45RO, die Populationen von Effektor-, Naiven-, TEMRA- und Memory- T-Zellen darstellen. Definiert sind CD45RO-CD28- als TEMRA T-Zellen, CD45RO-CD28+ als naive T-Zellen, CD45RO+CD28- als Effektor T-Zellen und CD45RO+CD28+ als Memory T-Zellen, s.Tab. 15, Abb.3.

**Tab.15:** T-Zell-Subpopulationen nach Oberflächenmarker CD28 und CD45RO

Effektor T-Zellen	CD45RO+	CD28-
Memory T-Zellen	CD45RO+	CD28+
Naive T-Zellen	CD45RO-	CD28+
TEMRA T-Zellen	CD45RO-	CD28-



**Abb. 3:** T-Zell-Subpopulationen als Dotplot (Quelle: eigene Abbildung)

Die intrazellulären Zytokinproduktionen von IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  werden durch spezifische Antikörper in unterschiedlichen Farben dargestellt und mittels der Oberflächenfärbungen zu den genauen T-Zelltypen zuordbar, siehe Tab. 15.

### 2.2.10 ELISA für IgG Konzentration und Avidität

Von allen Probanden, von denen Serum vorlag, wurden mittels ELISA die VZV-spezifischen IgG-Konzentrationen in IE/mL und die Avidität RAI [relativer Aviditätsindex] in % gemessen. Dazu standen kommerziell erwerbbar Testverfahren zur Verfügung. Bei der Messung der Avidität wurde ein adaptiertes ELISA-Verfahren angewendet, bei dem die an das VZV-gebundenen Antikörper aus dem Serum mittels eines Dissozians (Harnstoff 1M) abgelöst werden. Gut bindende, d.h. hoch-affine Antikörper, werden weniger häufig abgelöst, wie schlecht bindende, d.h. niedrig-affine Antikörper. Dadurch ergibt sich ein Unterschied in der Messung der Optical Density (OD) mit und ohne Harnstoff-Behandlung. Der relative Aviditätsindex (RAI) berechnet sich aus dem Quotienten Antikörper-Konzentration mit Harnstoff durch die

Antikörperkonzentration ohne Harnstoff multipliziert mit 100 und wird in Prozent (%) angegeben. Ein willkürlich festgelegter Wert von  $RAI < 40\%$  von VZV-spezifischen Antikörpern beschreibt eine niedrige Avidität, ein  $RAI 40-60\%$  eine moderate oder mittel-hohe Avidität, ein  $RAI > 60\%$  eine hohe Avidität.<sup>59</sup> Die Messung der VZV-spezifischen IgG-Konzentrationen im Serum der Probanden und die Ermittlung des relativen Aviditätsindex (RAI) wurde mit Hilfe von MTA Fr. K.Höfner durchgeführt.

### **2.2.11 Statistische Datenauswertung**

Zur Datenauswertung wurde SPSS Version 22.0 für Windows von IBM (Chicago, IL) verwendet. Für die deskriptiven Auswertungen wurden jeweils Median, Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die Daten wurden hinsichtlich Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilks-Test untersucht und zeigten sich nicht normal verteilt. Metrische, unverbundene Variablen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test bei Mehrgruppenvergleichen ausgewertet. Der Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erfolgte für jede Therapie-Gruppe mittels nicht parametrischem Mann-Whitney-U Test. Die Benjamini-Hochberg-Korrektur wurde zur Vermeidung eines Fehlers durch multiples Testen eingesetzt. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet.

Die Korrelation zwischen Avidität und IgG-Konzentration und der zellulären Immunantwort als auch dem Alter der Patienten wurde mittels Spearman-Rank-Test ausgewertet.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,01$  als sehr signifikant und auf  $p < 0,05$  als signifikant festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

In Tab.16. sind die Daten der an der Studie beteiligten Probanden enthalten. Es wurden insgesamt 53 Patienten untersucht. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren [MW: 55,06 ± SD 11,91]. In der Therapiegruppe der Tocilizumab behandelten Patienten mit insgesamt 20 Patienten, gab es 16 Patienten die keine Herpes Zoster Erkrankung durchgemacht hatten und 4 mit einer Herpes Zoster Erkrankung in der Vergangenheit. In der Methotrexatgruppe, die 9 Patienten umfasste, gab es 4 Patienten ohne Herpes Zoster Erkrankung und 5 mit einer durchgemachten Herpes Zoster Erkrankung. Die Adalimumabgruppe umfasste 7 Patienten, mit drei Patienten ohne Herpes Zoster Erkrankung und 4 Patienten mit einer durchgemachten Herpes Zoster Erkrankung. Die Rituximab Gruppe inkludierte insgesamt 7 Patienten, wovon 5 keine und 2 eine Herpes Zoster Erkrankung durchgemacht hatten. In der Kontrollgruppe der gesunden Patienten von insgesamt 10 Patienten gab es lediglich eine Person die eine Herpes Zoster Erkrankung durchgemacht hatte. Aktuell hatte keiner der Patienten eine akute Herpes Zoster Erkrankung. Der Anteil der Patienten mit zurückliegender Herpes Zoster Erkrankung war zu gering, um eine statistisch sinnvolle getrennte Analyse in Hinblick auf die Zytokinkonzentrationen vorzunehmen. Die durchschnittliche Therapiedauer lag insgesamt über allen Gruppen bei 3,4 Jahren.

Nach den EULAR Kriterien zur Einteilung und Diagnostik der RA werden der Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (ACPA) und Akute-Phase-Proteine wie das CRP genutzt. Der RF wird in negativ (<20 U/ml), niedrig erhöht  $\geq 20$  U/ml aber weniger als bei 3 durchgeführten Laboruntersuchungen, und stark erhöht  $\geq 20$  U/ml in mehr als 3 durchgeführten Laboruntersuchungen eingeteilt.<sup>22</sup>

Die unten stehende Tabelle, Tab. 16, zeigt unter anderem die erhobenen RF-Werte der Patienten, allerdings nur als Momentaufnahme zum Zeitpunkt der Routineblutentnahme, bei der Lymphozyten für die Studie gewonnen wurden. Somit kann zwar gesagt werden, dass alle Patienten in allen Therapiegruppen RF positive

Werte aufwiesen, die Einteilung in niedrig oder stark erhöht konnte jedoch nicht getroffen werden.

In Tabelle 16 sind die demographischen Daten der Probanden dargestellt.

**Tab. 16:** Übersicht über die demographischen Daten und erhobenen Parameter der Probanden.

	Gesunde Kontrollen n=10		Methotrexat n=9		Tocilizumab n=20		Adalimumab n=7		Rituximab n=7	
	kein Zoster	Zoster	kein Zoster	Zoster	kein Zoster	Zoster	kein Zoster	Zoster	kein Zoster	Zoster
Fallzahl [n]	9	1	4	5	16	4	3	4	5	2
Alter <sup>a)</sup> [Jahren]	50,3 ± 7,7 (52,0; 38,0-59,0)	48,4 ± 9,5 (51,0; 31,0-59,0)	53,2 ± 7,3 (54,5; 44,0-60,0)	57,2 ± 8,2 (55,0; 49,0-69,0)	56,7 ± 10,2 (55,0; 36,0-77,0)	64,7 ± 10,8 (65,5; 51,0-77,0)	60,0 ± 19,9 (70,0; 37,0-73,0)	60,7 ± 7,4 (60,5; 52,0-70,0)	43,2 ± 13,5 (42,0; 26,0-63,0)	65,0 ± 22,6 (65,0; 49,0-81,0)
Geschlecht weiblich/männlich	5/4	1/0	4/0	4/1	8/8	4/0	2/1	3/1	4/1	1/1
Therapiedauer <sup>a)</sup> [Jahren]	—		7,2 ± 7,2 (5,0; 1,0-22,0)		2,2 ± 1,6 (2,0; 1,0-7,0)		3,4 ± 2,8 (3,0; 1,0-8,0)		2,3 ± 1,7 (1,0; 1,0-5,0)	
DAS28 <sup>a)</sup>	—		3,5 ± 1,2 (3,4; 2,1-5,7)		2,8 ± 1,2 (2,9; 0,6-5,4)		2,7 ± 1,5 (2,3; 1,0-5,6)		3,9 ± 1,6 (4,6; 1,6-5,8)	
Rheumafaktor <sup>a)</sup> [U/ml]	—		99,2 ± 106,2 (45,3; 13,2-260,9)		109,7 ± 133,1 (41,6; 0,0-415,1)		28,2 ± 33,7 (15,0; 0,0-94,6)		52,7 ± 64,4 (19,5; 0,0-152,1)	
CRP <sup>a) b)</sup> [mg/dl]	—		0,7 ± 0,5 (0,6; 0,04-1,7)		0,2 ± 0,4 (0,03; 0,0-1,4)		0,5 ± 0,4 (0,7; 0,02-1,0)		0,7 ± 0,9 (0,3; 0,03-2,7)	
Leukozyten <sup>a) c)</sup> [Leukozyten/ $\mu$ l]	7021 ± 1960 (7500;3700-10080)		7355 ± 2544 (6900; 3800-10600)		5532 ± 1804 (5580; 3130-9400)		9057 ± 1530 (9600; 7200-11200)		7228 ± 2521 (6100; 3900-10300)	
Lymphozyten <sup>a) d)</sup> [in %]	29,7 ± 9,4 (28,0; 16,0-45,2)		21,6 ± 9,6 (20,1; 9,9-34,5)		24,5 ± 9,0 (24,9; 8,8-48,2)		24,2 ± 6,2 (24,9; 11,7-30,2)		19,6 ± 12,1 (13,2;9,4-38,4)	
Neutrophile Granulozyten <sup>a) e)</sup> [in %]	62,4 ± 9,9 (64,1;48,5-77,2)		67,9 ± 12,9 (70,0; 47,3-82,9)		62,6 ± 10,9 (61,7;37-81,7)		65,9 ± 8,9 (64,7;56,7-84,1)		70,2 ± 12,8 (71,6;49,0-82,9)	

a) Mittelwert±Standardabweichung(Median;Minimum-Maximum)

b) laboreigener Referenzbereich: negativ: <0,5mg/dl

c) laboreigener Referenzbereich: 4800-10800 Leukozyten/ $\mu$ l

d) laboreigener Referenzbereich: 19-48%

e) laboreigener Referenzbereich: 40-74%

In Tabelle 17 ist der jeweilige Impfstatus bezüglich der VZV-Impfung dargestellt.

**Tab. 17:** Tabelle der Anteile der VZV-geimpften Probanden und Angaben zur durchgemachten Herpes Zoster Erkrankung.

		Gesunde Kontrollen	Methotrexat	Tocilizumab	Adalimumab	Rituximab
Fallzahl [n (%)]		10 [100 %]	9 [100 %]	20 [100 %]	7 [100 %]	7 [100 %]
Varizellen-Impfung [n (%)]	Keine Impfung	5 (50%)	5 (55,5%)	10 (50%)	1 (14,5%)	2 (28,5%)
	Impfung	0 (0%)	2 (22,2%)	2 (10%)	2 (28,5%)	1 (14,5%)
	Impfstatus unbekannt	5 (50%)	2 (22,2%)	8 (40%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)

Geimpfte Probanden erhielten die Lebendimpfung gegen VZV vor Beginn ihrer Therapie. Es erfolgte keine Zoster-Impfung. Von den geimpften Probanden hatte in jeder Therapiegruppe genau ein Patient eine Herpes Zoster Erkrankung in der Vergangenheit. Bei den gesunden Probanden gab es unter den geimpften keine Herpes Zoster Erkrankung in der Vorgeschichte.



Die Informationen zu einer durchgemachten Varizellen-Erkrankung sind in Tabelle 18 dargestellt. Vielfach war allerdings die durchgemachte Varizellen-Erkrankung unbekannt und in 2 Fällen wurde behauptet, dass keine Varizellen durchgemacht wurden.

**Tab. 18:** Übersicht über durchgemachte Varizellen-Erkrankung.

		Gesunde Kontrollen	Methotrexat	Tocilizumab	Adalimumab	Rituximab
Fallzahl [n (%)]		10 [100 %]	9 [100 %]	20 [100 %]	7 [100 %]	7 [100 %]
Varizellen-Erkrankung durchgemacht [n (%)]	Varizellen durchgemacht	8 (80%)	6 (66,6%)	12 (60%)	3 (42,8%)	5 (71,4%)
	keine Varizellen durchgemacht	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
	unbekannt	2 (20%)	3 (33,3%)	6 (30%)	4 (57,1%)	2 (28,5%)

In Tabelle 19 sind die Begleitmedikationen der RA Patienten dargestellt.

**Tab. 19:** Tabelle über die Begleitmedikation der RA Patienten in den Therapiegruppen. Angegeben in Fallzahl [n] und Prozent.

	Gesunde Kontrollen	Methotrexat	Tocilizumab	Adalimumab	Rituximab
Fallzahl [n]	10	9	20	7	7
Glukokortikoide n (%)	—	6 (66,6%)	13 (65%)	4 (57,1%)	6 (85,7%)
Sulfasalazin n (%)	—	1 (11,1%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
NSAID n (%)	—	5 (55,5%)	13 (65%)	3 (42,8%)	5 (71,4%)
Methotrexat n (%)	—	9 (100%)	7 (35%)	7 (100%)	2 (28,5%)
Hydroxychloroquin n (%)	—	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,5%)
Leflunomid n (%)	—	2 (22,2%)	4 (20%)	0 (0%)	1 (14,5%)

Bei den Glukokortikoiden wurde als Präparat Prednisolon eingenommen, jeweils in den empfohlenen Dosierungen <10 mg/d p.o.

Sulfasalazin wurde in der Dosierung von 4x500 mg/d p.o. eingenommen.

Bei den NSAID wurden folgende Medikamente jeweils in den empfohlenen Dosierungen eingenommen: Diclofenac, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Naproxen, Celecoxib, Etoricoxib p.o.

Methotrexat wurde in der Dosierung 10-15 mg/Woche s.c. oder oral eingenommen.

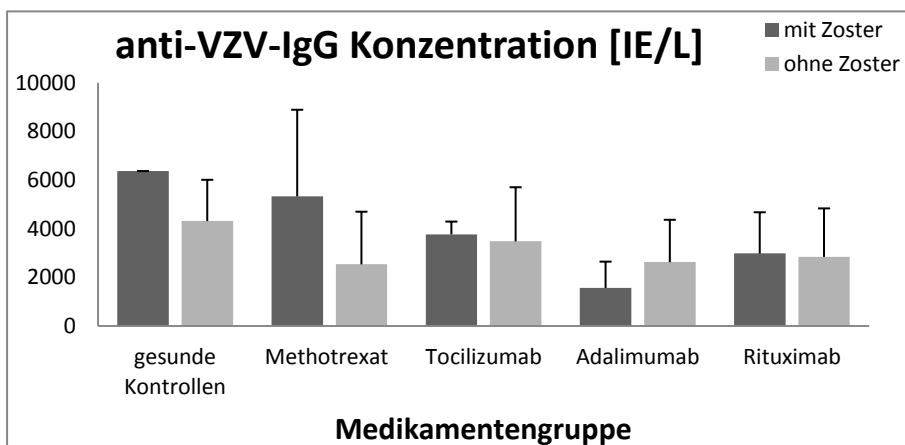
Hydroxychloroquin wurde in der empfohlenen Dosierung von 250 mg/d p.o. eingenommen.

Leflunomid in der Dosierung von 20 mg/d p.o.

### 3.2 Humorale Immunantwort (Anti-VZV-IgG Konzentrationen und Avidität)

Zur Analyse der Anti-VZV-IgG Antikörperkonzentrationen und der –Avidität wurde eine Unterteilung in Patienten mit einer Herpes Zoster Anamnese und solche ohne Herpes Zoster Anamnese vorgenommen, da endogene Reaktivierungen von VZV bekanntermaßen zu einem Anstieg der VZV-spezifischen Antikörper führen.<sup>58</sup>

Abb.4 zeigt die Werte des anti-VZV-IgG ELISAs in IE/L für die Therapiegruppen unterteilt in Patienten mit Zoster-Anamnese und Patienten ohne Zoster-Anamnese. Die Grenzwerte zur Einteilung wurden folgendermaßen festgelegt: <80 IE/L: negativ, ≥80 bis <110 IE/L: grenzwertig, ≥110 IE/L: positiv. Sie wurden mittels Mann-Whitney-U Test auf Signifikanz getestet und es ergab sich keine signifikante Abweichung zwischen den Gruppen mit Zoster-Anamnese und ohne Zoster-Anamnese.

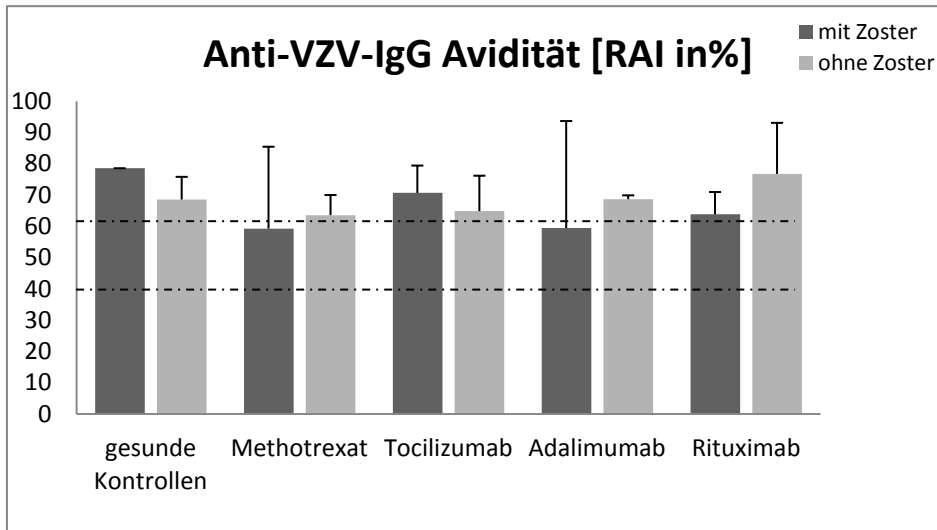


**Abb. 4:** Übersicht über die anti-VZV-IgG Konzentration der Therapiegruppen in Abhängigkeit von Zoster-Anamnese oder negativer Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Die Avidität ist in RAI = relativer Aviditätsindex in Prozent (%) angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand des Prozentwertes in RAI < 40%: Hinweis auf niedrig-avide Antikörper, RAI 40-60%: moderat-avide Antikörper, RAI > 60%: Hinweis auf hoch-avide Antikörper.<sup>58,59</sup>

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Avidität zwischen den verschiedenen Patientengruppen bei der Unterteilung in Zoster-Anamnese und ohne Zoster-Anamnese, s. Abb. 5. Die Mittelwerte lagen bei fast allen Patientengruppen,

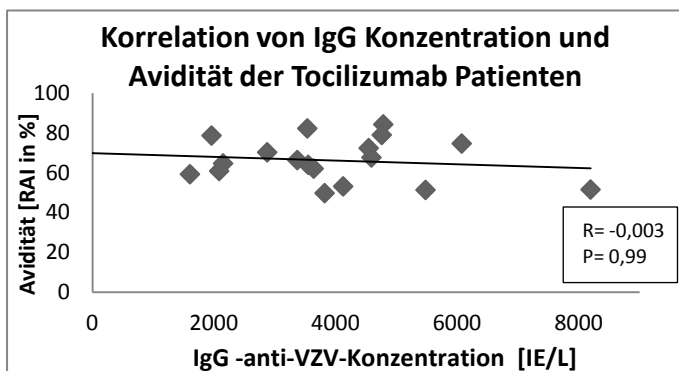
außer bei denen, die mit Methotrexat behandelt wurden und eine Zoster-Anamnese hatten und denen die mit Adalimumab behandelt wurden und eine Zoster-Anamnese hatten, über einem RAI von 60% (hoch-avide).



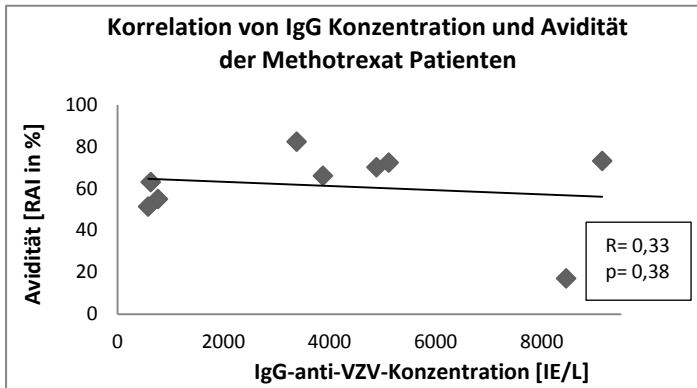
**Abb. 5:** Übersicht über die anti-VZV-IgG Avidität der Therapiegruppen in Abhängigkeit von Zoster-Anamnese und negativer Zoster-Anamnese. Die Linien deuten die Grenze zwischen hoher Avidität (>60%) und niedriger Avidität (<40%) an. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung

Die Korrelation zwischen Avidität und IgG-Konzentration und der Immunantwort wurde mittels Spearman Rank Test ausgewertet. Dies zeigte, dass weder die IgG-Konzentration [in IE/L] noch die Avidität [RAI in %] miteinander korrelierten.

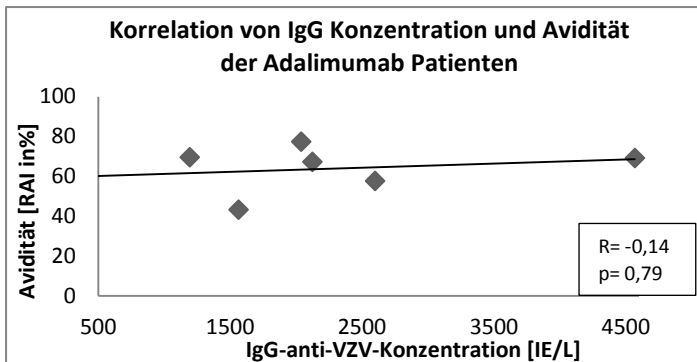
Bei der Auswertung der Korrelation zwischen den IgG-anti-VZV Konzentrationen und der Avidität dieser VZV-spezifischen IgG-Antikörper zeigten sich in keiner der Therapiegruppen und der gesunden Kontrollen eine Korrelation, Abb. 6-10.



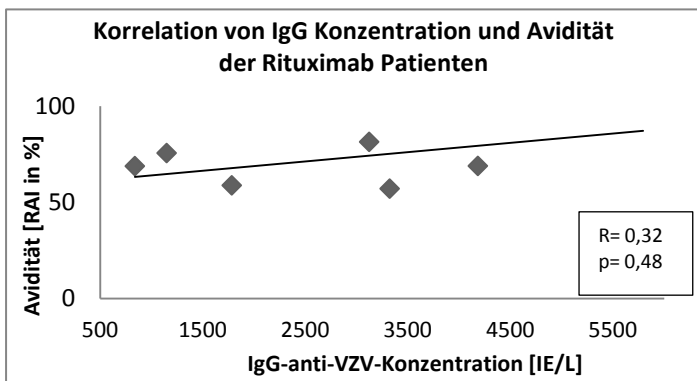
**Abb. 6:** Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei Tocilizumab Patienten. R, Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rank-Test.



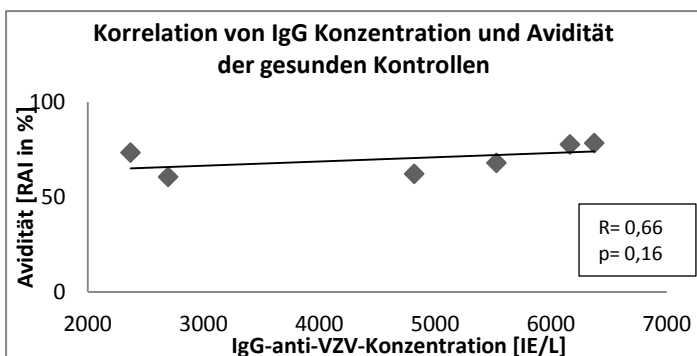
**Abb. 7:** Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei Methotrexat Patienten.  $R$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rank-Test.



**Abb. 8:** Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei Adalimumab Patienten.  $R$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rank-Test.



**Abb. 9:** Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei Rituximab Patienten.  $R$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rank-Test.



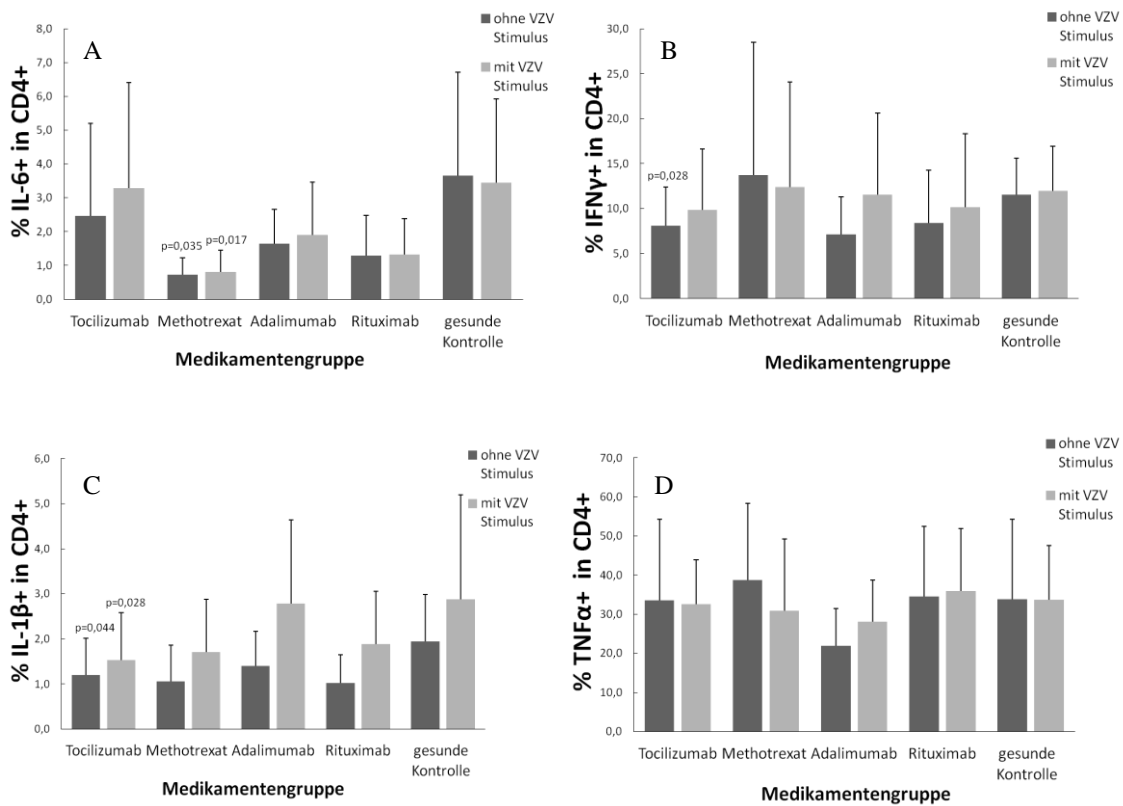
**Abb. 10:** Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei gesunden Kontrollen.  $R$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rank-Test.

### 3.3 Zytokinproduktionen mit und ohne VZV- Stimulus

#### 3.3.1 CD4+ T-Zellen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der intrazellulären Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen nach Stimulation mit VZV bzw. ohne Stimulation vorgestellt.

Die folgenden Diagramme stellen die Zytokinproduktion der unstimulierten Zellen sowie der mit VZV stimulierten Zellen im Vergleich dar, s. Abb. 11 A-D. Untergliedert sind sie in die verschiedenen Medikamentengruppen.



**Abb.11:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus (A-D). P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Betrachtete man nun die Gruppe der T-Zellen ohne VZV-Stimulus und die mit VZV stimulierten T-Zellen, Abb. 11, ergab sich in den Patientengruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab keine signifikant veränderte intrazelluläre Zytokinproduktion von % IL-6+ in CD4+ T-Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe der Gesunden.

In der mit Methotrexat behandelten Gruppe war der proportionale Anteil IL-6+ CD4+ T-Zellen signifikant zur Kontrollgruppe erniedrigt, sowohl in der Gruppe ohne VZV- als auch mit VZV-Stimulus.

Bei den IFN $\gamma$  positiven Proportionen der CD4+ T-Zellen, mit und ohne VZV-Stimulus, lag in den Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab keine Abweichung zur Kontrollgruppe vor. In der Gruppe Tocilizumab war die IFN $\gamma$ -Produktion der CD4+ T-Zellen ohne VZV-Stimulus signifikant zur Kontrollgruppe erniedrigt.

Bei den IL-1 $\beta$ + Proportionen der CD4+ T-Zellen, mit und ohne VZV-Stimulus, zeigte sich dasselbe Ergebnis. Die IL-1 $\beta$  Produktion in der Tocilizumab-Gruppe, mit und ohne VZV-Stimulus, war signifikant zur Kontrollgruppe erniedrigt. Die Werte der anderen Gruppe wichen nicht signifikant von der Kontrollgruppe ab.

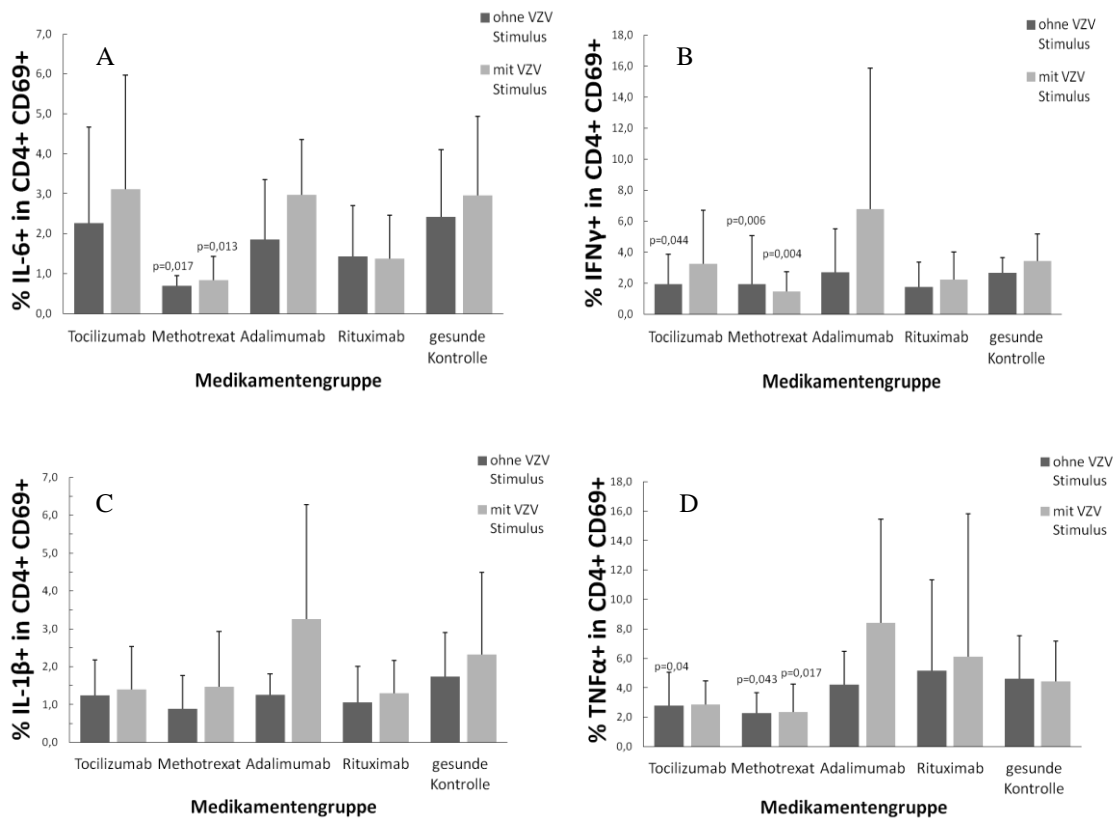
Bei den TNF $\alpha$ + Proportionen der CD4+ T-Zellen, mit und ohne VZV-Stimulus, lag in keiner der Gruppen eine Abweichung zur Kontrollgruppe vor.

### **3.3.2 CD4+ CD69+ T-Zellen**

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der aktivierten, CD69+, CD4+ T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 12 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

In der IFN $\gamma$ -Produktion der aktivierten, also der CD4+ T-Zellen, die CD69 exprimierten, ohne VZV-Stimulus zeigten sich signifikant veränderte Werte in zwei Gruppen. Sowohl die Tocilizumab Patienten als auch die Methotrexat Patienten zeigten signifikant erniedrigte IFN $\gamma$ -Proportionen in CD4+ T-Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Patienten der Adalimumab-Gruppe und der Rituximab-Gruppe zeigten keine Abweichung zur Kontrollgruppe. Bei Stimulation mit dem VZV zeigte sich nur die Methotrexat Gruppe mit signifikant niedrigeren Proportionen IFN $\gamma$ + T-Zellen.

Bei der IL-6 Produktion mit und ohne VZV-Stimulus der aktivierten CD69+ und CD4+ T-Zellen zeigten sich die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab gleichwertig zur Produktion der Kontrollgruppe. Die Gruppe Methotrexat hingegen zeigte eine signifikant erniedrigte IL-6+ Proportion CD4+CD69+ T-Zellen sowohl unter VZV Stimulation als auch ohne Zugabe des VZV-Stimulus.



**Abb.12:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD69+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

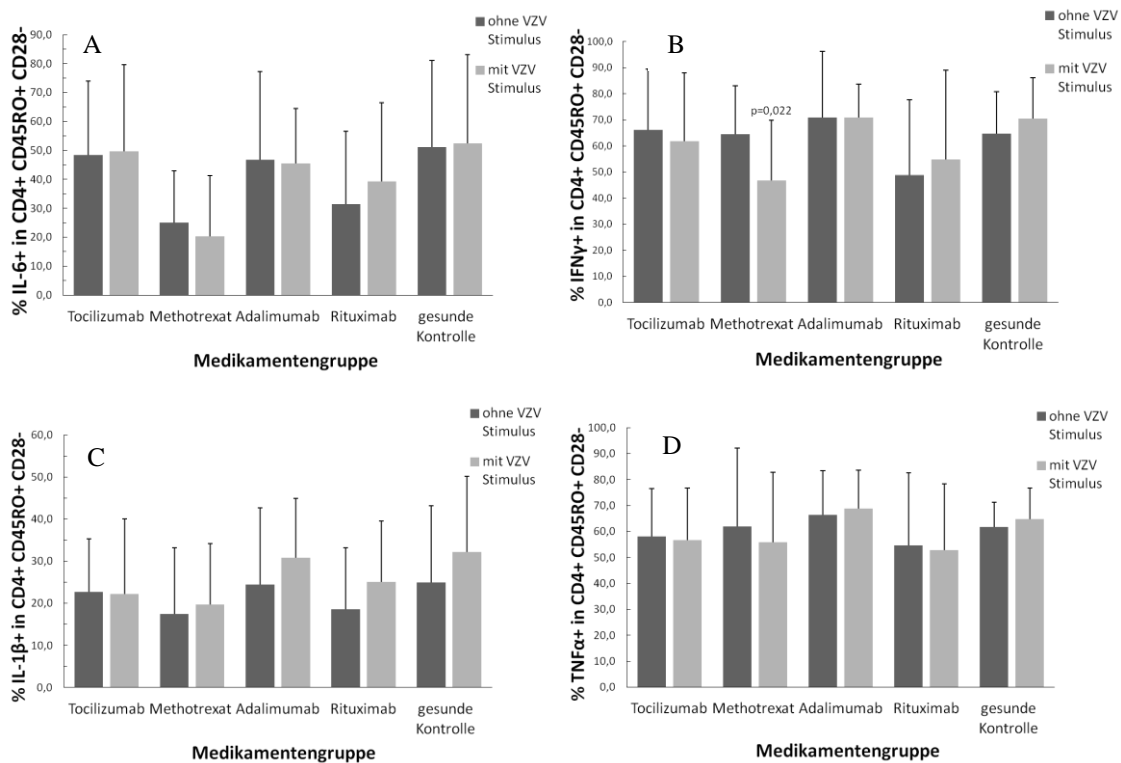
Bei der TNF $\alpha$ -Produktion der CD4+ CD69+ T-Zellen ohne VZV-Stimulus, zeigten die Gruppen Adalimumab und Rituximab gleichwertige Proportionen wie die Kontrollgruppe. Die Tocilizumab- und Methotrexat- Patienten zeigten signifikant niedrigere TNF $\alpha$  Proportionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter VZV-Stimulus zeigte sich nur der proportionale Anteil TNF $\alpha$ + T-Zellen der Methotrexat Gruppe signifikant verringert.



Bei den IL-1 $\beta$ + CD4+ CD69+ T-Zellen lagen ohne VZV-Stimulus keine Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe vor.

### 3.3.3 CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Effektor T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 13 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



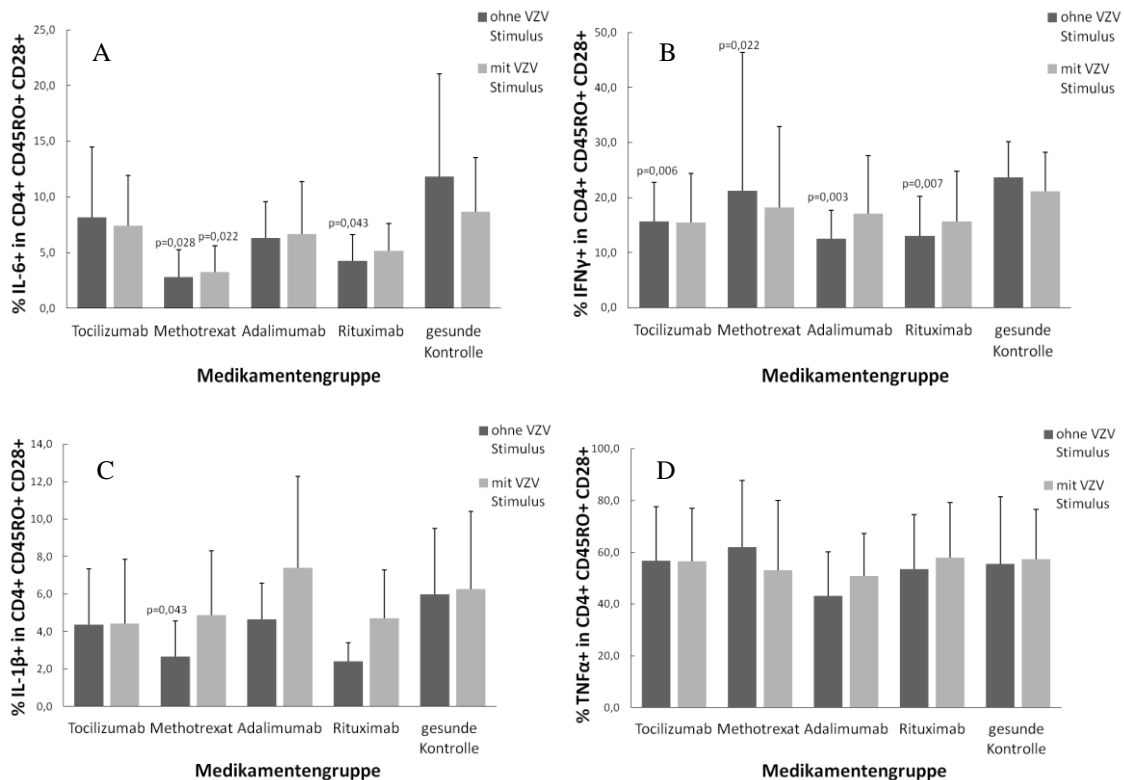
**Abb.13:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen [CD45RO+ CD28-] zeigte sich in der IFN $\gamma$  Produktion mit VZV-Stimulus ein signifikanter Unterschied. Die Proportion IFN $\gamma$ + CD4+ Effektor T-Zellen der Methotrexat Patienten lag deutlich unter den Werten der Kontrollen. Bei den Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab Patienten lagen sie auf einem Niveau mit den Kontrollen.

Für die Gruppe der Effektor- T-Zellen ohne VZV-Stimulus zeigte sich bei den CD4+ T-Zellen kein Unterschied in den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 und TNF $\alpha$ .

### 3.3.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Memory T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 14 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



**Abb.14:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ Memory- T-Zellen, die sich CD45RO+ CD28+ darstellen, zeigte sich in der IL-6 Produktion ohne VZV-Stimulus in zwei Gruppen eine Signifikanz. Sowohl die Methotrexatgruppe, als auch die Rituximabgruppe waren signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. In den Gruppen Tocilizumab und Adalimumab zeigte sich

keine veränderte Zytokinproduktion. Mit VZV-Stimulus zeigte sich nur noch die Methotrexat Gruppe signifikant niedriger in der IL-6 Produktion als die Kontrollgruppe. Bei der IL-1 $\beta$  Produktion, mit und ohne VZV-Stimulus, zeigte sich eine deutliche Abweichung in der Methotrexat Gruppe zu niedrigeren Werten. Die anderen Gruppen waren als vergleichbar zur Kontrollgruppe anzusehen.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion, mit und ohne VZV-Stimulus, zeigte sich hingegen in allen Gruppen abweichende Werte von der Kontrollgruppe. Alle Gruppen waren signifikant erniedrigt zur Kontrollgruppe.

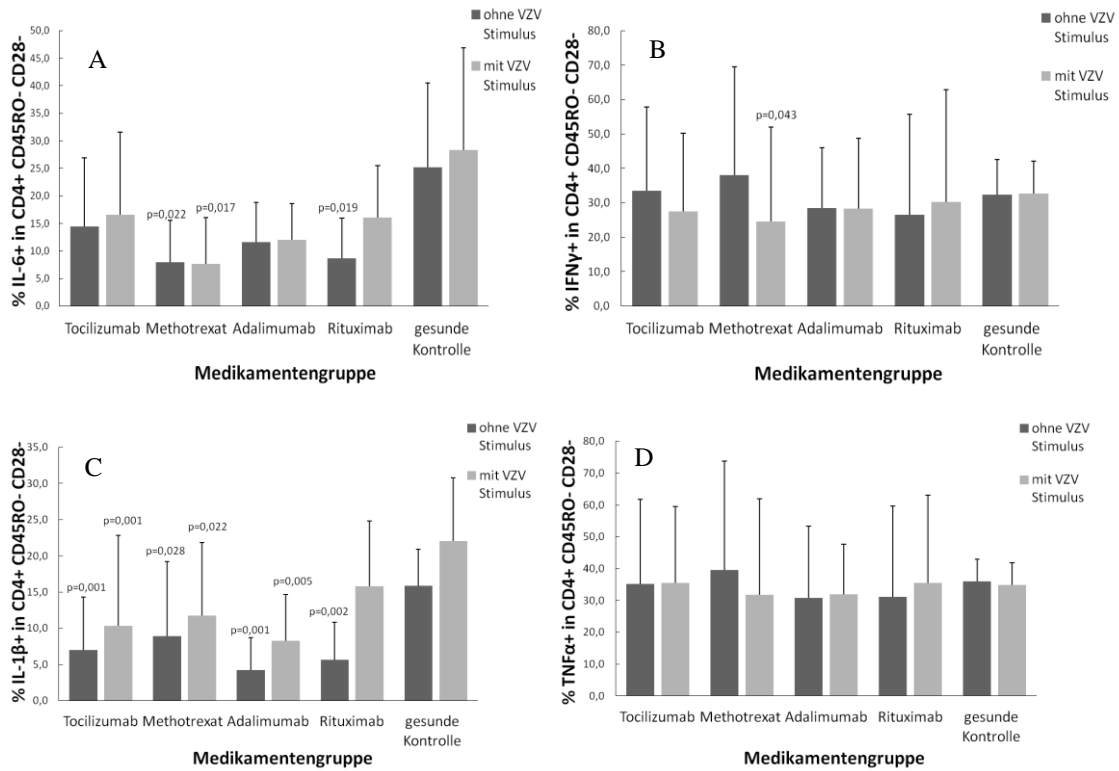
Die proportionalen Anteile TNF $\alpha$ + T-Zellen, mit und ohne VZV-Stimulus, waren in allen Gruppen nicht zur Kontrollgruppe verändert.

### **3.3.5 CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen)**

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ TEMRA T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 15 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Bei den CD4+, CD45RO und CD28 negativen T-Zellen, sogenannten TEMRA T-Zellen, zeigte sich bei der IL-6 Produktion ohne VZV-Stimulus folgende Signifikanz: Die Gruppe der Methotrexat Patienten hatte eine signifikant erniedrigte IL-6 Produktion als die Kontrollgruppe. Ebenso zeigte sich bei den Rituximab Patienten eine signifikante Erniedrigung. Die Gruppen der Tocilizumab Patienten und der Adalimumab Patienten waren in ihrer Produktion von IL-6 als normwertig anzusehen. Unter VZV-Stimulus zeigten nur die Methotrexat Patienten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei der IL-1 $\beta$  Produktion, mit und ohne VZV-Stimulus, zeigte sich in allen Therapiegruppen eine signifikante Abweichung nach unten im Verhältnis zur gesunden Kontrollgruppe.



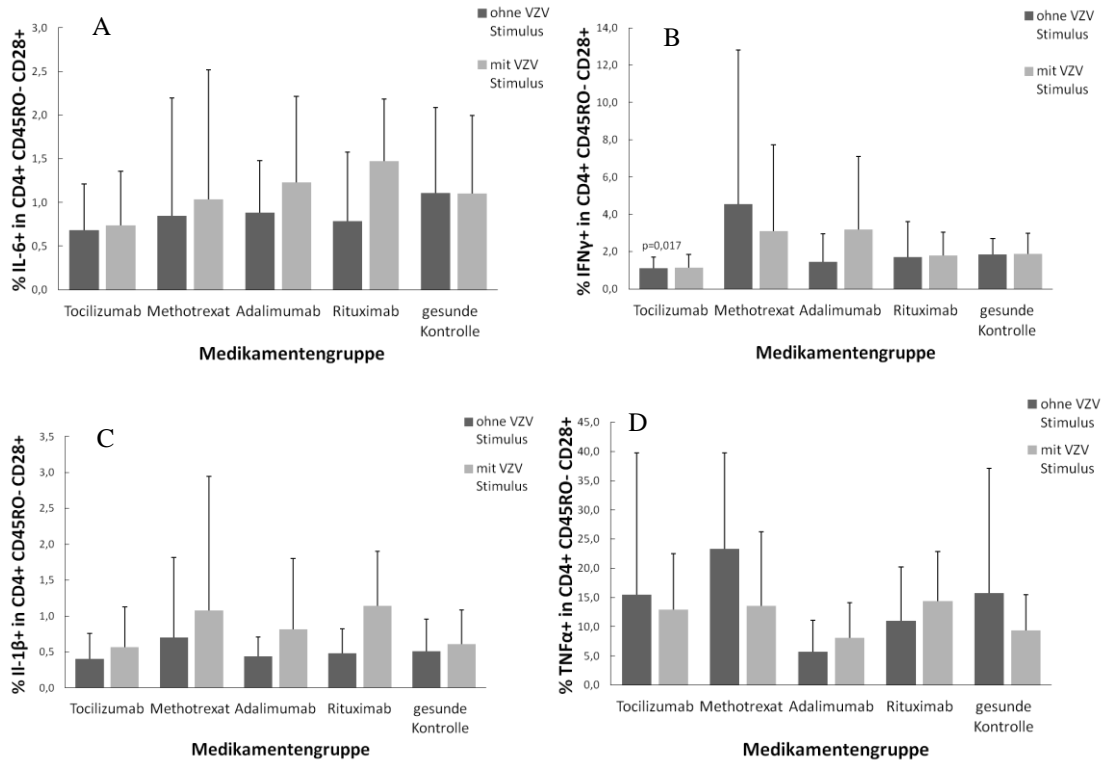
**Abb.15:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen ohne VZV-Stimulus zeigten sich keine veränderten Werte bezogen auf die Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion der CD4+ TEMRA T-Zellen mit VZV-Stimulus gab es eine signifikante Erniedrigung in der Gruppe der Methotrexat Patienten.

### 3.3.6 CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (Naive T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Naiven T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 16 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



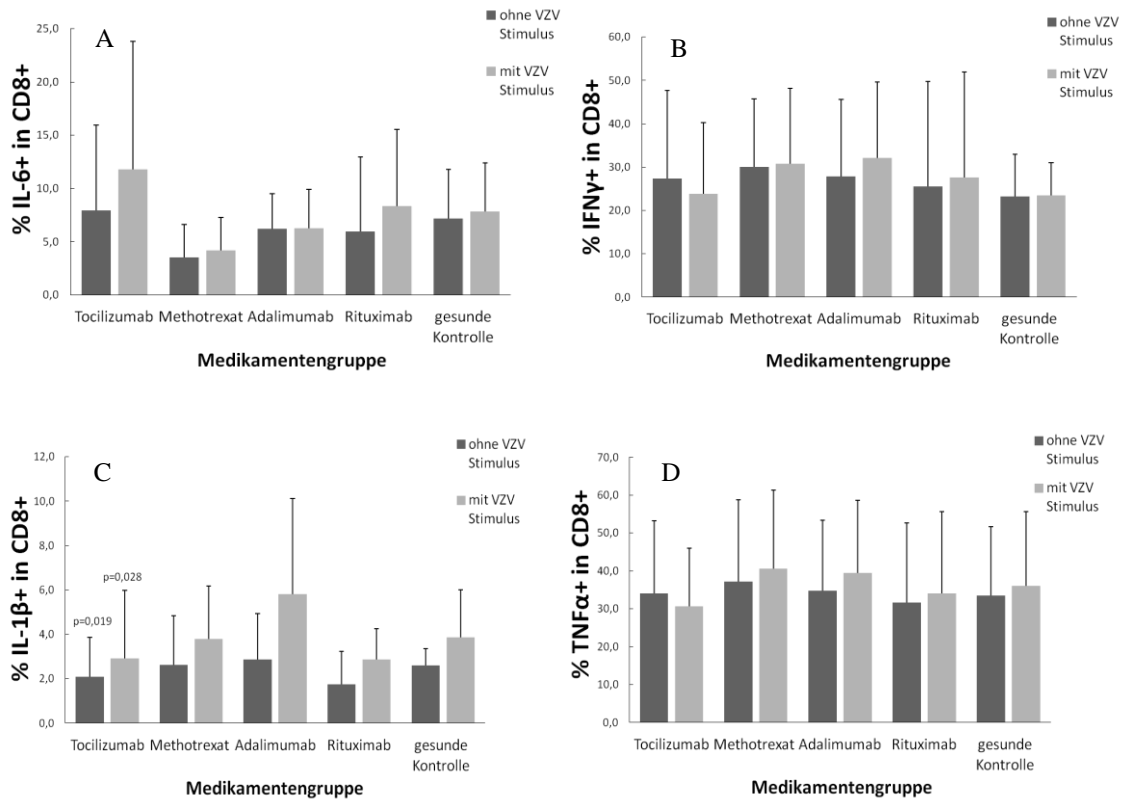
**Abb.16:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ naiven T-Zellen [CD45RO- CD28+] zeigte sich bei der IFN $\gamma$  Produktion ohne VZV-Stimulus nur die Tocilizumab Gruppe verändert. Der Median lag hier signifikant erniedrigt zur Kontrollgruppe vor. Die anderen Gruppen lagen in ihrer Produktion auf Ebene der Kontrollgruppe.

Bei den anderen Zytokinen IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  lagen die Proportionen in allen Gruppen auf einer Ebene mit der Kontrollgruppe und wichen nicht statistisch signifikant ab.

### 3.3.7 CD8+ T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der gesamten CD8+ T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 17 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



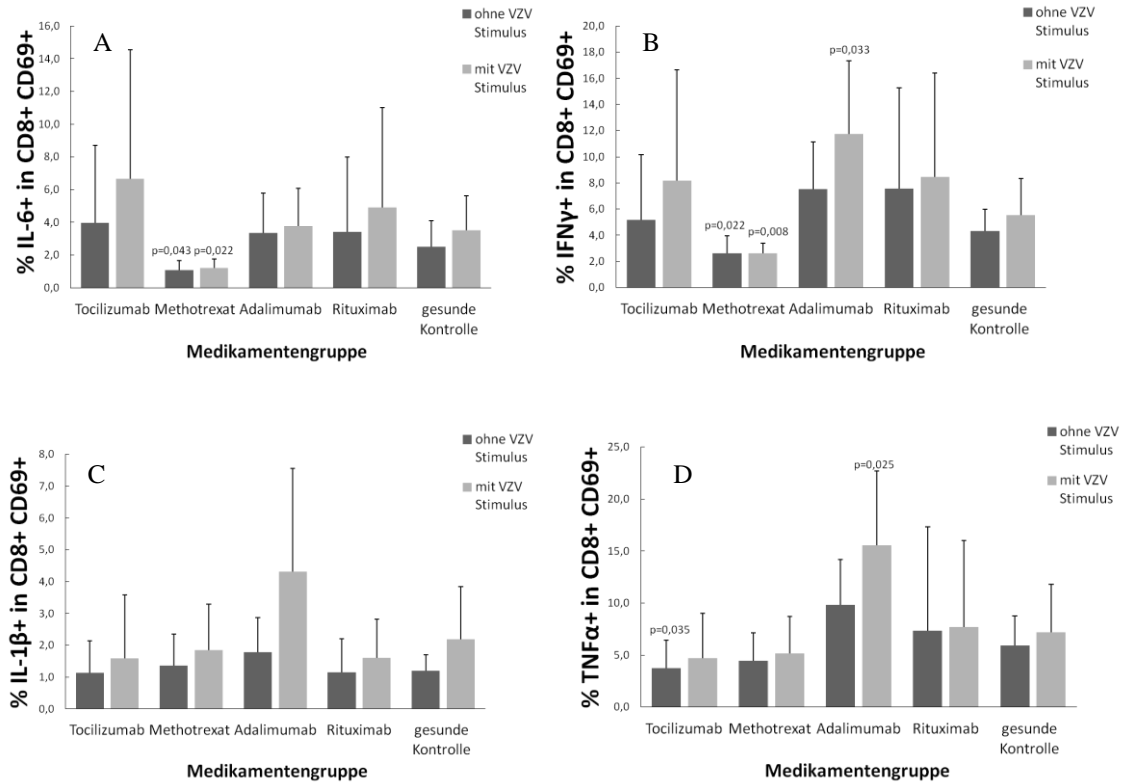
**Abb.17:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den Proportionen von IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  gab es in allen untersuchten Gruppen keine Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe.

In der IL-1 $\beta$  Produktion der CD8+ T-Zellen, sowohl mit als auch ohne VZV-Stimulus, zeigte sich allein bei den Tocilizumab Patienten eine Signifikanz. Die Proportion IL-1 $\beta$ + T-Zellen war signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab waren die IL-1 $\beta$  Proportionen, mit und ohne VZV-Stimulus, nicht divergent zur Kontrollgruppe.

### 3.3.8 CD8+ CD69+ T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ CD69+ T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 18 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



**Abb.18:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei der IL-6 Produktion der CD8+ CD69+ T-Zellen, mit und ohne VZV-Stimulus zeigte sich auch nur eine Signifikanz in der Methotrexatgruppe. Diese war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Die mittlere IL-6 Produktionen der anderen Gruppen, lagen auf Niveau der Kontrollgruppe.

Bei den CD8+ und CD69+ T-Zellen ohne VZV-Stimulus zeigte sich in der IFN $\gamma$  Produktion auch nur die Methotrexatgruppe mit signifikant niedrigeren Werten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die anderen Gruppen waren zur Kontrollgruppe gleichwertig.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion mit VZV-Stimulus zeigten sich die Werte der Methotrexatgruppe signifikant erniedrigt, die Werte der Adalimumabgruppe lagen signifikant über den Werten der Kontrollgruppe.

Bei der TNF $\alpha$  Produktion ohne VZV-Stimulus, war nur die Tocilizumabgruppe verändert. Hier waren die Werte zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Die anderen Gruppen lagen mit ihren mittleren Produktionen gleichauf mit der Kontrollgruppe. Unter VZV Stimulation waren nur die Werte der Adalimumab Gruppe verändert. Diese lagen signifikant über denen der Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ , mit und ohne VZV-Stimulus, gab es in keiner der untersuchten Gruppen statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe.

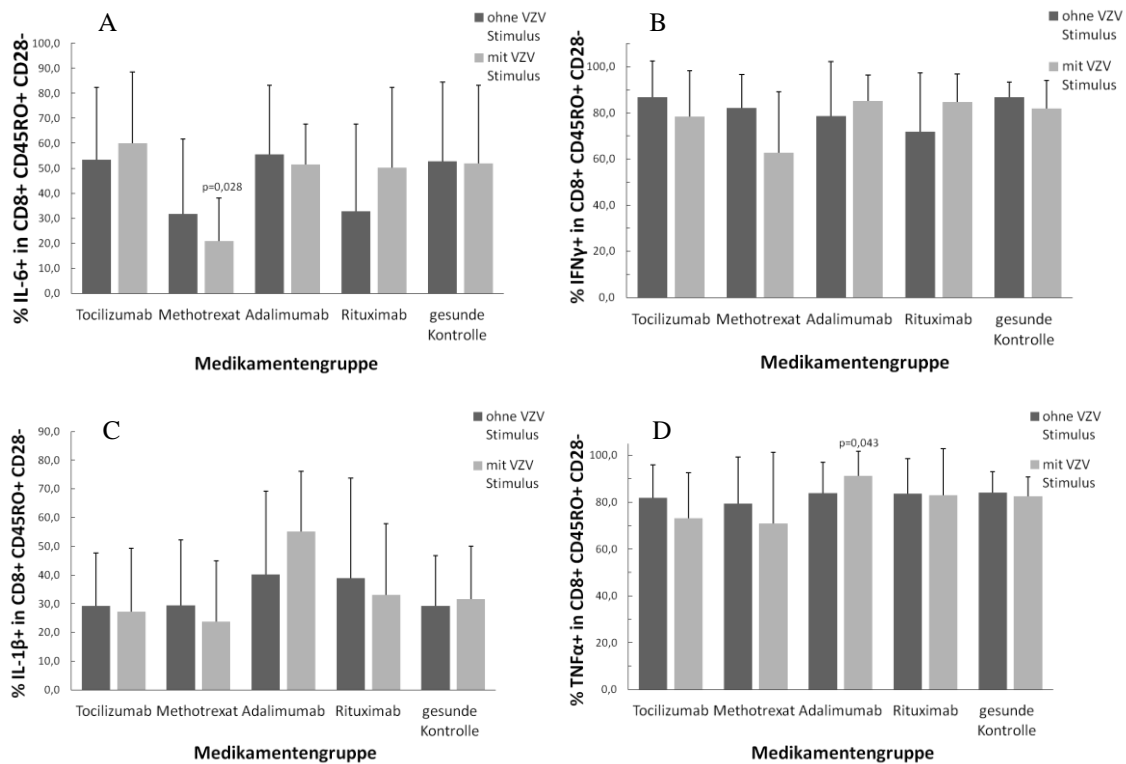


### 3.3.9 CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ Effektor T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 19 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Bei den CD8+ Effektor T-Zellen mit VZV-Stimulus, zeigte sich auch eine Auffälligkeit in der Proportion IL-6+ T-Zellen. In der Methotrexatgruppe zeigte sich die Produktion signifikant erniedrigt.

Die TNF $\alpha$  Produktionen unter VZV-Stimulus war sowohl für Tocilizumab, als auch Methotrexat und Rituximab in einer Ebene mit der Kontrollgruppe. Adalimumab hingegen zeigte sich signifikant erhöht.

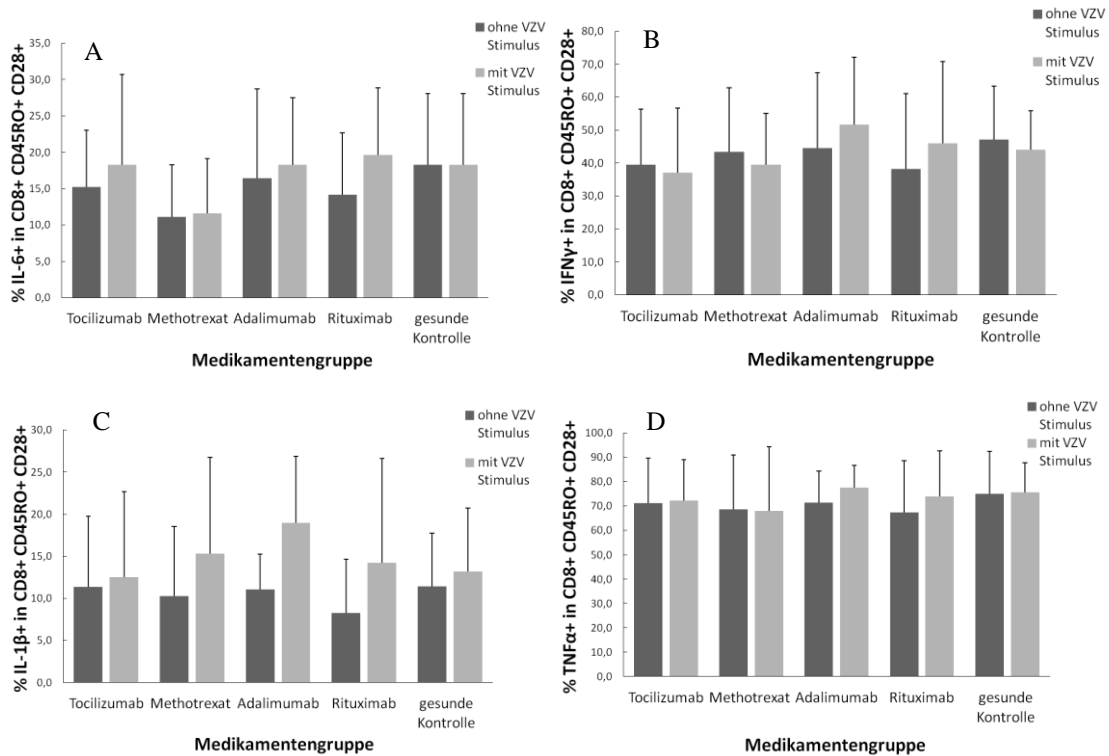


**Abb.19:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD8+ Effektor T-Zellen ohne VZV-Stimulus zeigten sich keine Unterschiede in den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 und TNF $\alpha$ .

### 3.3.10 CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ Memory T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 20 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

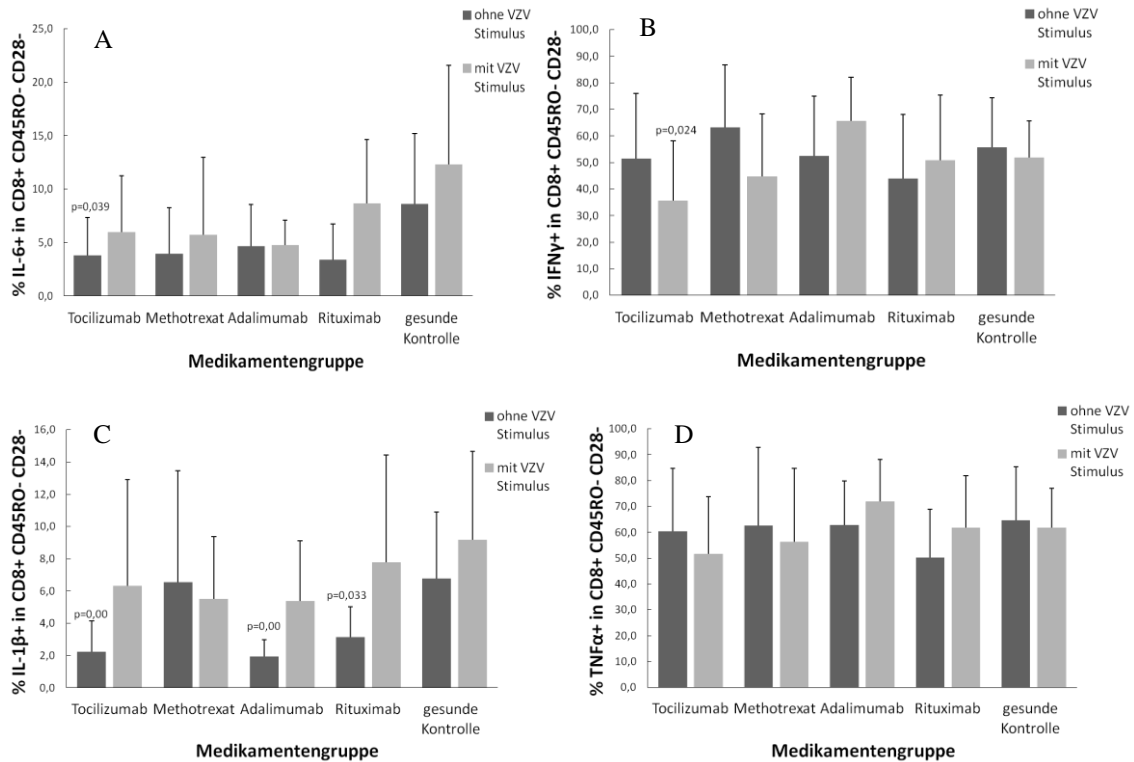


**Abb.20:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD8+ Memory T-Zellen zeigten sich mit und ohne VZV-Stimulus keine Unterschiede in den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6 und TNF $\alpha$ .

### 3.3.11 CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ TEMRA T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 21 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.



**Abb.21:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Die IL-6 Produktion ohne VZV-Stimulus der CD8+ TEMRA T-Zellen [CD45RO-CD28-] zeigte sich für die Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab gleichwertig zur Produktion der Kontrollgruppe. Nur die Gruppe Tocilizumab zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

Bei den Zytokinen IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  zeigte sich in der Gruppe ohne VZV-Stimulus keine signifikante Abweichung zur Kontrollgruppe.

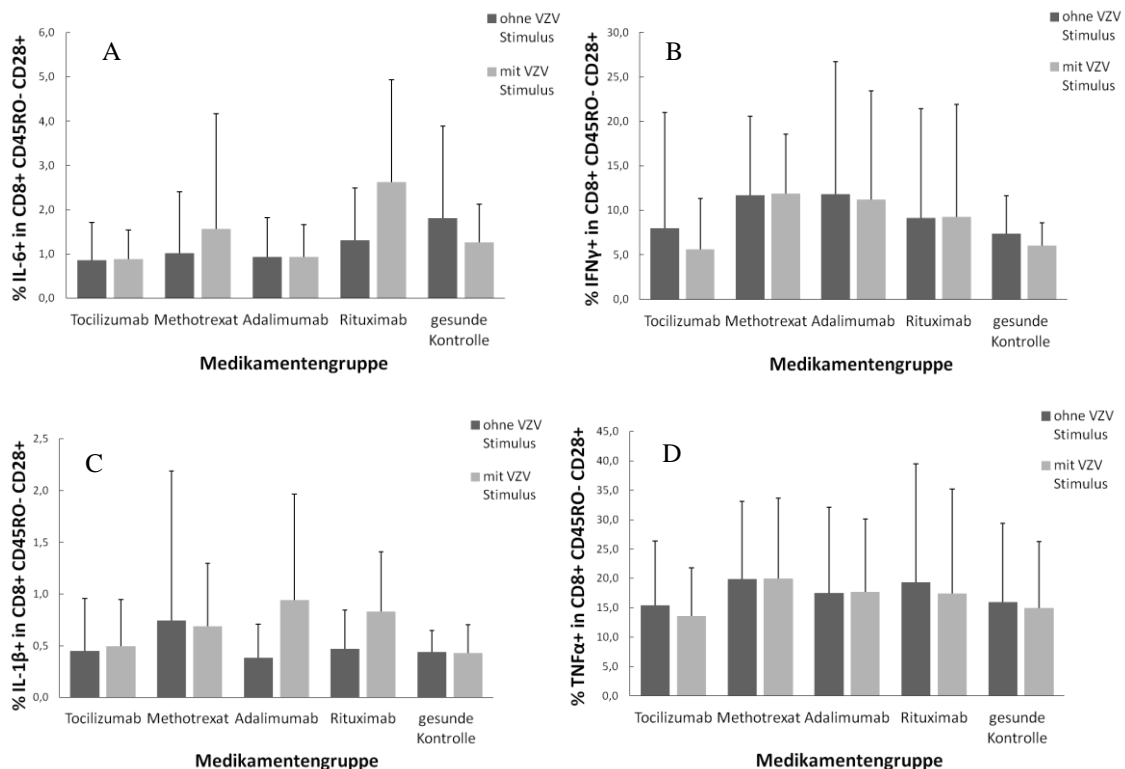
Mit VZV-Stimulus lagen die Anteile von IL-6+, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen alle gleichauf mit den Werten der Kontrollgruppe.

Bei der  $\text{IFN}\gamma$  Produktion mit VZV-Stimulus fiel nur die Tocilizumabgruppe auf. Ihre  $\text{IFN}\gamma$  Produktion war signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

Bei den  $\text{IL-1}\beta$  Produktionen ohne VZV-Stimulus zeigten sich Veränderungen bei allen Gruppen, außer der Methotrexat Gruppe. Diese lag auf einer Ebene mit der Kontrollgruppe. Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab zeigten sich signifikant erniedrigt.

### 3.3.12 $\text{CD8}^+$ $\text{CD45RO}^-$ $\text{CD28}^+$ T-Zellen (naive T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der  $\text{CD8}^+$  Naiven T-Zellen unterteilt in die Therapiegruppen, s. Abb. 22 A-D. Die Auswertung erfolgt immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe



**Abb.22:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil  $\text{IL-6}^+$ ,  $\text{IFN}\gamma^+$ ,  $\text{IL-1}\beta^+$  und  $\text{TNF}\alpha^+$  T-Zellen von  $\text{CD8}^+$   $\text{CD45RO}^-$   $\text{CD28}^+$  T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

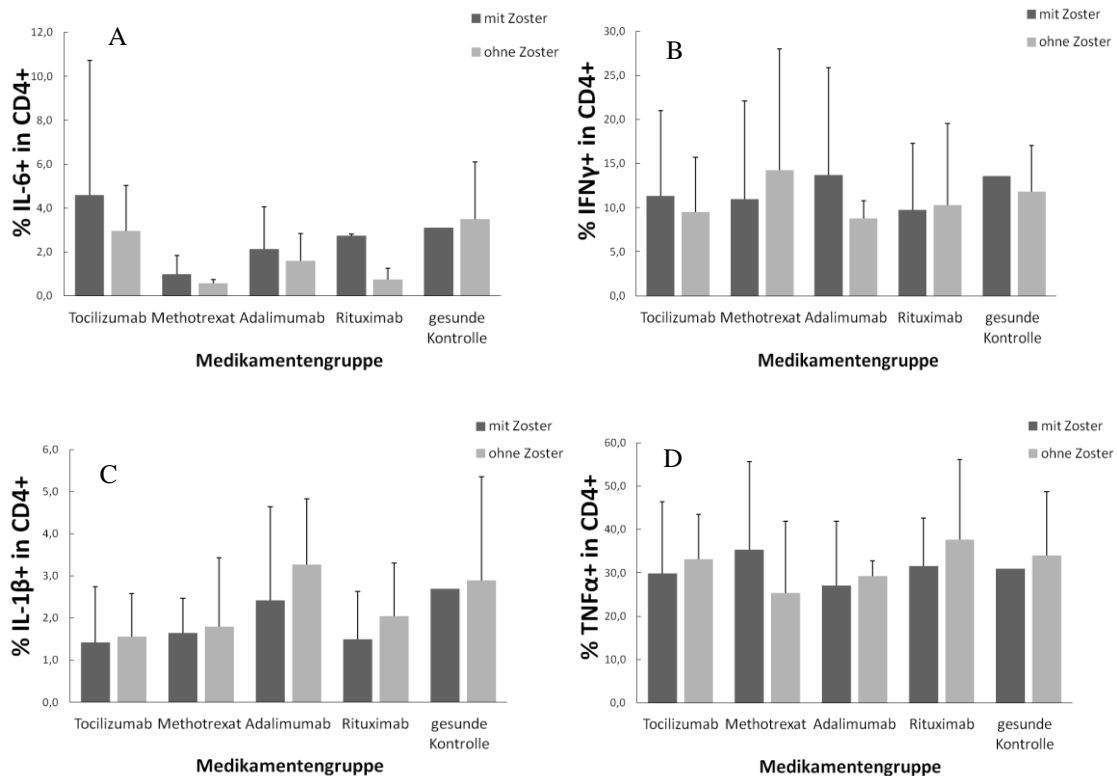
Bei den  $\text{CD8}^+$  naiven T-Zellen zeigten sich weder mit noch ohne VZV-Stimulus Unterschiede in den proportionalen Anteilen von  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{IL-6}$  und  $\text{TNF}\alpha$ .

### 3.4 Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus

Die folgenden Grafiken stellen die Zytokinproduktionen der verschiedenen Therapiegruppen mit Stimulation durch Varizellen-Lysat dar. Die Daten sind hier nach den Untergruppen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese aufgegliedert, die sich auf eine wie oben beschriebene in der Vergangenheit durchgemachte Zoster-Erkrankung bezieht. Bei keinem der Probanden lag aktuell eine Zoster-Erkrankung vor. Nur für die Gruppen Tocilizumab und Methotrexat betragen die Fallzahlen in den genannten Untergruppen  $\geq 4$  und konnten statistisch ausgewertet und verglichen werden.

#### 3.4.1 CD4+ T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 23 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

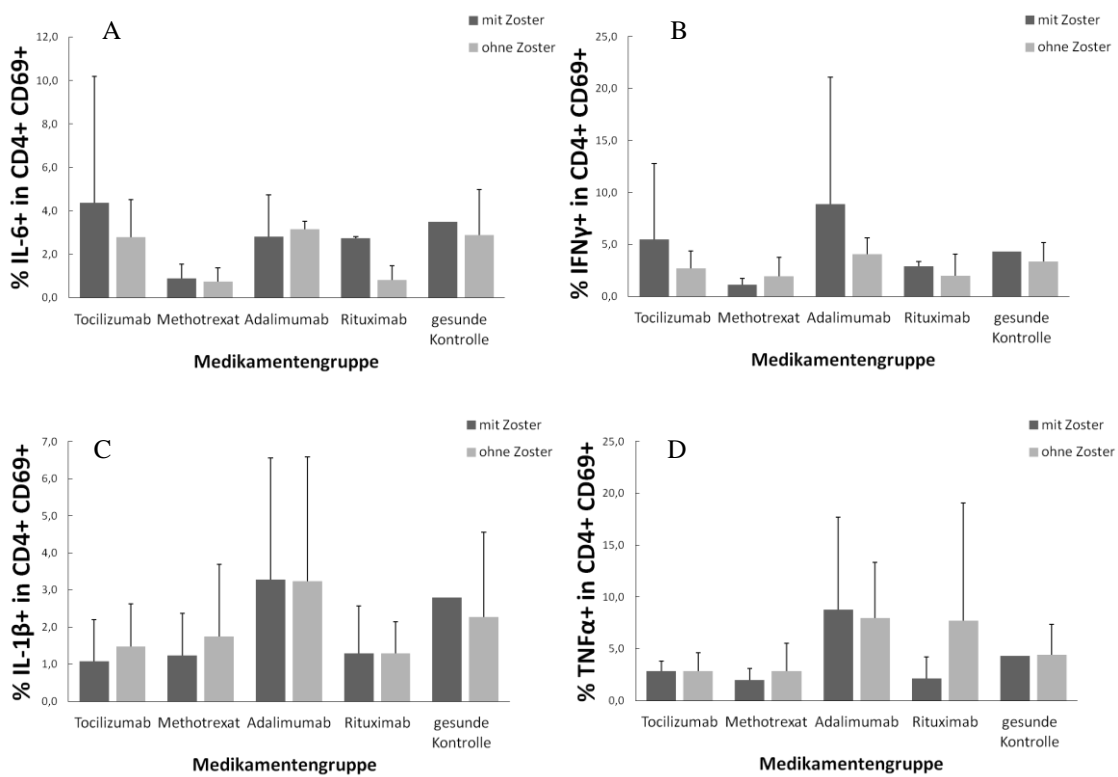


**Abb.23:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

In den proportionalen Anteilen von IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  zeigten sich bei den CD4<sup>+</sup> T-Zellen mit VZV-Stimulus in keiner der Therapiegruppen zwischen Zoster-Anamnese und keiner Zoster-Anamnese eine signifikante Abweichung.

### 3.4.2 CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 24 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

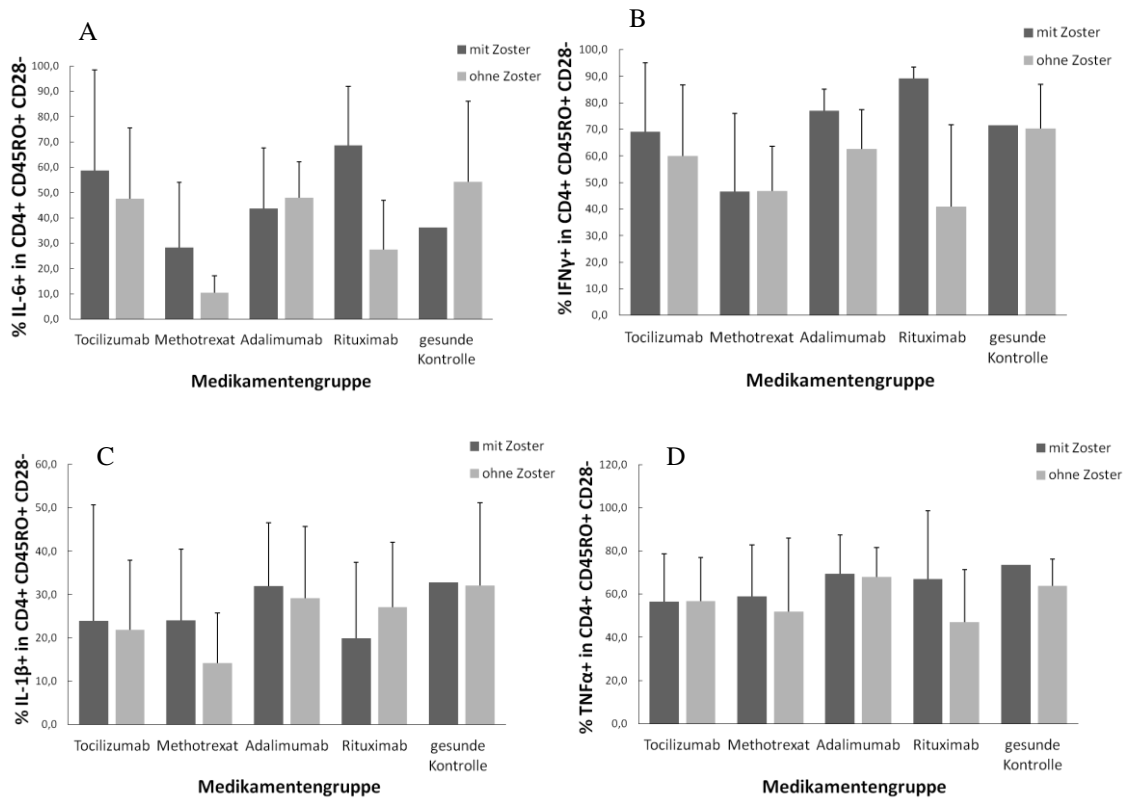


**Abb.24:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6<sup>+</sup>, IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und TNF $\alpha$ <sup>+</sup> T-Zellen von CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den aktivierten CD4<sup>+</sup> T-Zellen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Zytokinproduktionen zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese Patienten.

### 3.4.3 CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Effektor T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 25 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

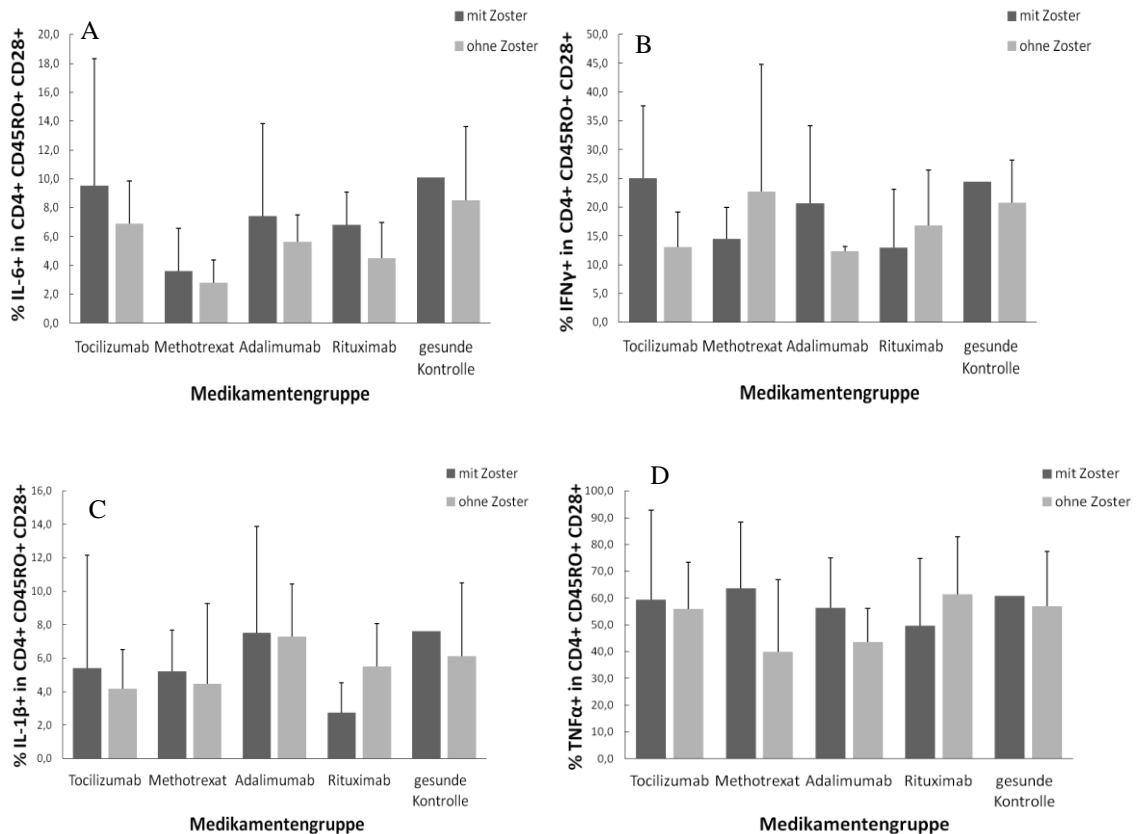


**Abb.25:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Ebenso sah es bei den CD4+ Effektor T-Zellen aus. Es war kein Unterschied in den Zytokinproduktionen zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese detektierbar.

### 3.4.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Memory T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 26 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.



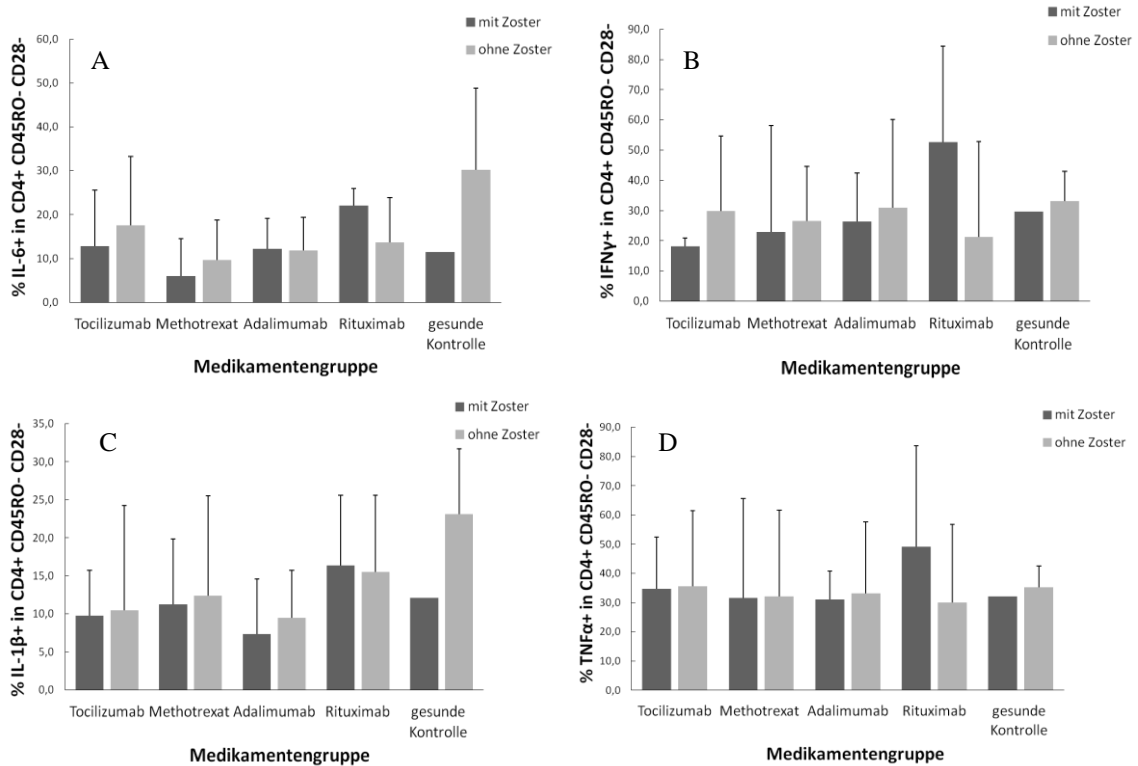
**Abb.26:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ Memory T-Zellen fand sich kein signifikanter Unterschied bei den Zytokinproduktionen zwischen den Gruppen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese innerhalb der Medikamentengruppen.



### 3.4.5 CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ TEMRA T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 27 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

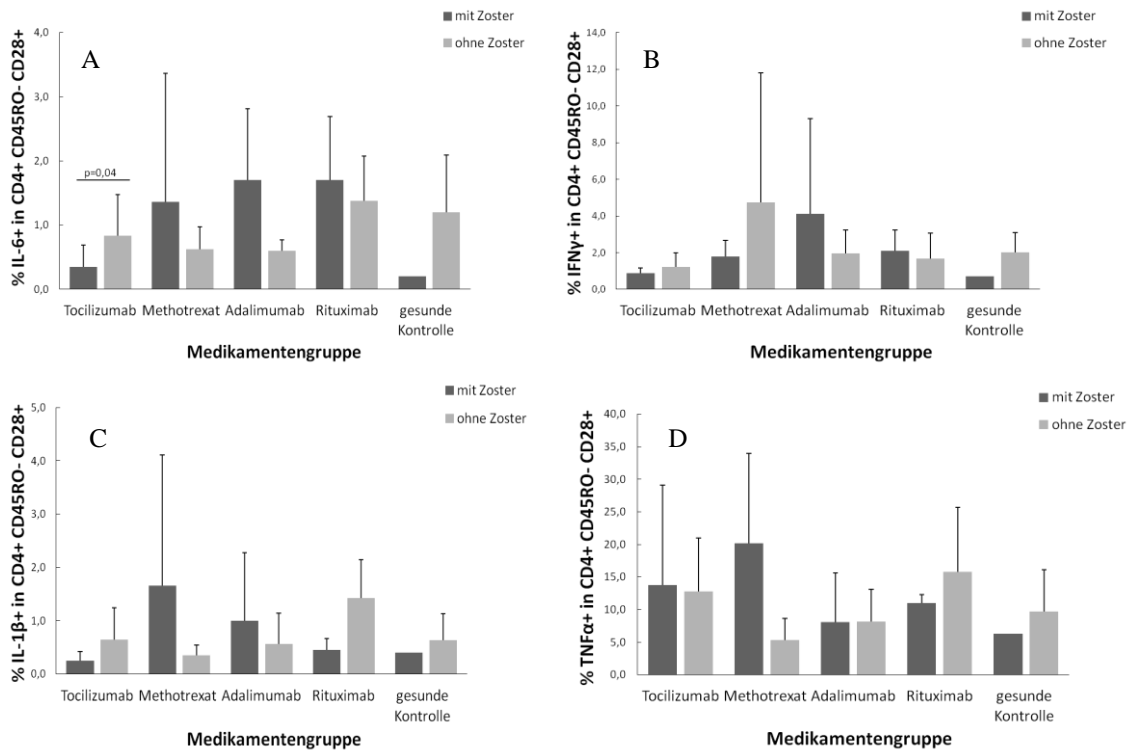


**Abb.27:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ TEMRA T-Zellen gab es keine Unterschiede in den Zytokinproduktionen von Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese Patienten.

### 3.4.6 CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (naive T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD4+ Naiven T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 28 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.



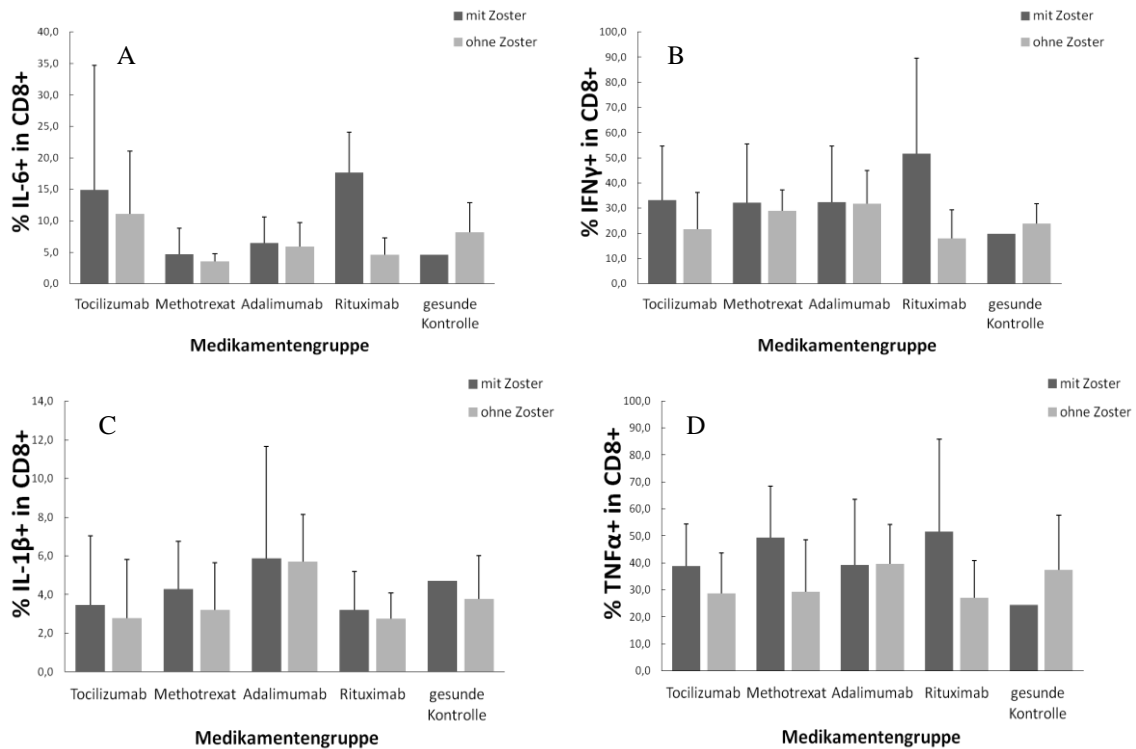
**Abb. 28:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD4+ naiven T-Zellen fand sich ein Unterschied in den proportionalen Anteilen von IL-6 in der Gruppe der Tocilizumab Patienten. Hier lagen die proportionalen Anteile der IL-6+ T-Zellen bei der Gruppe ohne Zoster-Anamnese deutlich höher als in der Gruppe mit Zoster-Anamnese.

In den anderen Gruppen lagen die proportionalen Anteile der vier untersuchten Zytokine zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese in den verschiedenen Therapiegruppen gleichermaßen verteilt vor.

### 3.4.7 CD8+ T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 29 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

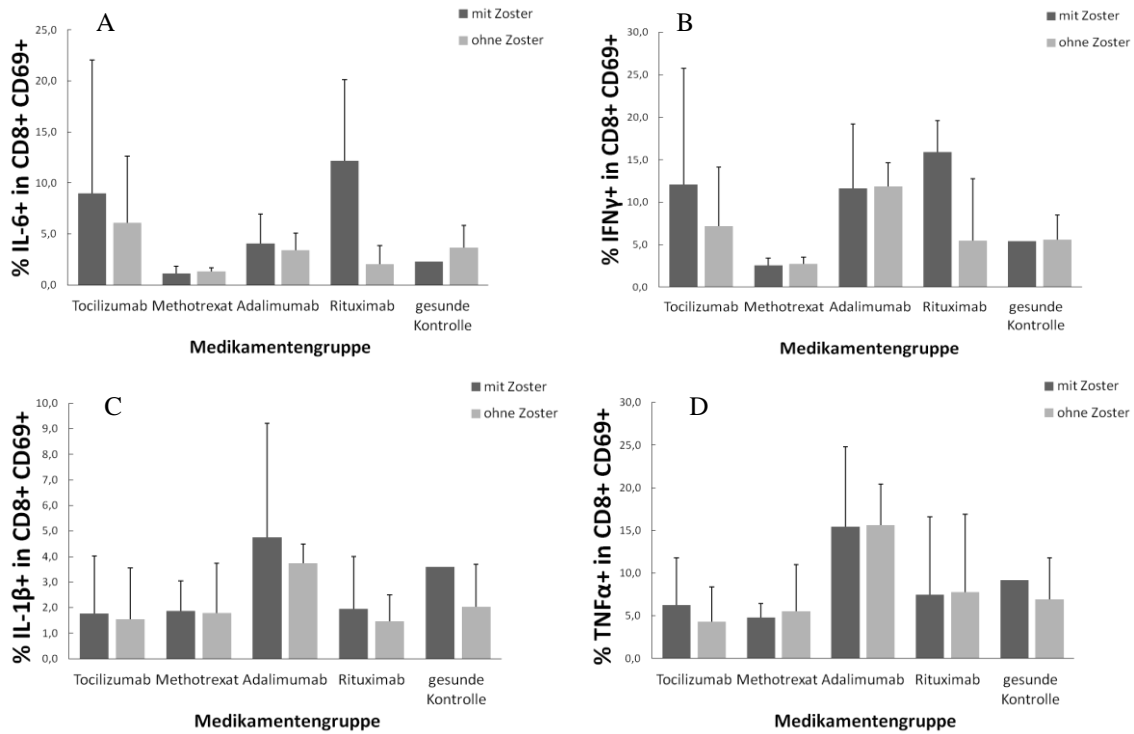


**Abb.29:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den CD8+ T-Zellen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Zytokinproduktionen zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese Patienten.

### 3.4.8 CD8+ CD69+ T-Zellen

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 30 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

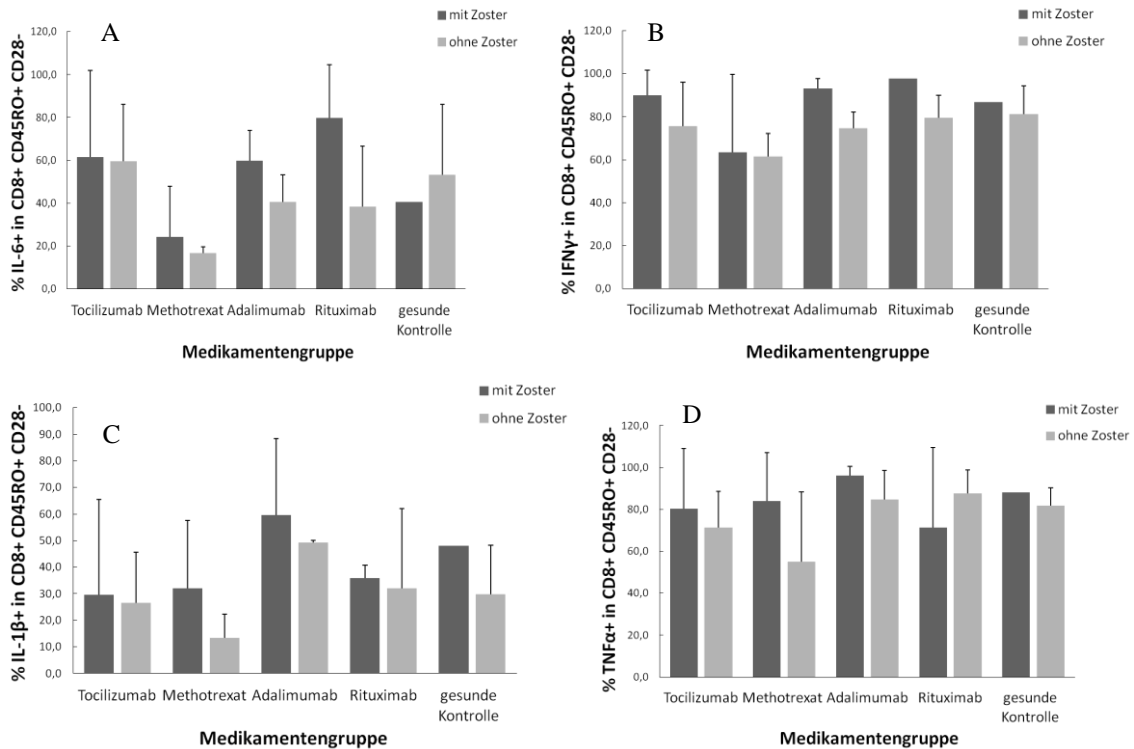


**Abb.30:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Die CD8+ CD69+ T-Zellen zeigten unter VZV-Stimulus ebenfalls gleichwertige Zytokinproduktionen innerhalb der Medikamentengruppen.

### 3.4.9 CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen (Effektor T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ Effektor T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 31 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

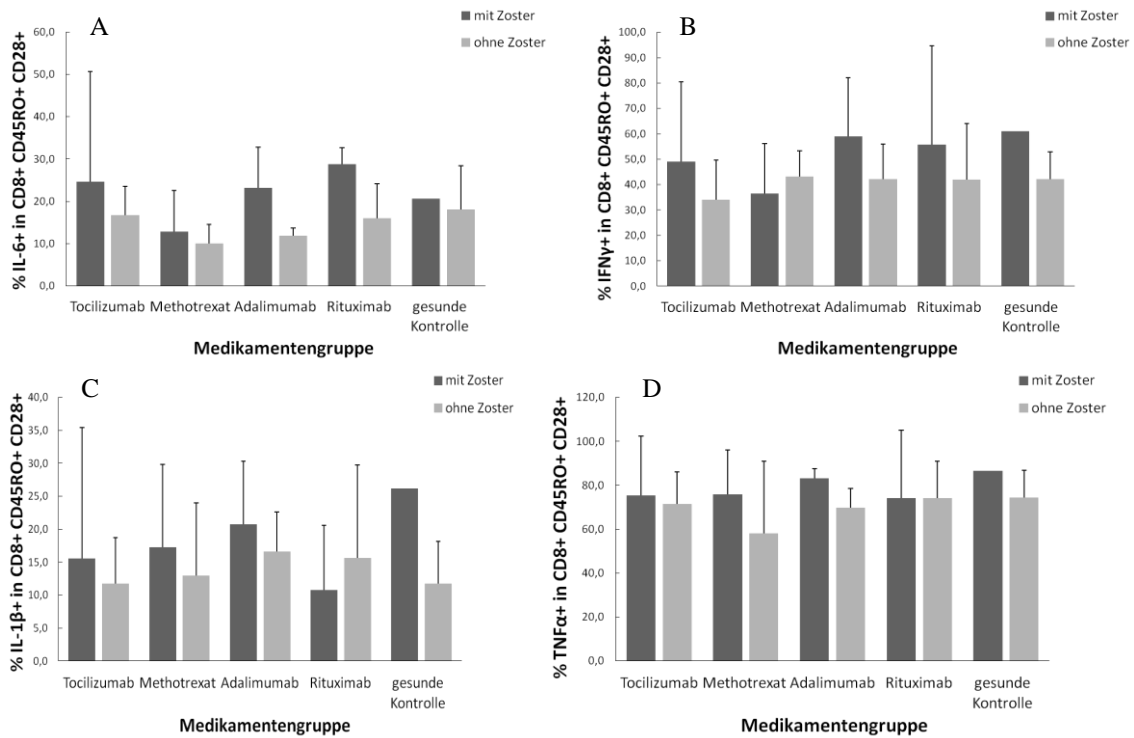


**Abb.31:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Bei den Effektor T-Zellen der CD8+ Population zeigte sich zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese innerhalb der Medikamentengruppen kein Unterschied zwischen den proportionalen Anteilen IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen.

### 3.4.10 CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen (Memory T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ Memory T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 32 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

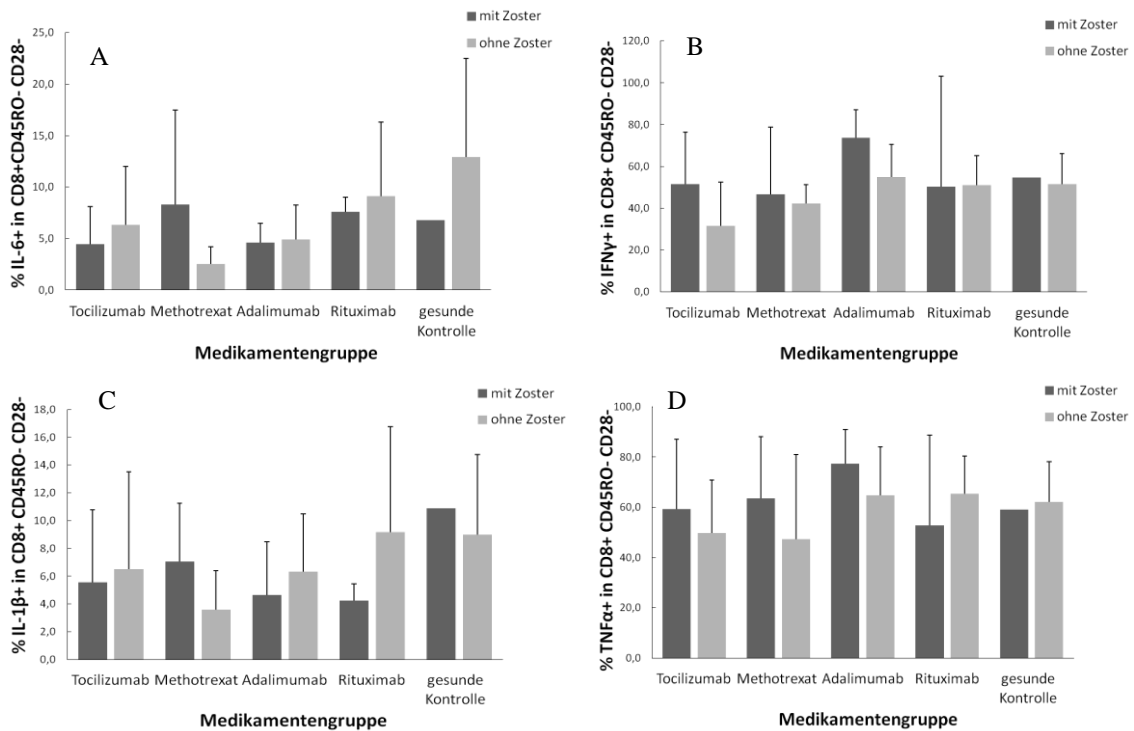


**Abb.32:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Für die CD8+ Memory T-Zellen waren die Zytokinproduktionen von IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  ebenfalls innerhalb der Gruppen gleich verteilt und wiesen keine signifikante Abweichung auf.

### 3.4.11 CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen (TEMRA T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ TEMRA T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 33 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.

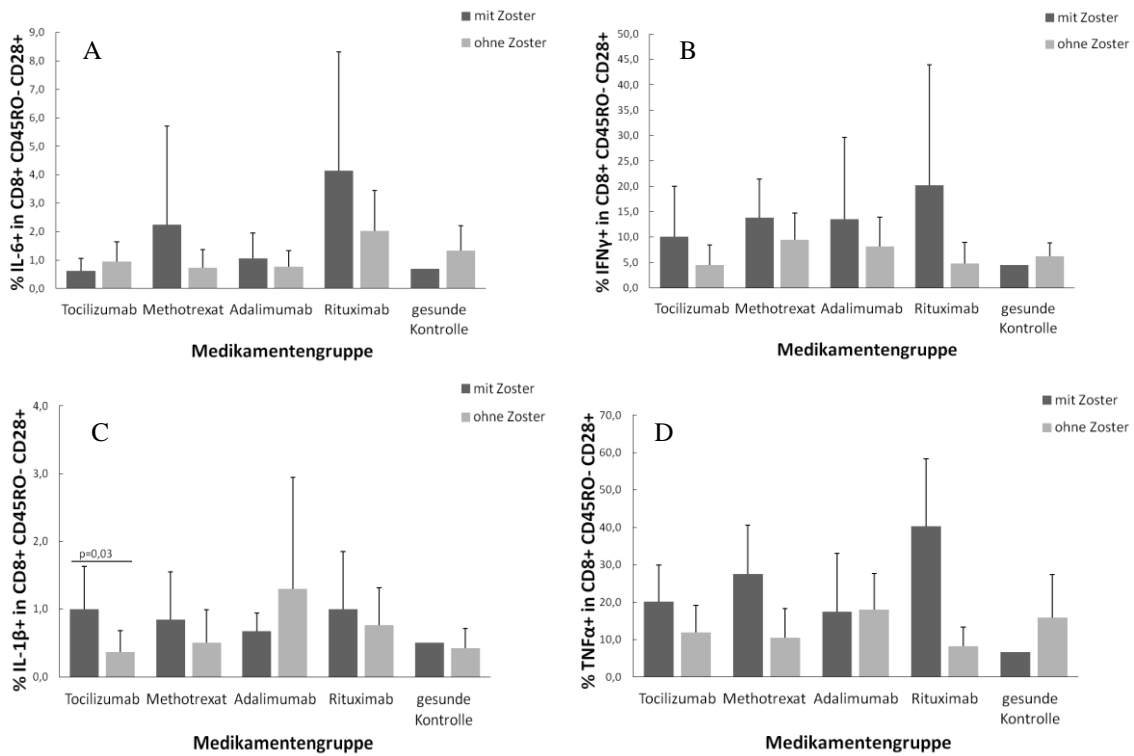


**Abb.33:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

Die Anteile IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + Zellen an den CD8+ TEMRA T-Zellen waren innerhalb der untersuchten Medikamentengruppen gleichwertig.

### 3.4.12 CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen (naive T-Zellen)

Die folgenden Diagramme zeigen die Zytokinproduktionen der CD8+ Naiven T-Zellen mit VZV-Stimulus, unterteilt in die Therapiegruppen und differenziert nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese, s. Abb. 34 A-D. Die Auswertung erfolgte immer zwischen Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese einer Medikamentengruppe.



**Abb.34:** Als Säulendiagramm dargestellter proportionaler Anteil IL-6+, IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus getrennt nach Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese. Darstellung: Mittelwert + Standardabweichung.

In der Gruppe der naiven CD8+ T-Zellen waren die proportionalen Anteile von IL-1 $\beta$  in der Gruppe der Tocilizumab Patienten zwischen den Kategorien Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese signifikant verschieden. Patienten, die keinen Zoster in der Vergangenheit hatten, zeigten niedrigere Werte. Bei den anderen Zytokinen waren die Anteile innerhalb der Gruppen gleich verteilt.

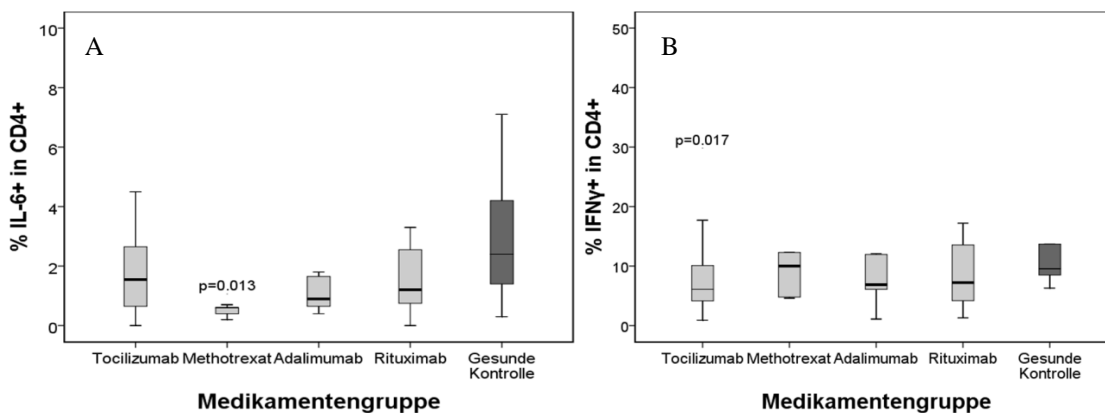


### 3.5 Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IL-6 Blockade

Die folgenden Grafiken stellen die Zytokinproduktionen der verschiedenen Gruppen unter spezifischer IL-6 Blockade mit anti-IL-6 und VZV-Stimulus dar. Alle folgenden Grafiken (Abbildungen 35-43) und Auswertungen beziehen sich nun immer auf die gesamte Therapiegruppe, eine Unterscheidung in Zoster-Anamnese/keine Zoster-Anamnese war aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Untergruppen nicht aussagekräftig und wie oben dargestellt, gab es kaum signifikante Abweichungen in den Untergruppen. Die nun gemeinsam betrachteten Gruppen werden immer gegenüber der gesunden Kontrollgruppe ausgewertet.

#### 3.5.1 CD4+ T-Zellen

Bei den CD4+ T-Zellen kam es zu einer verminderten intrazellulären IL-6 Produktion bei den Methotrexat Patienten. Die mediane Produktion lag deutlich unter den Werten der Kontrolle. Die anderen Gruppen zeigten sich in ihren medianen Werten unverändert zur Kontrolle, s. Abb. 35 A-B.



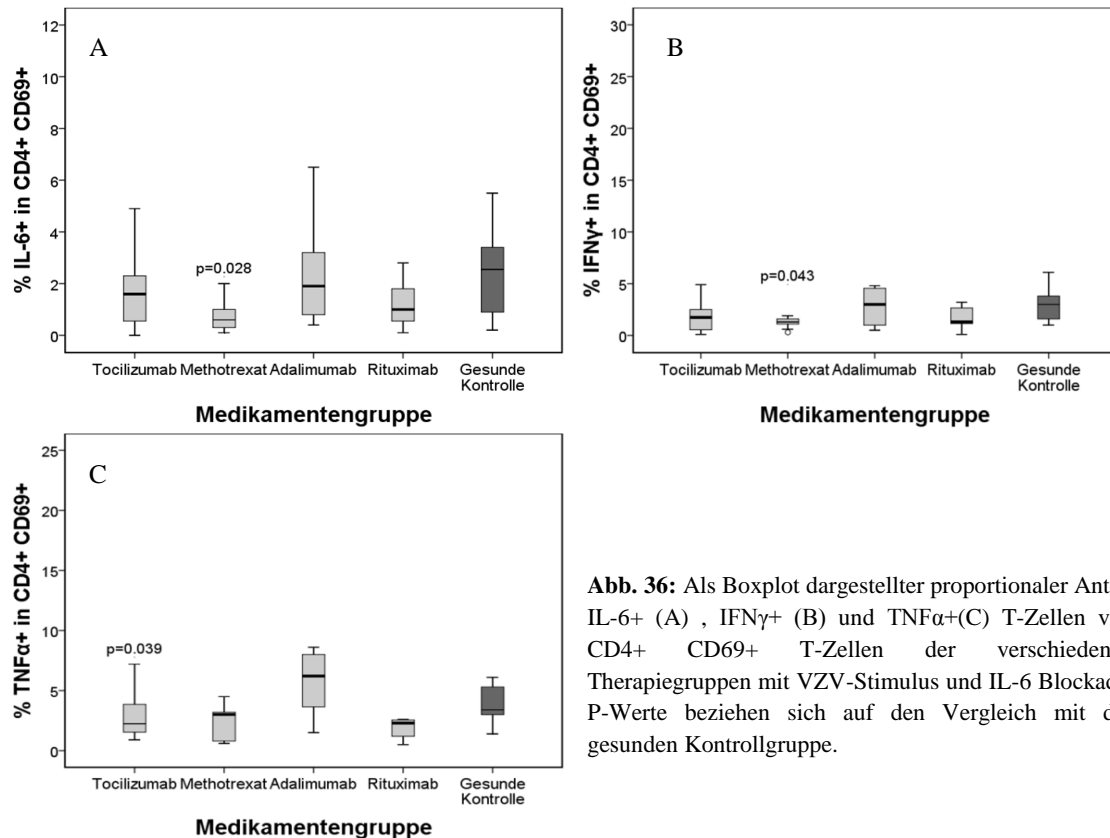
**Abb. 35:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD4+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$ + Proportion der CD4+ T-Zellen waren die medianen Werte der Tocilizumabgruppe signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Die anderen Gruppen wichen nicht von der Kontrollgruppe ab.

Bei den TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen gab es keine Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Therapiegruppen.

### 3.5.2 CD4+ CD69+ T-Zellen

Bei den aktivierten CD4+ T-Zellen zeigte sich die Methotrexatgruppe mit einem signifikant verminderten proportionalen Anteil IL-6+ Zellen, Abb. 36 A-C. Die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab lagen auf Höhe der Kontrolle.



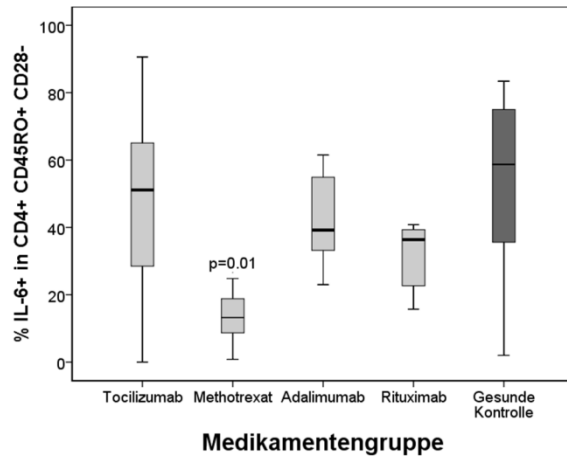
**Abb. 36:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) , IFN $\gamma$ + (B) und TNF $\alpha$ +(C) T-Zellen von CD4+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den aktivierten CD4+ T-Zellen kam es bei der IFN $\gamma$  Produktion nur zu einer Veränderung in der Methotrexatgruppe. Diese war signifikant zur Kontrollgruppe erniedrigt. Die anderen Gruppen wiesen dasselbe Produktionsniveau wie die Kontrollgruppe auf, Abb. 36 B.

In der Gruppe der Tocilizumab Patienten zeigte sich eine Abweichung der TNF $\alpha$  Produktion, Abb. 36 C. Diese hatten signifikant erniedrigte Werte im Vergleich zur gesunden Kontrolle. Bei den anderen Gruppen zeigte sich keine Veränderung.

### 3.5.3 CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen lag die mediane IL-6 Produktion in der Kontrollgruppe auf gleichem Niveau wie die der Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab, Abb. 37.

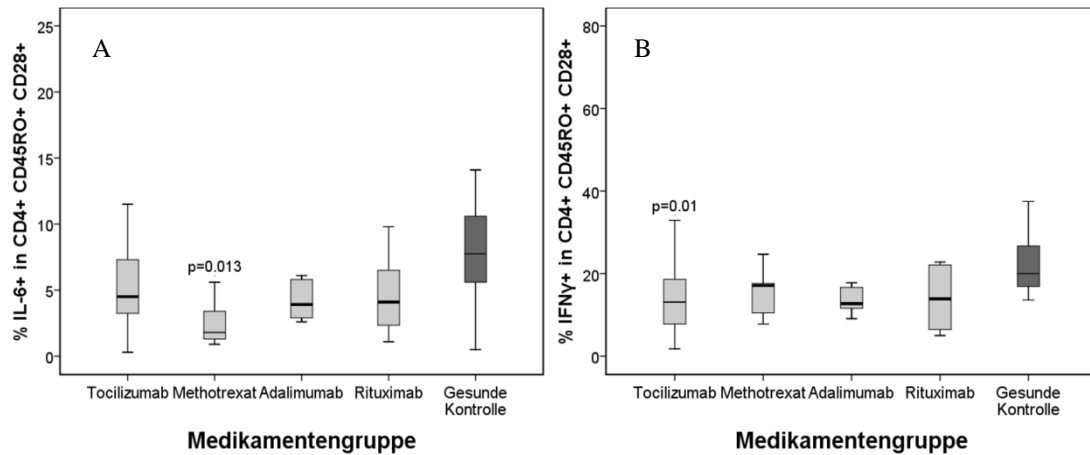


**Abb. 37:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

In der Methotrexatgruppe zeigte sich dagegen eine signifikant niedrigere Produktion. Für die Zytokine  $IFN\gamma$ ,  $IL-1\beta$  und  $TNF\alpha$  lagen in keiner der Gruppen zur Kontrollgruppe abweichende Werte vor.

### 3.5.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD4+ Memory T-Zellen zeigte sich erneut nur eine Signifikanz in der Methotrexatgruppe, hier waren die Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die medianen Werte der anderen Gruppen wichen nicht statistisch signifikant von den gemessenen Werten der gesunden Kontrollen ab, Abb. 38 A.



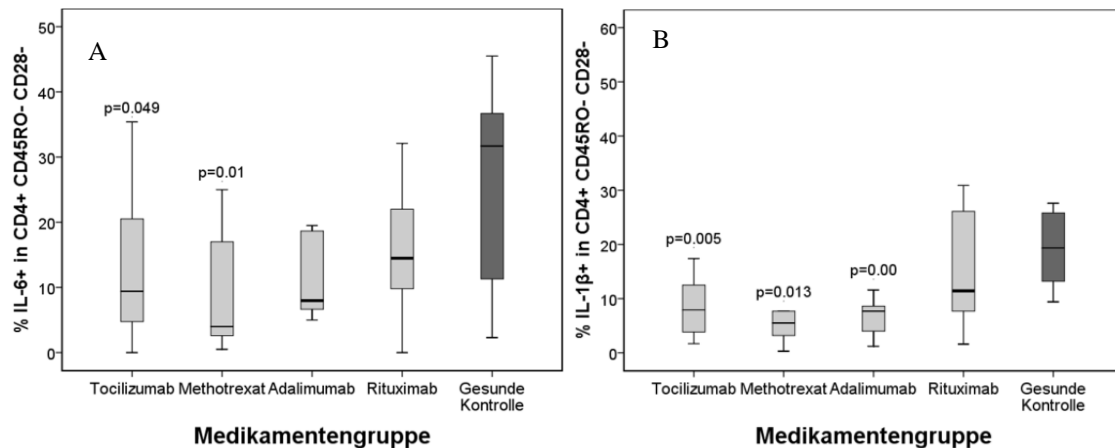
**Abb. 38:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den IFN $\gamma$ + CD4+ Memory T-Zellen (B) wich der Median der Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab statistisch betrachtet nicht relevant von den Werten der Kontrollen ab. Lediglich die Tocilizumabgruppe lag signifikant darunter.

Für die Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  lagen in keiner der Gruppen zur Kontrollgruppe abweichende Werte vor.

### 3.5.5 CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Bei den CD4+ TEMRA T-Zellen zeigten sich zwei signifikante Unterschiede in der IL-6 Produktion. Sowohl Tocilizumab, als auch Methotrexat waren signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, Abb. 39 A. Die medianen Werte der Gruppen Adalimumab und Rituximab waren zur Kontrollgruppe nicht abweichend.



**Abb. 39:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IL-1β+ (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der IL-1β Produktion zeigten sich drei Gruppen signifikant verändert, Abb. 39 B. Die Tocilizumabgruppe lag mit ihrer medianen IL-1β Produktion statistisch signifikant zur Kontrollgruppe vermindert vor. Auch in der Methotrexatgruppe und in der Adalimumabgruppe waren die Werte von IL-1β signifikant erniedrigt. Lediglich in der Rituximabgruppe lag die mediane Produktion von IL-1β auf Höhe der gesunden Kontrollen.

Für die Zytokine IFNγ und TNFα lagen in keiner der Gruppen zur Kontrollgruppe abweichende Werte vor.

### 3.5.6 CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

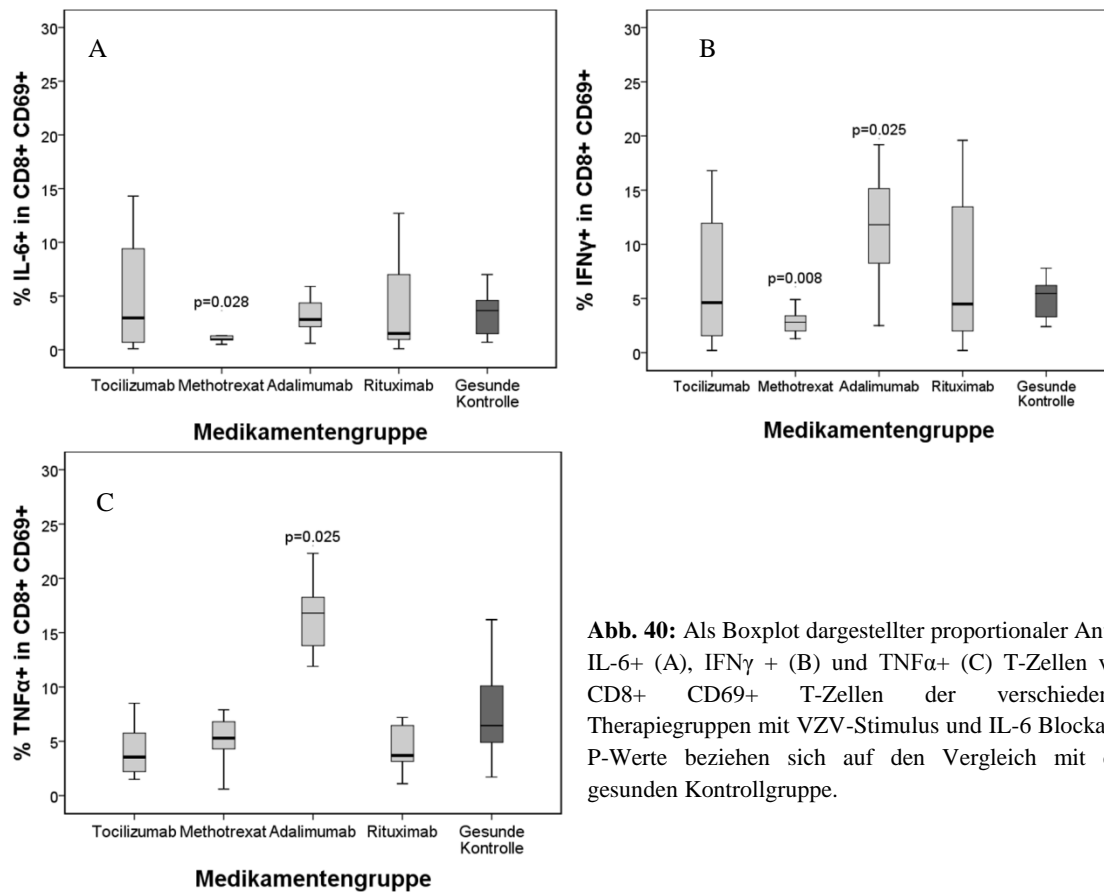
In der Gruppe der CD4+ naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFNγ+, TNFα+, IL-1β+ und IL-6+ T-Zellen.

### 3.5.7 CD8+ T-Zellen

Bei den CD8+ T-Zellen zeigte sich ebenfalls unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.5.8 CD8+ CD69+ T-Zellen

Bei den aktivierten CD8+ T-Zellen lagen die proportionalen Anteile der IL-6+ T-Zellen in den Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab auf Höhe der gesunden Kontrollen. In der Gruppe Methotrexat hingegen zeigte sich eine signifikante Verminderung, Abb. 40 A.



**Abb. 40:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$  + (B) und TNF $\alpha$ + (C) T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der intrazellulären IFN $\gamma$  Produktion fielen zwei Besonderheiten auf. Sowohl in der Methotrexatgruppe als auch in der Adalimumabgruppe waren die Konzentrationen abweichend von der Kontrollgruppe. Methotrexat war signifikant vermindert,

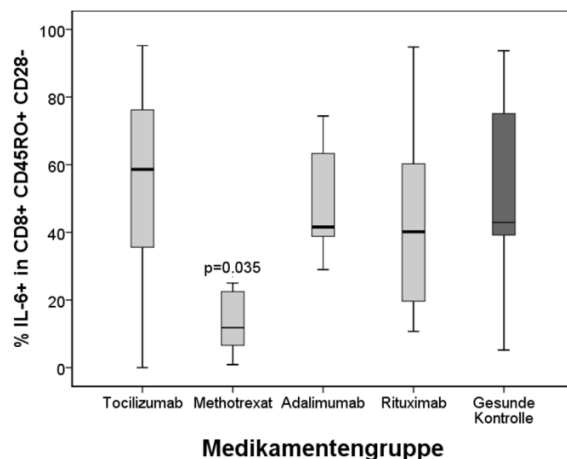
Adalimumab signifikant erhöht, Abb. 40 B. Tocilizumab und Rituximab waren als gleichwertig zur Kontrolle anzusehen.

Bei der TNF $\alpha$  Produktion fand sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Die Adalimumab Patienten hatten signifikant höhere intrazelluläre TNF $\alpha$  Werte als die Kontrollgruppe, Abb. 40 C. Tocilizumab, Methotrexat und Rituximab lagen auf Höhe der Kontrollgruppe.

Die mediane Produktion von IL-1 $\beta$  lag in allen Gruppen gleichauf mit der Kontrollgruppe.

### 3.5.9 CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Bei den CD8+ Effektor T-Zellen zeigte sich einzig eine signifikant niedrigere IL-6 Produktion bei den mit Methotrexat behandelten Patienten, Abb. 41. Die anderen Gruppen lagen im Niveau der Kontrollgruppe.

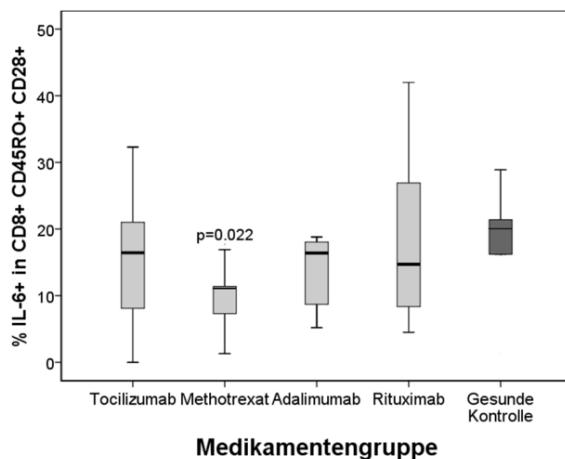


**Abb. 41:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

In dieser Gruppe der Effektor T-Zellen zeigte sich in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen kein weiterer signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

### 3.5.10 CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Dasselbe Ergebnis fand sich bei der intrazellulären IL-6 Produktion der CD8+ Memory T-Zellen. Hier lag der mediane proportionale Anteil IL-6+ T-Zellen in der Methotrexat-Gruppe signifikant niedriger im Verhältnis zu den gesunden Kontrollen vor, Abb. 42. In den anderen Gruppen lagen die medianen Werte auf Ebene der Kontrollgruppe.



**Abb. 42:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Für die proportionalen Anteile von  $IFN\gamma+$ ,  $TNF\alpha+$  und  $IL-1\beta+$  T-Zellen lagen in keiner der Therapiegruppen Unterschiede vor.

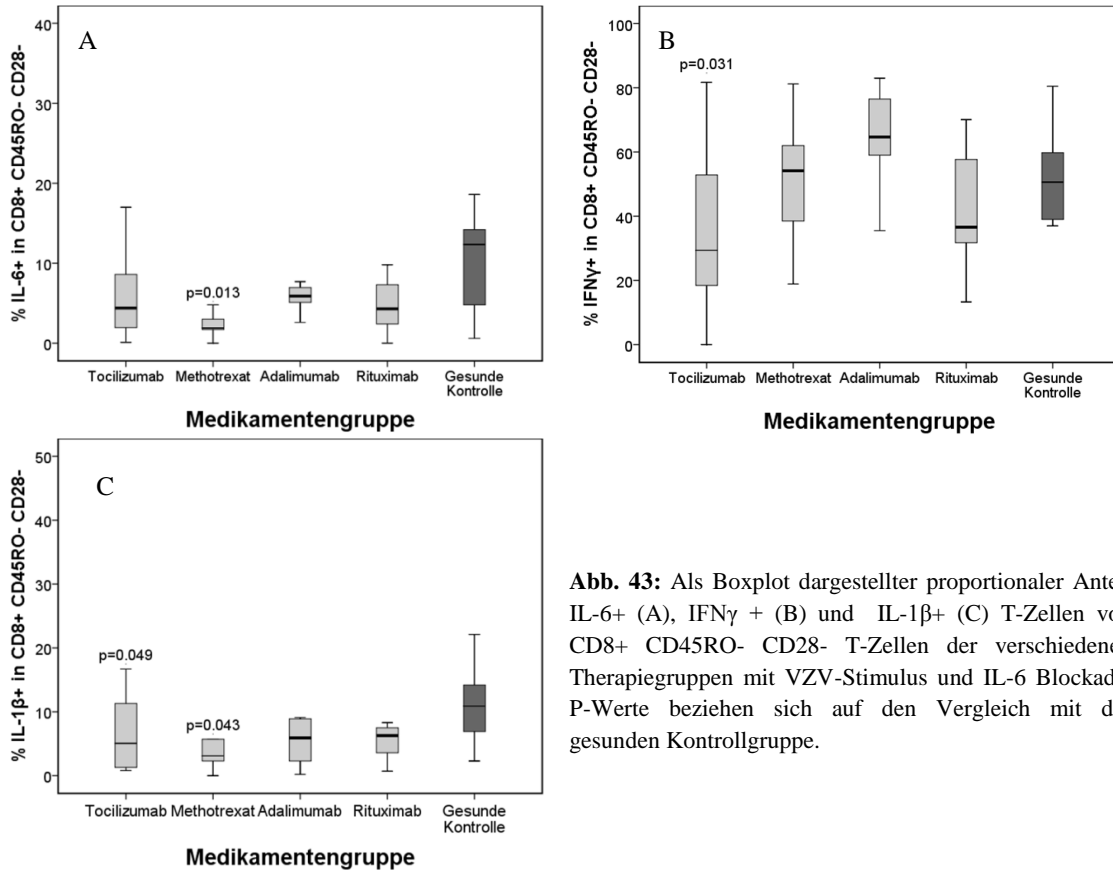
### 3.5.11 CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD8+ TEMRA T-Zellen waren ebenfalls nur die Werte in der Methotrexatgruppe vermindert. Die Tocilizumab-, Adalimumab- und Rituximab-Patienten lagen auf einer Höhe mit den Werten der Kontrollgruppe, Abb. 43. Die Methotrexat Patienten lagen signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe.

Bei der  $IFN\gamma$  Produktion der CD8+ TEMRA T-Zellen, Abb. 43 B, lagen die Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab auf einer Höhe mit der Kontrollgruppe. Tocilizumab hingegen zeigte sich signifikant vermindert.



Bei der IL-1 $\beta$  Produktion zeigte sich ebenfalls eine Signifikanz, Abb. 43 C. Während die Werte der Adalimumab Gruppe und der Rituximab Gruppe auf einer Ebene mit der Kontrolle lagen, zeigten sich die Tocilizumab- und Methotrexat-Patienten in ihrer intrazellulären IL-1 $\beta$  Produktion deutlich vermindert.



**Abb. 43:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$  + (B) und IL-1 $\beta$ + (C) T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + T-Zellen fand sich in keiner der untersuchten Therapiegruppen ein Unterschied.

### 3.5.12 CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

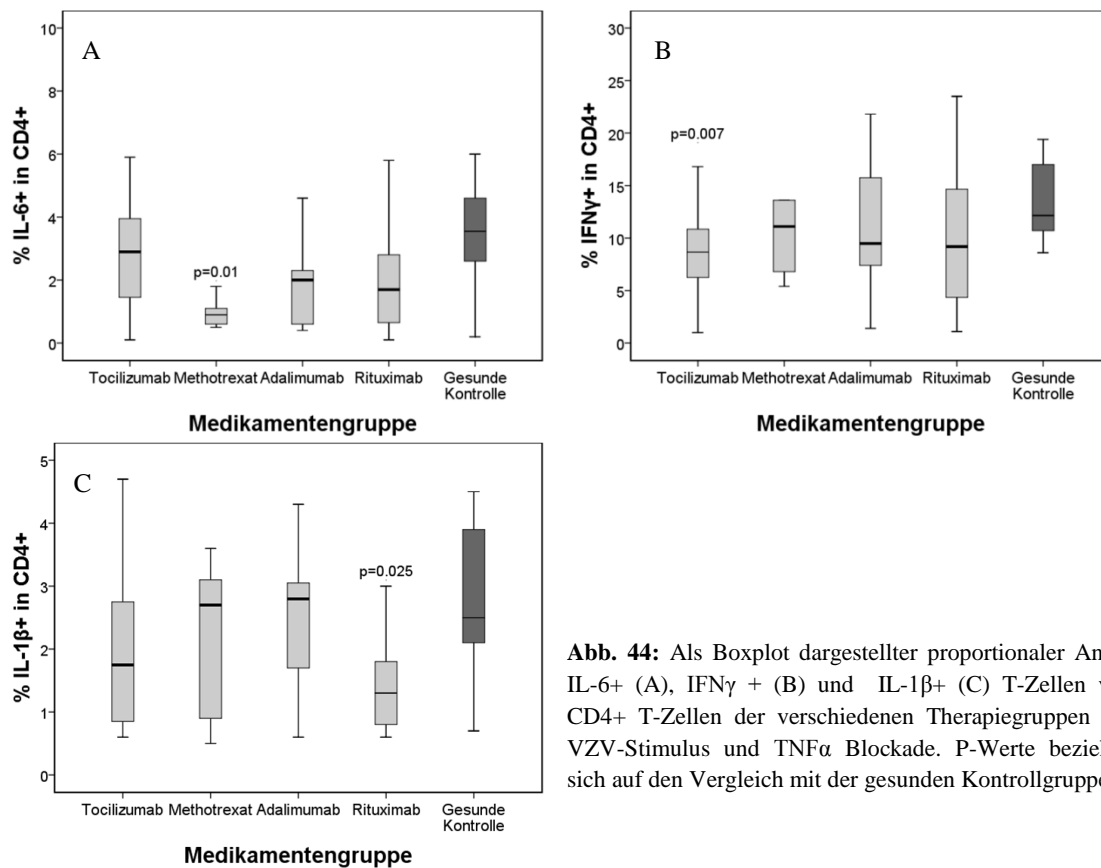
Bei den CD8+ naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.6 Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade

Die folgenden Grafiken (Abbildungen 44-52) stellen die Zytokinproduktionen der verschiedenen Gruppen unter spezifischer TNF $\alpha$  Blockade mit anti-TNF $\alpha$  und VZV-Stimulus dar.

#### 3.6.1 CD4+ T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD4+ T-Zellen kam es nur in der Methotrexatgruppe zu deutlich niedrigeren Werten im Vergleich zur Kontrollgruppe, Abb. 44 A. Die Mediane der Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab lagen gleichauf mit der Kontrollgruppe.



**Abb. 44:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$  + (B) und IL-1 $\beta$ + (C) T-Zellen von CD4+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion der CD4+ T-Zellen unter Varizellen-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade zeigte sich in der Tocilizumabgruppe eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion, Abb. 44 B. Die anderen medianen IL-6 Produktionen lagen auf gleichem Niveau wie die der Kontrollgruppe.

In Abbildung 44 C sind die proportionalen Anteile IL-1 $\beta$ + CD4+ T-Zellen dargestellt. Die medianen Werte lagen alle in etwa auf Höhe der Kontrollgruppe. Bei den medianen Werten der Tocilizumab-, Methotrexat- und Adalimumab-Patienten lagen keine signifikanten Abweichungen vor. Bei den Rituximab Patienten zeigte sich jedoch eine signifikant niedrigere IL-1 $\beta$  Produktion als in der Kontrollgruppe.

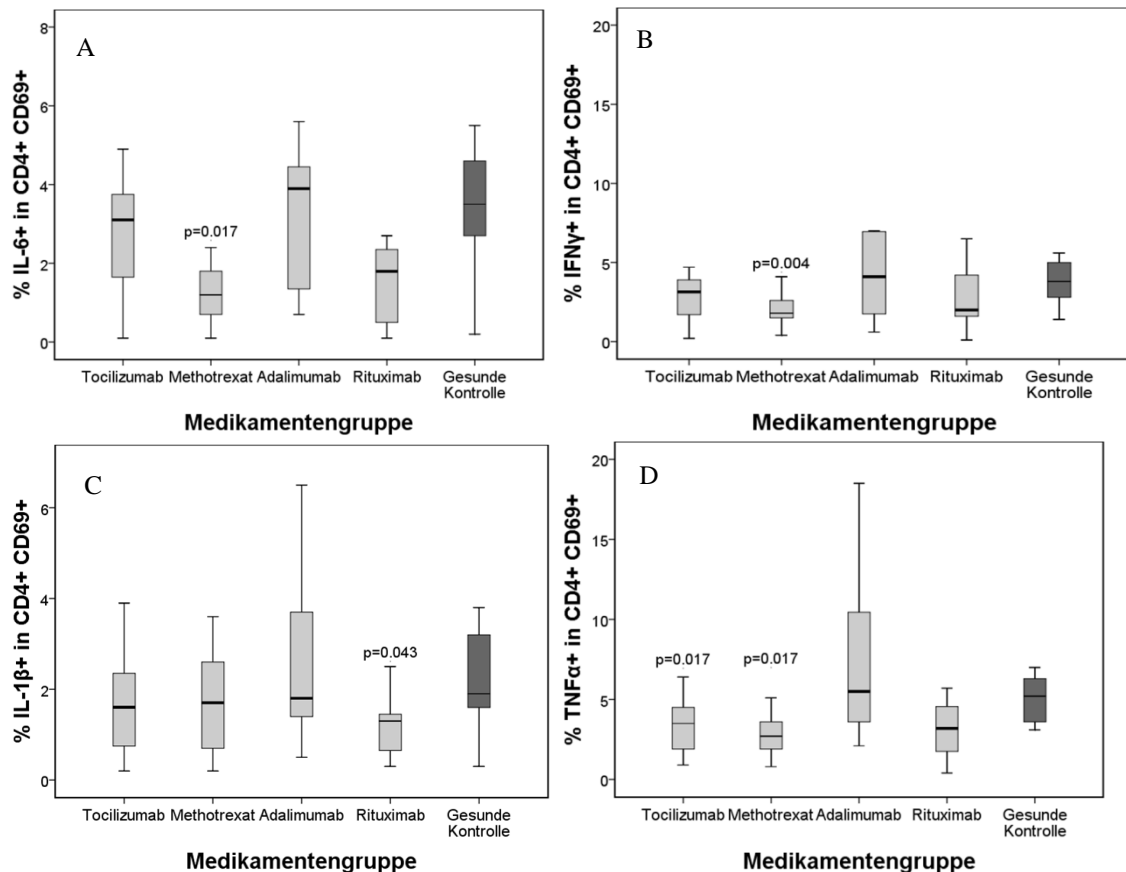
Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + T-Zellen fand sich in keiner der untersuchten Therapiegruppen ein Unterschied.

### **3.6.2 CD4+ CD69+ T-Zellen**

Bei der IL-6 Produktion der aktivierten CD4+ T-Zellen zeigten sich die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab mit der Kontrollgruppe gleichwertig, Abb. 45 A. Einzig die Methotrexatgruppe zeigte sich signifikant vermindert.

Bei den aktivierten CD4+ T-Zellen zeigten sich die mit Methotrexat behandelten Patienten in der IFN $\gamma$  Produktion deutlich eingeschränkt. Während die Tocilizumab-, Adalimumab- und die Rituximab-Gruppe in Höhe der Gesunden lagen, Abb. 45 B, zeigte sich die Methotrexat-Gruppe mit ihrer medianen Produktion signifikant vermindert.

Bei der IL-1 $\beta$  Produktion der aktivierten CD4+ T-Zellen lag nur Rituximab außerhalb des Niveaus der Kontrollgruppe. Ein homogenes Bild stellte sich bei den anderen Therapiegruppen dar, die mit ihren medianen Werten auf einer Ebene mit den Kontrollen lagen. Die Rituximabgruppe lag signifikant darunter, Abb. 45 C.

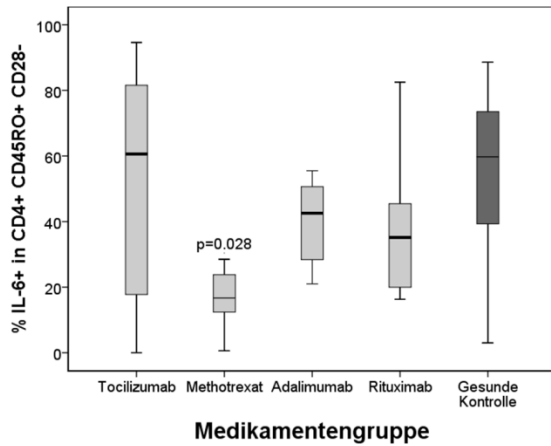


**Abb. 45:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$ + (B), IL-1 $\beta$ + (C) und TNF $\alpha$ + (D) T-Zellen von CD4+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

In Abb. 45 D dargestellt sind die aktivierten CD4+ T-Zellen mit ihren intrazellulären TNF $\alpha$  Produktionen. In der Gruppe Tocilizumab und Methotrexat waren sie stark vermindert, beide statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gruppen Adalimumab und Rituximab waren mit ihren medianen Werten gleichwertig mit den Kontrollen.

### 3.6.3 CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen, definiert durch CD45RO und CD28, zeigte sich in der IL-6 Produktion folgende Signifikanz: Lediglich Methotrexat wies so stark verminderte Werte im Verhältnis zur Kontrollgruppe auf, dass hier eine deutlich Signifikanz vorlag. Die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab lagen mit ihren IL-6 Produktionen auf einer Höhe mit den Kontrollen, Abb. 46.

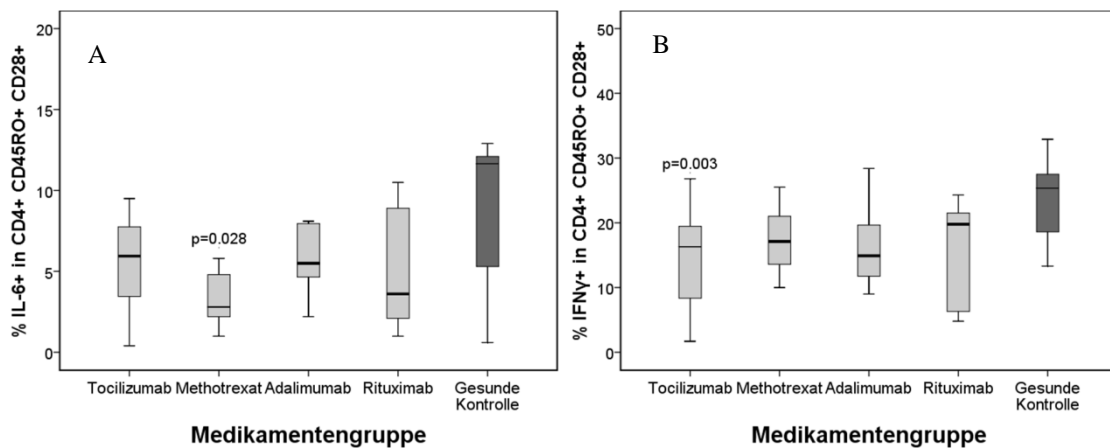


**Abb. 46:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Für die proportionalen Anteile der IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen in der Gruppe der CD4+ Effektor T-Zellen lag in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied vor.

### 3.6.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Ein ähnliches Bild zeigten die IL-6 Produktionen bei den CD4+ Memory T-Zellen. Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab waren statistisch im Niveau der Kontrollen, Abb. 47 A. In der Methotrexatgruppe hingegen lag die IL-6 Produktion signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen.

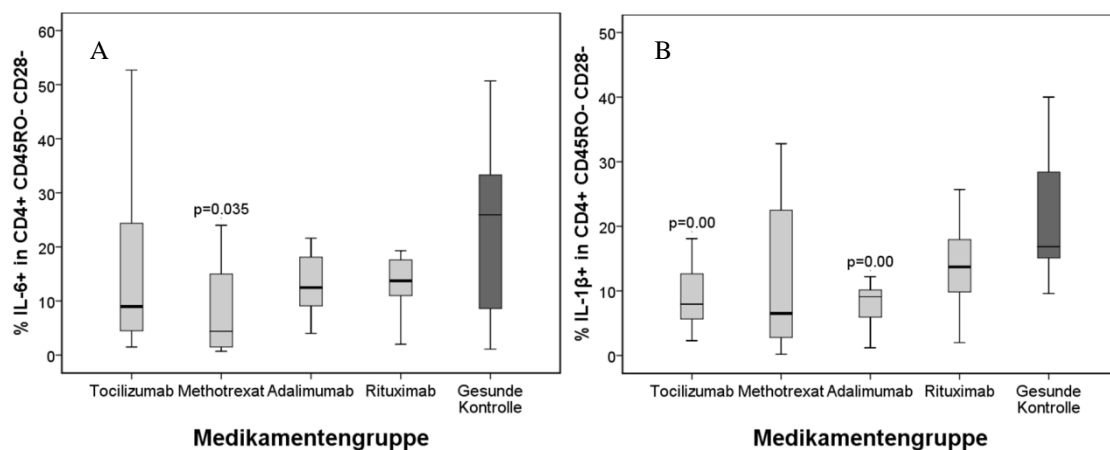


**Abb. 47:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den  $\text{IFN}\gamma$  Produktionen der Memory T-Zellen fiel nur Tocilizumab Gruppe aus der Verteilung der anderen Gruppen. Methotrexat, Adalimumab und Rituximab waren in ihren Produktionen gleichwertig zu den Kontrollen. Tocilizumab war signifikant erniedrigt, Abb. 47 B.

### 3.6.5 CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der TEMRA T-Zellen war Methotrexat im Verhältnis zu den gesunden Probanden deutlich vermindert. In den anderen Gruppen wichen die medianen Werte nicht statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe ab, Abb. 48 A.

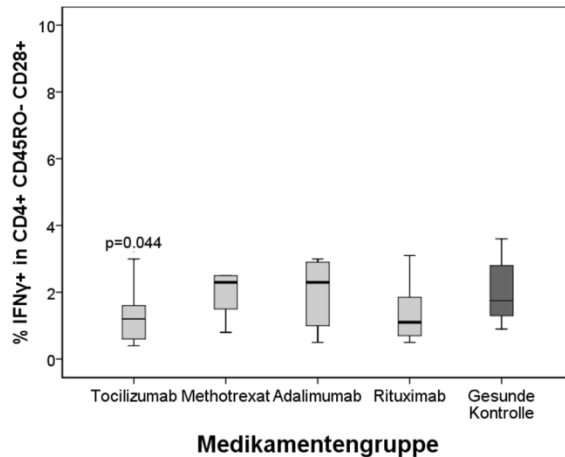


**Abb. 48:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IL-1β+ (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und  $\text{TNF}\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Die Produktion von IL-1β war in den Gruppen Methotrexat und Rituximab unverändert zur Kontrolle. Tocilizumab dagegen war, genauso wie Adalimumab, im Verhältnis zur Kontrollgruppe vermindert, Abb. 48 B.

### 3.6.6 CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

Bei den naiven CD4+ T-Zellen lag nur Tocilizumab mit der medianen IFN $\gamma$  Produktion statistisch signifikant unter dem Bereich der Kontrollgruppe, Abb. 49. Methotrexat zeigte sich ebenso wie Adalimumab und Rituximab unverändert zu den Kontrollen.



**Abb. 49:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

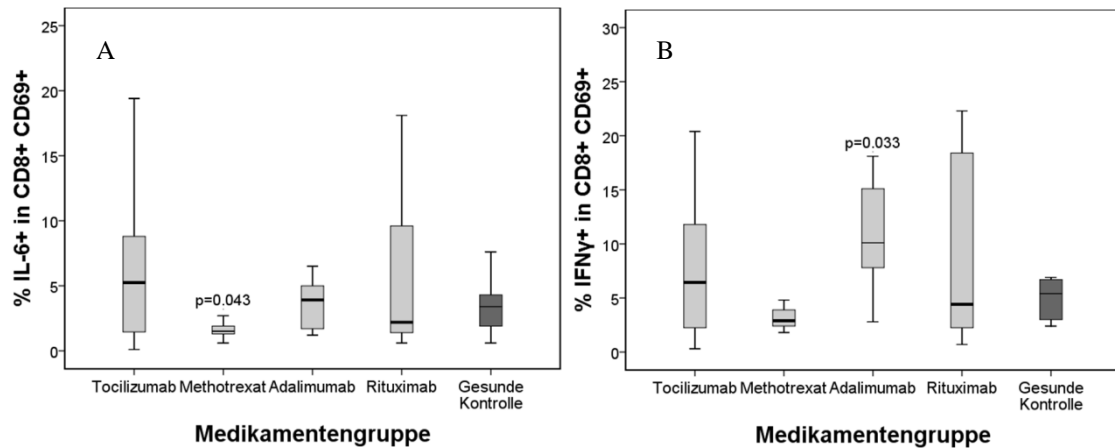
Für die proportionalen Anteile der TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen in der Gruppe der CD4+ naiven T-Zellen lag in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied vor.

### 3.6.7 CD8+ T-Zellen

Bei den CD8+ T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.6.8 CD8+ CD69+ T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD8+ aktivierten T-Zellen stellte sich folgendes Bild dar: Die IL-6 Produktion lag bei den Methotrexat Patienten signifikant unter den Werten der gesunden Kontrollgruppe. Die anderen Therapiegruppen lagen im Bereich der Kontrollgruppe, Abb. 50 A.



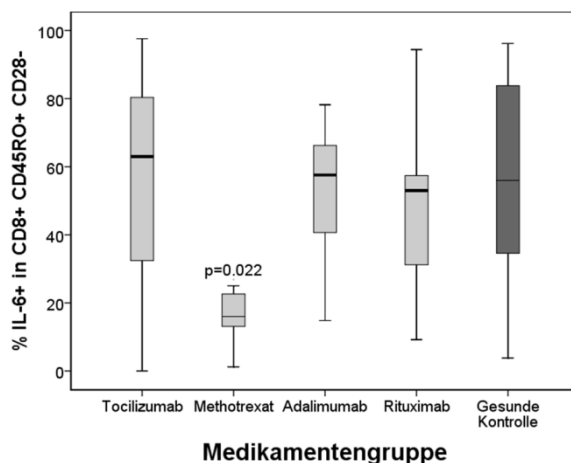
**Abb. 50:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion zeigten sich die Werte der Adalimumab Patienten erhöht. Tocilizumab, Methotrexat und Rituximab waren zur Vergleichsgruppe der gesunden Probanden unverändert, Abb. 50 B. Adalimumab Patienten lagen mit ihrer medianen IFN $\gamma$  Produktion signifikant über den Werten der Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.6.9 CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Dargestellt ist die IL-6 Produktion der CD8+ Effektor T-Zellen der unterschiedlichen Therapiegruppen, Abb. 51.



**Abb. 51:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.



Die Methotrexat Patienten zeigten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu den Kontrollen. Die Werte der anderen Gruppen waren statistisch gleichwertig zu den Kontrollen.

Bei den proportionalen Anteilen von  $TNF\alpha+$ ,  $IFN\gamma+$  und  $IL-1\beta+$  T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.6.10 $CD8+$ $CD45RO+$ $CD28+$ (Memory) T-Zellen

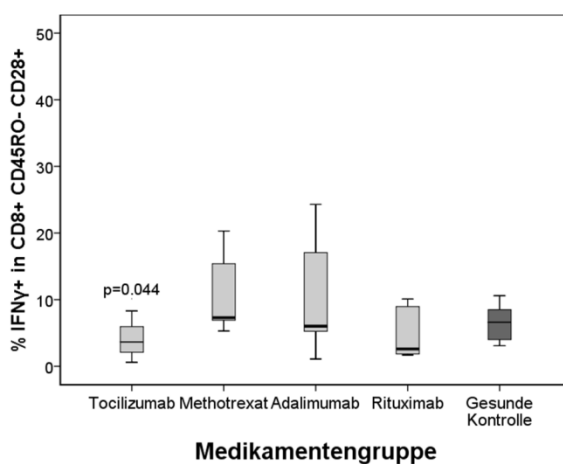
Bei den  $CD8+$  Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger  $TNF\alpha$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von  $IFN\gamma+$ ,  $TNF\alpha+$ ,  $IL-1\beta+$  und  $IL-6+$  T-Zellen.

### 3.6.11 $CD8+$ $CD45RO-$ $CD28-$ (TEMRA) T-Zellen

Bei den  $CD8+$  TEMRA T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger  $TNF\alpha$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von  $IFN\gamma+$ ,  $TNF\alpha+$ ,  $IL-1\beta+$  und  $IL-6+$  T-Zellen.

### 3.6.12 $CD8+$ $CD45RO-$ $CD28+$ (naive) T-Zellen

Bei den  $CD8+$  naiven T-Zellen zeigte sich eine Signifikanz in der  $IFN\gamma$  Produktion. Die Gruppe der Tocilizumab Patienten zeigte eine signifikant geringere Produktion von  $IFN\gamma$  als die Kontrollen, Abb. 52. Methotrexat, Adalimumab und Rituximab zeigten sich unverändert gegenüber der Kontrollgruppe.



**Abb. 52:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil  $IFN\gamma+$  T-Zellen von  $CD8+$   $CD45RO-$   $CD28+$  T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und  $TNF\alpha$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

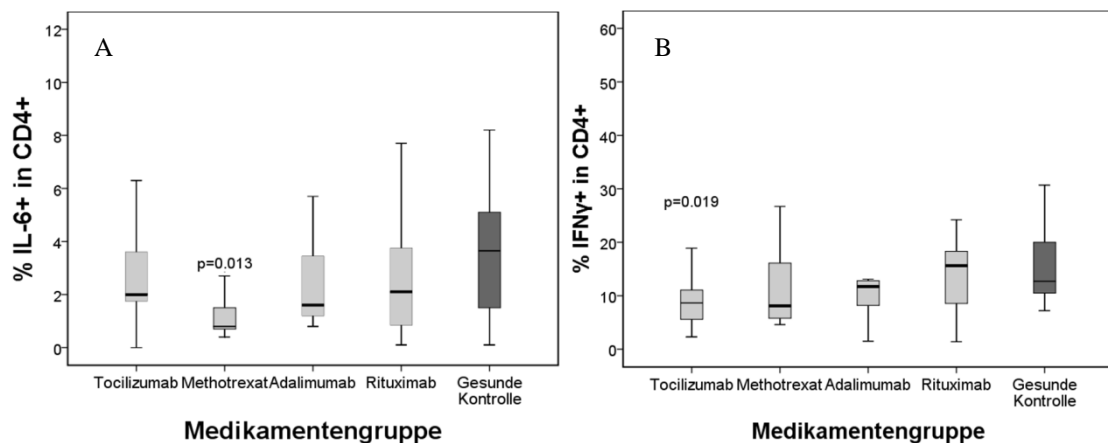
Bei den proportionalen Anteilen von IL-6+, TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.7 Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade

Die folgenden Grafiken (Abbildungen 53-60) stellen die Zytokinproduktionen der verschiedenen Gruppen unter spezifischer IL-1 $\beta$  Blockade mit anti-IL-1 $\beta$  und VZV-Stimulus dar.

#### 3.7.1 CD4+ T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD4+ T-Zellen war die Gruppe der Methotrexat Patienten verändert und lag signifikant vermindert vor, Abb. 53 A. In den anderen Gruppen waren die Produktionen gleichwertig zu den Kontrollen.



**Abb. 53:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD4+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

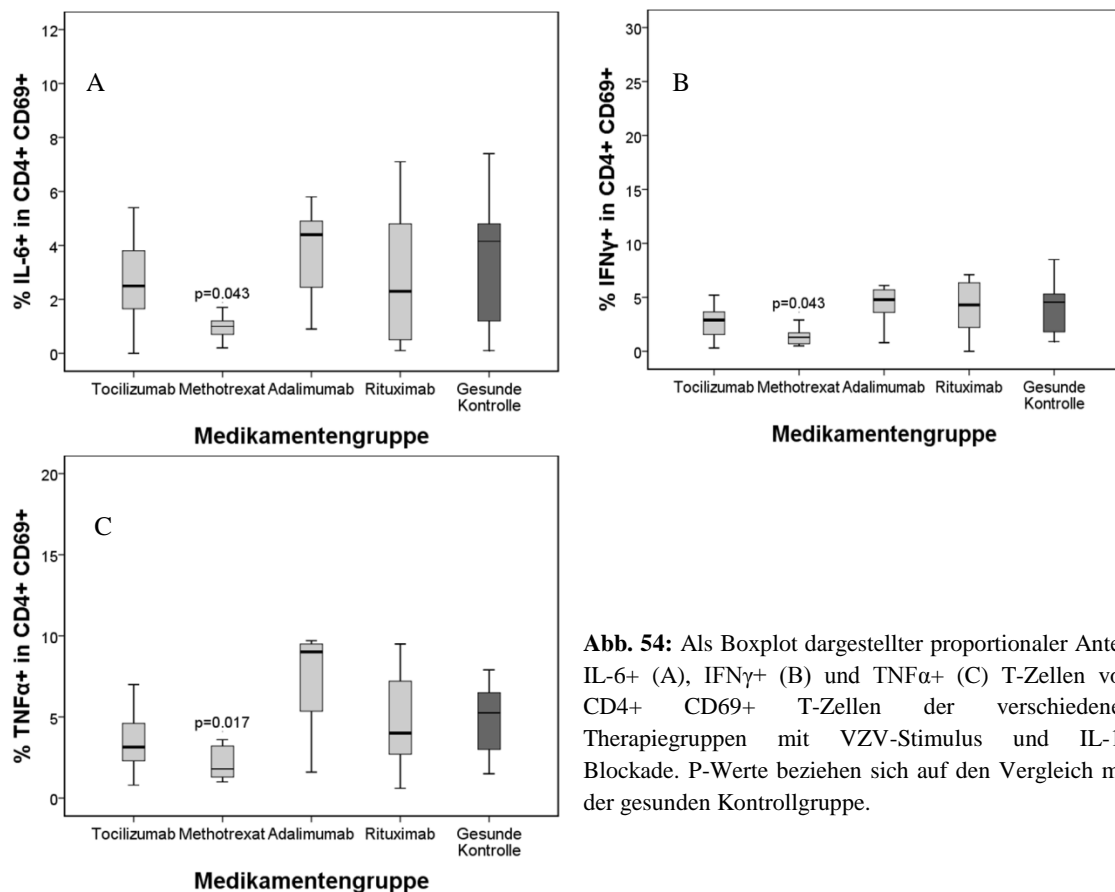
Bei den proportionalen Anteilen IFN $\gamma$ + CD4+ T-Zellen lagen die Gruppen Methotrexat Adalimumab und Rituximab auf einer Höhe mit den Kontrollen, Abb. 52 B. Tocilizumab zeigte hingegen eine signifikant niedrigere IFN $\gamma$  Produktion.

Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.7.2 CD4+ CD69+ T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der aktivierten CD4+ T-Zellen ergab sich folgendes Bild: Nur die Methotrexat Patienten zeigten signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe, Abb. 54 A. Die Patienten der Gruppe Tocilizumab waren in ihren proportionalen IL-6+ CD4+ T-Zellen ebenso wie die Adalimumab und die Rituximab Gruppen unverändert zur Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion zeigten sich die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab gleichwertig zu den gesunden Kontrollen, Abb. 54 B. Methotrexat war signifikant erniedrigt.



**Abb. 54:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$ + (B) und TNF $\alpha$ + (C) T-Zellen von CD4+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

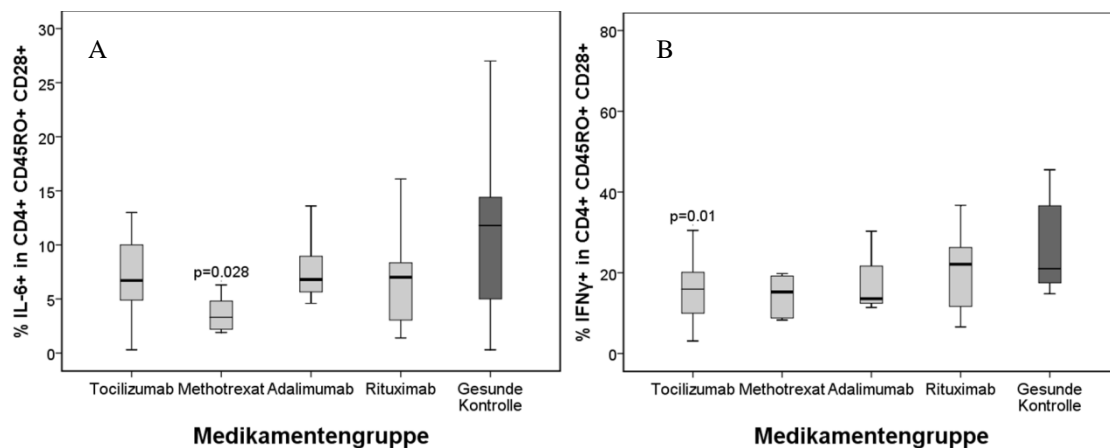
Bei der TNF $\alpha$  Produktion der aktivierten CD4+ T-Zellen zeigte sich erneut nur die Gruppe der Methotrexat Patienten verändert. Während Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab sich gleichwertig zur Kontrollgruppe zeigten, Abb. 54 C, lag die Methotrexat Gruppe signifikant darunter.

### 3.7.3 CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.7.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Bei den CD4+ Memory T-Zellen zeigte sich in der IL-6 Produktion auch eine Signifikanz. Die Gruppe der Methotrexat Patienten zeigte eine signifikant niedrigere IL-6 Produktion im Vergleich zu den gesunden Patienten. Die anderen Patientengruppen lagen mit ihren medianen IL-6 Werten auf einer Höhe mit der Kontrollgruppe, Abb. 55 A.



**Abb. 55:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

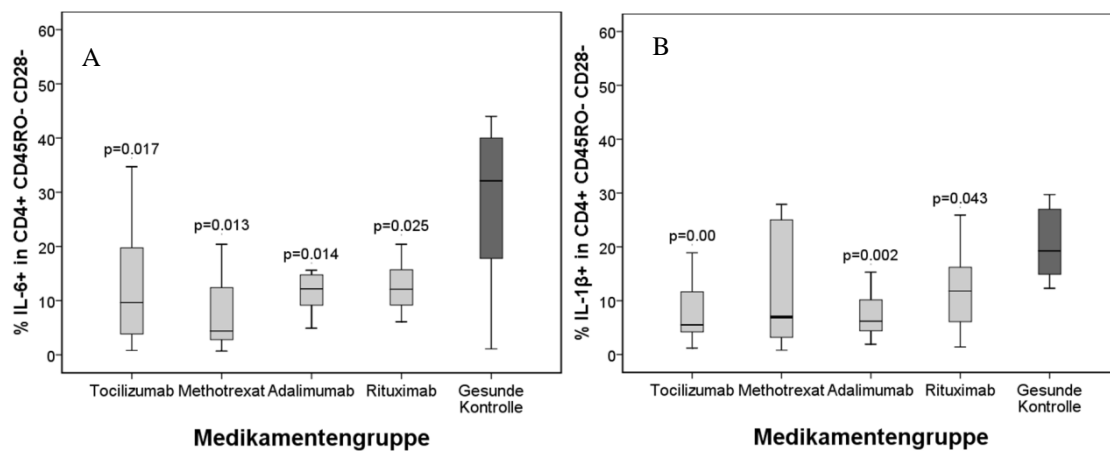
Bei der IFN $\gamma$  Produktion zeigten die Tocilizumab Patienten eine signifikante Verminderung im Vergleich zu den gesunden Probanden, Abb. 55 B.

Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + und IL-1 $\beta$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.7.5 CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD4+ TEMRA T-Zellen mit Varizellen-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade waren alle Gruppen statistisch signifikant zur Kontrollgruppe vermindert, Abb. 56 A.

Bei der IL-1 $\beta$  Produktion der CD4+ TEMRA T-Zellen zeigte sich folgendes Bild. Einzig die IL-1 $\beta$  Produktion der Methotrexat Patienten zeigte sich gleichwertig zu der Kontrollgruppe. Dagegen waren die Werte der Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab Patienten alle signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe, Abb. 56 B.

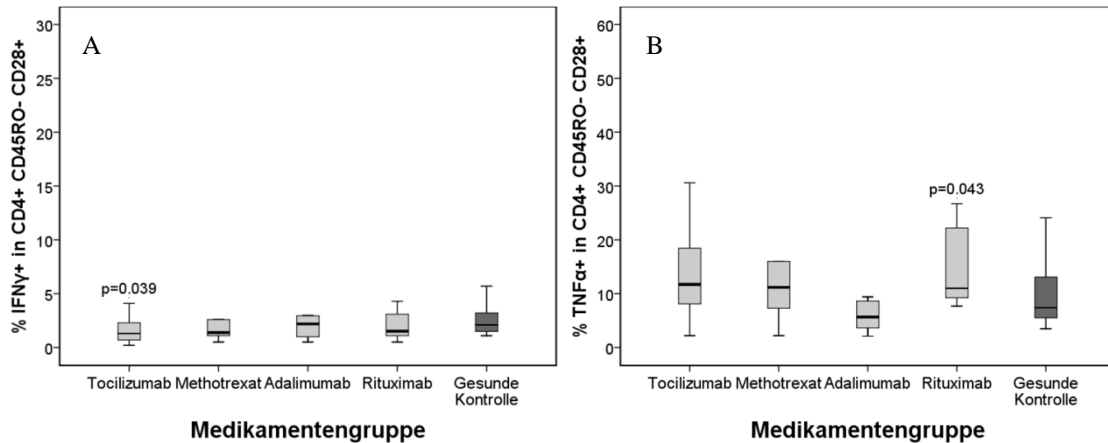


**Abb. 56:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IL-1 $\beta$ + (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von TNF $\alpha$ + und IFN $\gamma$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.7.6 CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

In der Gruppe der naiven CD4+ T-Zellen lagen die medianen Produktionswerte von IFN $\gamma$  eng beieinander, Abb. 57 A. Tocilizumab wies aber eine signifikante Abweichung nach unten im Verhältnis zur Kontrollgruppe auf.



**Abb. 57:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ + (A) und TNF $\alpha$ + (B) T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der TNF $\alpha$  Produktion der naiven CD4+ T-Zellen wichen nur die Werte der Rituximabgruppe von denen der Gesunden ab. Während die Gesunden ein gemeinsames Niveau mit den Werten der Gruppen Tocilizumab, Methotrexat und Adalimumab bildeten, Abb. 57 B, fiel Rituximab statistisch signifikant auf und zeigte sich erhöht.

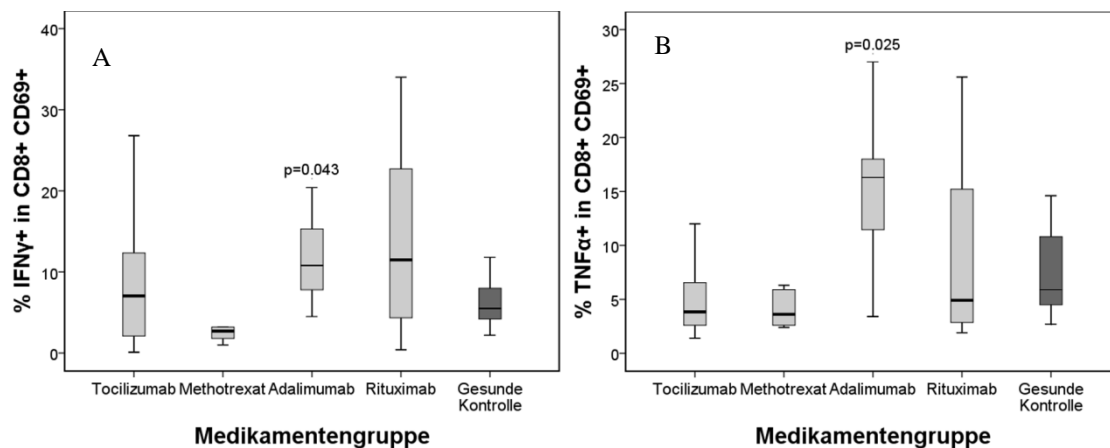
Bei den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.7.7 CD8+ T-Zellen

Bei den CD8+ T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.7.8 CD8+ CD69+ T-Zellen

Bei den aktivierten CD8+ T-Zellen zeigte sich in der IFN $\gamma$  Produktion die Gruppe der Adalimumab Patienten verändert. Deren mediane IFN $\gamma$  Produktion lag signifikant über den Werten der Kontrollgruppe. Die anderen Gruppen lagen auf einem Niveau mit den Kontrollen, Abb. 58 A.



**Abb. 58:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ + (A) und TNF $\alpha$ + (B) T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

In der TNF $\alpha$  Produktion der aktivierten CD8+ T-Zellen verhielt es sich ebenso. Tocilizumab, Methotrexat und Rituximab zeigten ein homogenes Bild der TNF $\alpha$  Produktion und waren als gleichwertig zu den gesunden Kontrollen zu betrachten, Abb. 58 B. Die Gruppe der Adalimumab Patienten zeigte signifikant erhöhte Werte.

### 3.7.9 CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

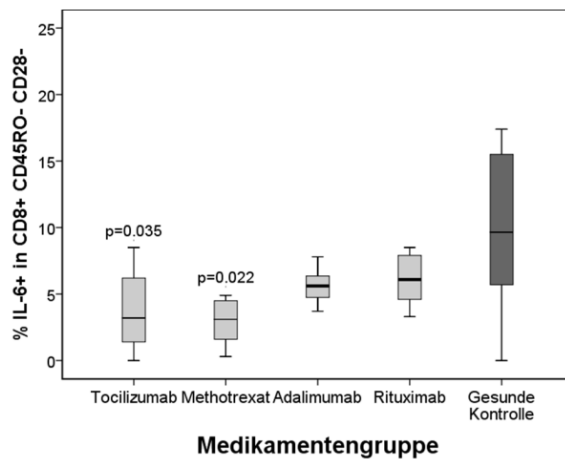
Bei den CD8+ Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.7.10 CD8+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Bei den CD8+ Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

### 3.7.11 CD8+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Hier dargestellt ist die IL-6 Produktion der CD8+ TEMRA T-Zellen. Die Adalimumab Patienten zeigten ebenso wie die Rituximab Patienten ein gleichwertiges Produktionsniveau welches nicht statistisch divergent zur Kontrollgruppe war, Abb. 59. Die Gruppe der Tocilizumab Patienten zeigte signifikant niedrigere Werte, ebenso wie die Methotrexat Patienten.



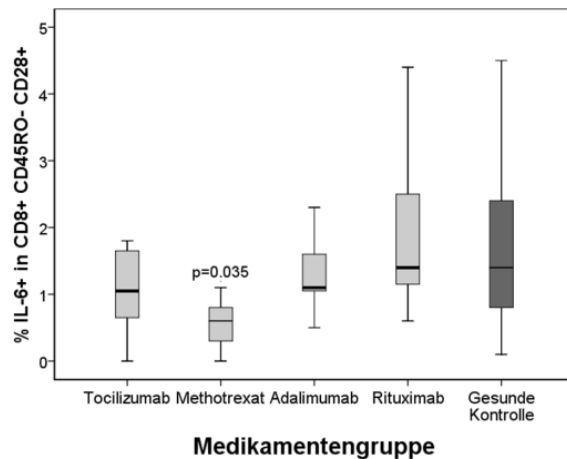
**Abb. 59:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.



### 3.7.12 CD8+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der naiven CD8+ T-Zellen fand sich nur eine von der Norm abweichende Gruppe. Die mediane Produktion von IL-6 lag in der Methotrexat Gruppe stark unter den Werten der Kontrollgruppe. Die Werte der Tocilizumabgruppe, der Adalimumabgruppe und der Rituximabgruppe waren im Verhältnis zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe nicht verändert, Abb. 60.



**Abb. 60:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

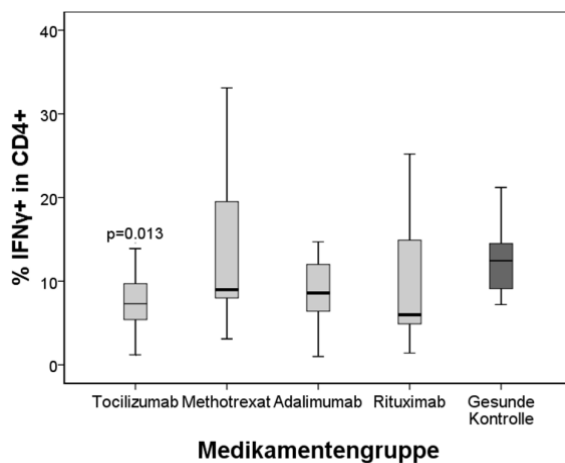
Bei den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8 Zytokinproduktionen mit VZV- Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade

Die folgenden Grafiken (Abbildungen 61-68) stellen die Zytokinproduktionen der verschiedenen Gruppen unter spezifischer IFN $\gamma$  Blockade mit anti-IFN $\gamma$  und VZV-Stimulus dar.

#### 3.8.1 CD4+ T-Zellen

Bei den CD4+ T-Zellen fand sich nur bei der IFN $\gamma$  Produktion eine Signifikanz. Hier lag die mediane IFN $\gamma$  Produktion der Tocilizumab Patienten signifikant unter den Werten der Kontrolle, Abb. 61. Die anderen Therapiegruppen zeigten eine gleichwertige Produktion von IFN $\gamma$  wie die gesunden Probanden.



**Abb. 61:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ + T-Zellen von CD4+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

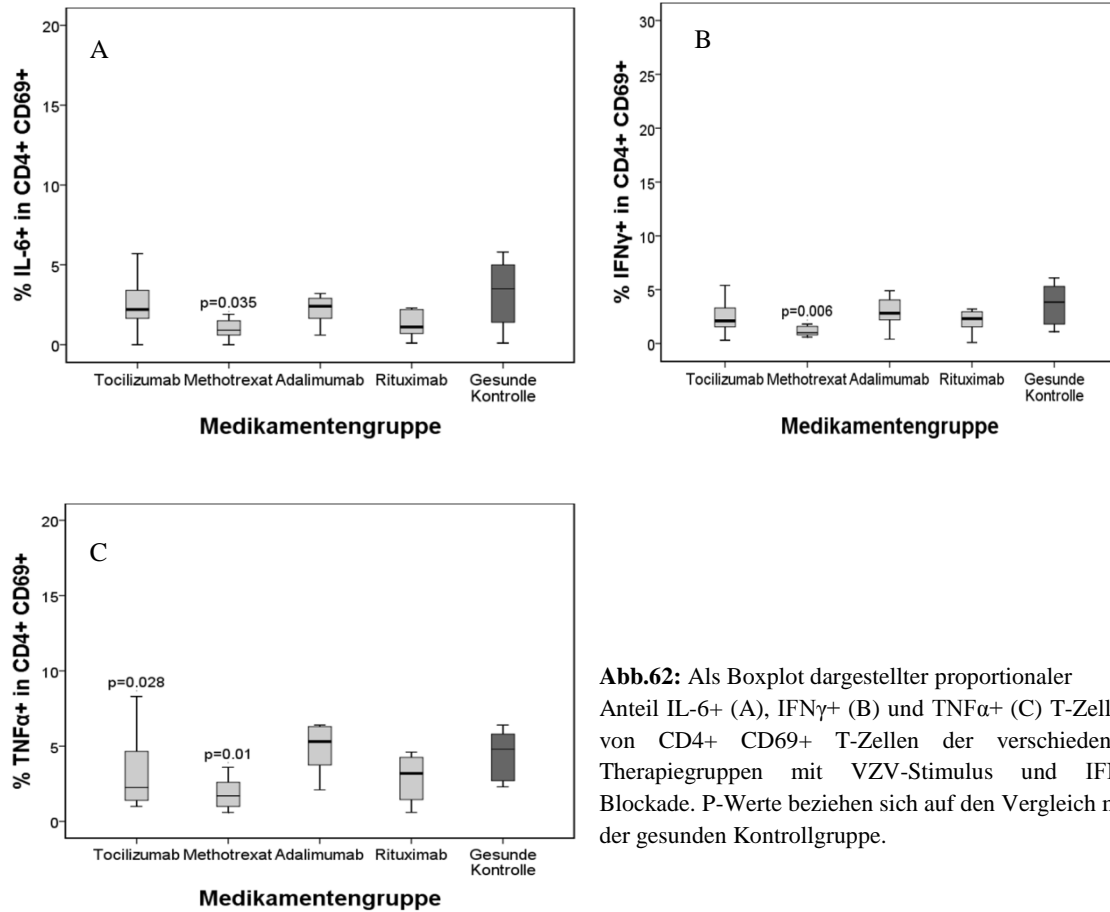
Bei den proportionalen Anteilen von IL-6+, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

#### 3.8.2 CD4+ CD69+ T-Zellen

Bei den proportionalen Anteilen der IL-6+ CD4+ CD69+ T-Zellen zeigte sich die Gruppe der Methotrexat Patienten bezogen auf die Kontrollgruppe signifikant in der IL-6 Produktion vermindert. Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab waren in Bezug auf die gesunden Kontrollen gleichwertig, Abb. 62 A.

Bei den aktivierten CD4+ T-Zellen zeigten sich die Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab in der IFN $\gamma$  Produktion gegenüber der Kontrollgruppe gleichwertig. Die

IFN $\gamma$  Werte der Methotrexat Gruppe waren gegenüber den gesunden Kontrollen deutlich vermindert, Abb. 62 B.



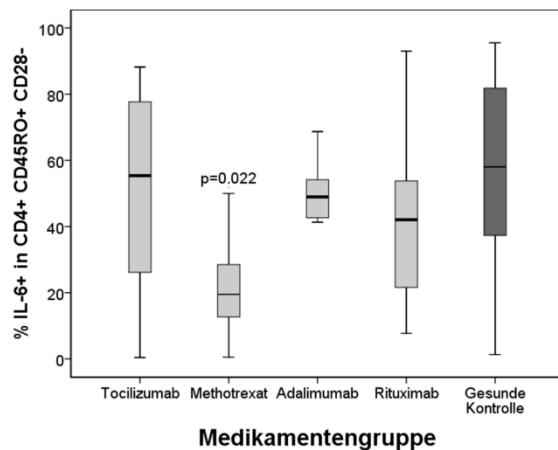
**Abb.62:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A), IFN $\gamma$ + (B) und TNF $\alpha$ + (C) T-Zellen von CD4+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der TNF $\alpha$  Produktion der aktivierten CD4+ T-Zellen fand sich neben Methotrexat auch Tocilizumab verändert. Im Verhältnis zu der Kontrollgruppe waren die Werte der Adalimumab- und Rituximab-Gruppe nicht abweichend, Abb. 62 C. Tocilizumab zeigte sich genauso wie Methotrexat signifikant vermindert.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.3 CD4+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Bei der IL-6 Produktion der CD4+ Effektor T-Zellen lag erneut nur Methotrexat unter dem Niveau der Kontrollen. Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab wiesen denselben Produktionsbereich wie die Kontrollgruppe auf, Abb. 63. Methotrexat zeigte sich statistisch signifikant vermindert.

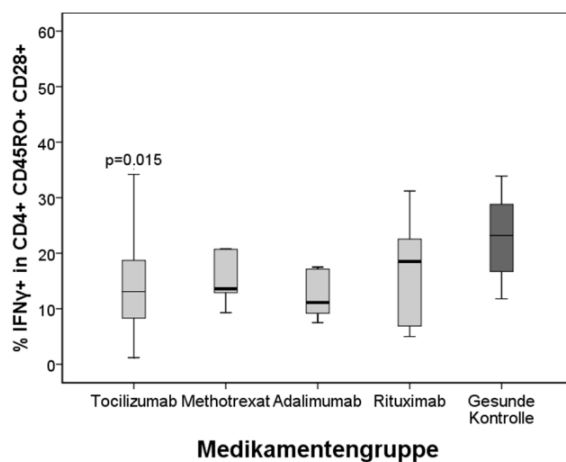


**Abb. 63:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.4 CD4+ CD45RO+ CD28+ (Memory) T-Zellen

Bei den CD4+ Memory T-Zellen lagen die Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab mit ihrer IFN $\gamma$  Produktion auf einer Höhe mit den gesunden Kontrollen, Abb. 64. Die Tocilizumab Patienten zeigten signifikant niedrigere Werte.

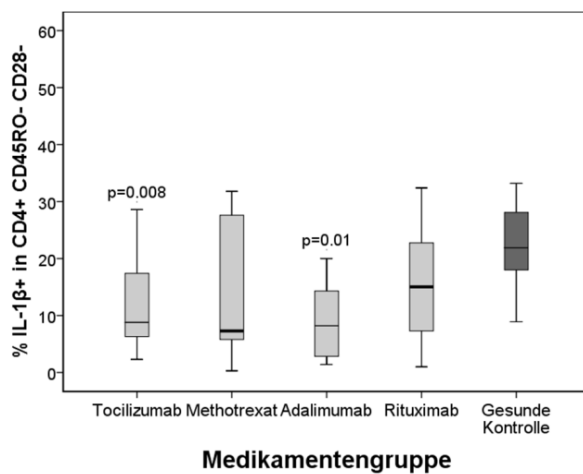


**Abb. 64:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-6+, IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.5 CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen

Bei den CD4+ TEMRA T-Zellen fand sich ein gemischteres Bild in der IL-1 $\beta$  Produktion. Sowohl Tocilizumab Patienten, als auch Adalimumab Patienten waren signifikant in ihrer IL-1 $\beta$  Produktion im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, Abb. 65. Methotrexat und Rituximab waren in ihrer Produktion nicht abweichend zur Kontrolle.

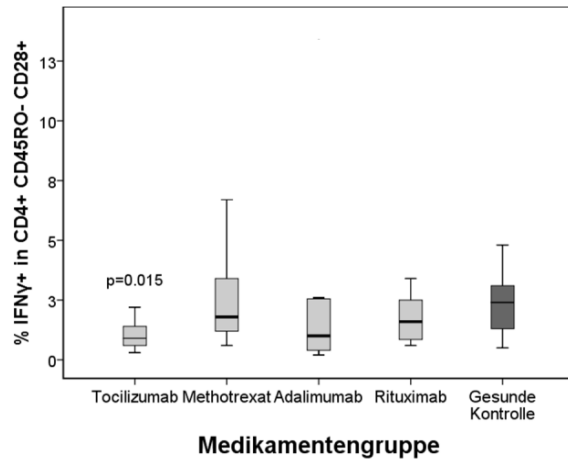


**Abb. 65:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-1 $\beta$ + T-Zellen von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-6+, IFN $\gamma$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.6 CD4+ CD45RO- CD28+ (naive) T-Zellen

Bei der IFN $\gamma$  Produktion der naiven CD4+ T-Zellen zeigte sich Tocilizumab verändert. Die Kontrollen lagen mit den Gruppen Methotrexat, Adalimumab und Rituximab in einer Ebene, Abb. 66. Bei den Patienten der Tocilizumabgruppe fand sich eine signifikante Verminderung.



**Abb. 66:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil  $\text{IFN}\gamma^+$  T-Zellen von  $\text{CD4}^+$   $\text{CD45RO}^-$   $\text{CD28}^+$  T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und  $\text{IFN}\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

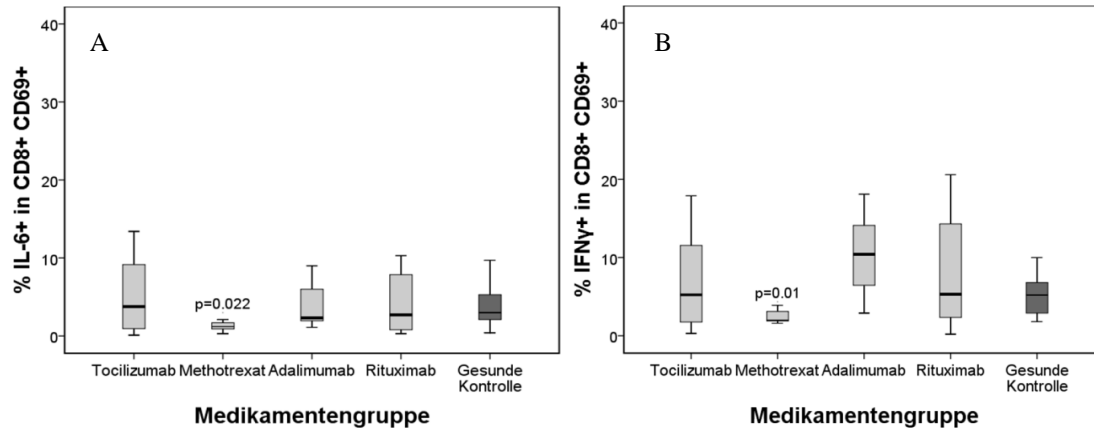
Bei den proportionalen Anteilen von  $\text{IL-6}^+$ ,  $\text{IL-1}\beta^+$  und  $\text{TNF}\alpha^+$  T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.7 $\text{CD8}^+$ T-Zellen

Bei den  $\text{CD8}^+$  T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger  $\text{IFN}\gamma$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von  $\text{IFN}\gamma^+$ ,  $\text{TNF}\alpha^+$ ,  $\text{IL-1}\beta^+$  und  $\text{IL-6}^+$  T-Zellen.

### 3.8.8 $\text{CD8}^+$ $\text{CD69}^+$ T-Zellen

Bei den aktivierten  $\text{CD8}^+$  T-Zellen gab es in der IL-6 Produktion eine Abweichung von der Kontrollgruppe. Hier lag die IL-6 Produktion der Methotrexat Patienten statistisch signifikant vermindert zur Kontrollgruppe vor. Die medianen Werte der anderen Gruppen waren als gleichwertig zur Kontrollgruppe zu betrachten, Abb. 67 A.



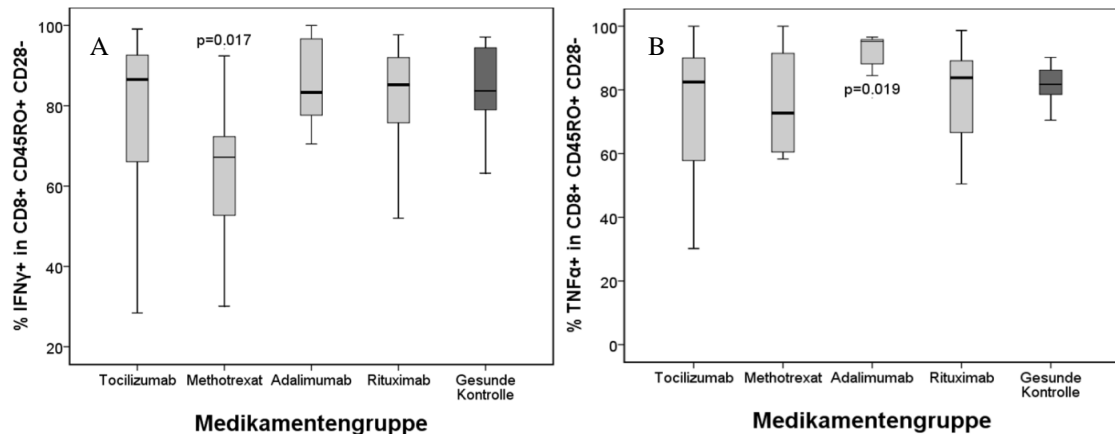
**Abb. 67:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IL-6+ (A) und IFN $\gamma$ + (B) T-Zellen von CD8+ CD69+ T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei der IFN $\gamma$  Produktion der aktivierten CD8+ T-Zellen zeigte sich Methotrexat deutlich vermindert. Die mediane IFN $\gamma$  Produktion lag signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe, Abb. 67 B. Die anderen Gruppen verhielten sich in ihrer Produktion der Kontrolle entsprechend und lagen mit ihren Medianen in einem Niveau mit dieser.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-1 $\beta$ + und TNF $\alpha$ + T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.9 CD8+ CD45RO+ CD28- (Effektor) T-Zellen

Betrachtet man nun die CD8+ Effektor T-Zellen in ihrer IFN $\gamma$  Produktion, so fiel ebenfalls eine Abweichung auf. Die Gruppe der Methotrexat Patienten wich stark nach unten von Kontrollgruppe ab und war damit statistisch signifikant, Abb. 68 A. Die anderen Gruppen wichen nicht von den Werten der Kontrollgruppe ab.



**Abb. 68:** Als Boxplot dargestellter proportionaler Anteil IFN $\gamma$ <sup>+</sup> (A) und TNF $\alpha$ <sup>+</sup> (B) T-Zellen von CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T-Zellen der verschiedenen Therapiegruppen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade. P-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den CD8<sup>+</sup> Effektor T-Zellen lag die TNF $\alpha$  Produktion in der Therapiegruppe Adalimumab signifikant höher, Abb. 68 B.

Bei den proportionalen Anteilen von IL-6<sup>+</sup> und IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied.

### 3.8.10 CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> (Memory) T-Zellen

Bei den CD8<sup>+</sup> Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

### 3.8.11 CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> CD28<sup>-</sup> (TEMRA) T-Zellen

Bei den CD8<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

### 3.8.12 CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> CD28<sup>+</sup> (naive) T-Zellen

Bei den CD8<sup>+</sup> naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.



### 3.8.13 Übersichtsdarstellung der Ergebnisse

Die folgenden Tabellen (Tab. 20-31) zeigen die Ergebnisse als Übersichtstabelle. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe. (—) bedeutet, dass kein Effekt vorliegt.

Tabelle 20 stellt die Ergebnisse der CD4<sup>+</sup> T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus im Vergleich dar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Methotrexat zu einer Hemmung der aktivierten CD69<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-Zellen führt und auch die intrazelluläre Zytokinproduktion in TEMRA und Memory CD4<sup>+</sup> T-Zellen negativ beeinflusst, s. Tab. 20. Für die anderen Therapiegruppen konnte insbesondere ein negativer Einfluss auf die Zytokinproduktion in TEMRA und Memory CD4<sup>+</sup> T-Zellen festgestellt werden. Die Wirkung auf die VZV-spezifische intrazelluläre Zytokinproduktion bleibt jedoch in den Therapiegruppen relativ unbeeinflusst.

**Tab. 20:** Übersicht über die prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

CD4+		Adalimumab		Methotrexat		Rituximab		Tocilizumab	
		ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV
CD4+	[%] IL-6	—	—	↓	↓	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	↓	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	↓	↓
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	—	↓	↓	—	—	↓	—
	[%] CD69+IL-6+	—	—	↓	↓	—	—	—	—
	[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	↓	↓	—	—	↓	—
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	↓	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	↓	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	↓	↓	↓	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	↓	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	↓	↓	↓	↓	↓	—	↓	↓
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	↓	↓	↓	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	↓	—	↓	—	↓	—	↓	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	↓	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 21 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus im Vergleich dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 21:** Übersicht über die prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

CD8+		Adalimumab		Methotrexat		Rituximab		Tocilizumab	
		ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV	ohne VZV	mit VZV
CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	↓	↓
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	↑	↓	↓	—	—	—	—
	[%] CD69+IL-6+	—	—	↓	↓	—	—	—	—
	[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	↑	—	—	—	—	↓	—
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	↓	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	↑	—	—	—	—	—	—
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—	—	↓	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	—	↓
	[%] IL-1 $\beta$ +	↓	—	—	—	↓	—	↓	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—	—	—	—
	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—	—	—	—

Hierbei zeigte sich zusammenfassend vor allem ein negativer Effekt von Methotrexat auf die aktivierten CD69+ CD8+ T-Zellen.

Tabelle 22 stellt die Ergebnisse der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich hier auf die Therapiegruppe unterteilt nach Zoster-Anamnese. Nur für die Gruppen Tocilizumab und Methotrexat betragen die Fallzahlen in den genannten Untergruppen  $\geq 4$  und konnten statistisch ausgewertet und verglichen werden.

**Tab. 22:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (–) bedeutet kein Effekt.

		CD4+		Methotrexat		Tocilizumab	
				Zoster	kein Zoster	Zoster	kein Zoster
mit VZV-Stimulus	ohne Zytokinblockade	CD4+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	—	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	↓	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	

Zusammenfassend gab es zwischen den Therapiegruppen keinen Unterschied zwischen Patienten mit Zoster-Anamnese und Patienten ohne Zoster-Anamnese.

Tabelle 23 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich hier auf die Therapiegruppe unterteilt nach Zoster-Anamnese.

**Tab. 23:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (–) bedeutet kein Effekt.

		CD8+	Methotrexat		Tocilizumab		
			Zoster	kein Zoster	Zoster	kein Zoster	
mit VZV-Stimulus	ohne Zytokinblockade	CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	—	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	↓
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—

Ebenso zeigte sich auch hier zusammenfassend bei CD8+ T-Zellen aus verschiedenen Therapiegruppen kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Zoster-Anamnese.

Tabelle 24 stellt die Ergebnisse der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 24:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD4+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab		
mit VZV-Stimulus	mit IL-6 Blockade	CD4+	[%] IL-6	—	↓	—	—	
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	↓	
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	↓	—	—	
			[%] CD69+IL-6+	—	↓	—	—	
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	—	↓		
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	↓	—	—	
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
		TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	↓	—	↓	
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
			[%] IL-1 $\beta$ +	↓	↓	—	↓	
		Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
			[%] IL-6+	—	↓	—	—	
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	↓	
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
				[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—

Zusammenfassend wurde vor allem unter IL-6 Blockade der negative Effekt von Methotrexat auf die Zytokinproduktion von aktivierten CD69+ CD4+ T-Zellen und TEMRA T-Zellen deutlich.

Tabelle 25 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht (↑) oder vermindert (↓) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 25:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte (↑) oder verminderte (↓) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD8+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit IL-6 Blockade	CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	↑	↓	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	↓	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	↑	—	—	—
	Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	↓	—	—
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—
	Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	—
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	↓	—	—
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	↓
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	↓	—	↓
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	↓	—	—
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	—
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	—
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	—

In CD8+ T-Zellen zeigt sich ein ähnlicher Effekt, wie unter CD4+ T-Zellen mit in vitro IL-6 Blockade, nämlich eine verringerte Zytokinproduktion von CD69+ aktivierten CD8+ T-Zellen in der Methotrexat Therapiegruppe.

Tabelle 26 stellt die Ergebnisse der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 26:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD4+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit TNF $\alpha$ Blockade	CD4+	[%] IL-6	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	$\downarrow$	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	$\downarrow$	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	$\downarrow$	—	$\downarrow$
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	$\downarrow$	—	—	$\downarrow$
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—

Bei zusätzlicher in vitro Blockade von TNF $\alpha$  zeigte sich erneut hauptsächlich die Zytokinproduktion der CD69+ CD4+ T-Zellen bei den Methotrexat Patienten beeinflusst.



Tabelle 27 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 27:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD8+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit TNF $\alpha$ Blockade	CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	$\uparrow$	—	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
	Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	

Bei den CD8+ T-Zellen zeigen sich kaum Einflüsse auf die intrazelluläre Zytokinproduktion unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger in vitro durchgeführter TNF $\alpha$  Blockade.

Tabelle 28 stellt die Ergebnisse der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 28:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD4+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit IL-1 $\beta$ Blockade	CD4+	[%] IL-6	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	$\downarrow$	—	—
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	$\uparrow$	—
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	$\downarrow$	—	$\downarrow$	$\downarrow$	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	

Bei den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade waren die Zytokinproduktionen der CD69+ und TEMRA T-Zellen der Methotrexat Patienten stark negativ beeinflusst. Allerdings waren hier auch die Zytokinproduktionen der TEMRA T-Zellen der anderen Therapiegruppen (Adalimumab, Tocilizumab, Rituximab) negativ beeinflusst.

Tabelle 29 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 29:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD8+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit IL-1 $\beta$ Blockade	CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	$\uparrow$	—	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	—	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
		[%] CD69+TNF $\alpha$ +	$\uparrow$	—	—	—	
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	$\downarrow$	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	$\downarrow$	$\downarrow$	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	

Bei den CD8+ T-Zellen fanden sich mit VZV-Stimulus und zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade nur geringe Veränderungen. Die CD69+ T-Zellen der Adalimumab Patienten zeigten eine positive Beeinflussung, die IL-6 Produktion der naiven und TEMRA T-Zellen der Methotrexat Patienten allerdings eine negative.

Tabelle 30 stellt die Ergebnisse der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 30:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD4+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit IFN $\gamma$ Blockade	CD4+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	$\downarrow$	—	$\downarrow$
		Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	$\downarrow$	—	—	$\downarrow$
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
		Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	$\downarrow$
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—

Bei den CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade zeigte sich erneut der größte Einfluss bei den Methotrexat Patienten, besonders in der Gruppe der CD69+ T-Zellen kam es zu einer Verringerung der intrazellulären Zytokinproduktion.

Tabelle 31 stellt die Ergebnisse der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade dar. Signifikante Abweichungen sind als erhöht ( $\uparrow$ ) oder vermindert ( $\downarrow$ ) dargestellt und beziehen sich immer auf die gesunde Kontrollgruppe.

**Tab. 31:** Übersicht über prozentuellen Anteile der Zytokine und T-Zell-Subpopulationen in den CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade, dargestellt als signifikant erhöhte ( $\uparrow$ ) oder verminderte ( $\downarrow$ ) Zytokinproduktion, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. (—) bedeutet kein Effekt.

		CD8+	Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	
mit VZV-Stimulus	mit IFN $\gamma$ Blockade	CD8+	[%] IL-6	—	—	—	—
			[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—
			[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+IFN $\gamma$ +	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-6+	—	$\downarrow$	—	—
			[%] CD69+IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—
			[%] CD69+TNF $\alpha$ +	—	—	—	—
	Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	$\downarrow$	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	$\uparrow$	—	—	—	
	Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	
	Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	—	—	—	—	
		[%] IFN $\gamma$ +	—	—	—	—	
		[%] IL-1 $\beta$ +	—	—	—	—	
		[%] TNF $\alpha$ +	—	—	—	—	

Bei den CD8+ T-Zellen zeigten sich erneut die CD69+ T-Zellen der Methotrexat Patienten als negativ beeinflusst durch den VZV-Stimulus mit gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade.

## 4 Diskussion

Die Grundlage für diese Arbeit waren sowohl Studien die darauf hindeuteten, dass für Patienten mit RA unter Biologika Therapie ein erhöhtes Infektionsrisiko bestünde<sup>67,68</sup> als auch Studien die besagten, dass es kein erhöhtes Risiko gäbe.<sup>69,70</sup> Die Zoster-Erkrankung ist die häufigste opportunistische Infektion unter Behandlung der RA.<sup>37</sup> Bei welchen Biologika das Risiko erhöht ist und es in Folge zu schweren systemischen Zoster-Infektionen kommt, ist nicht eindeutig geklärt.<sup>37,49,52,53</sup>

Diese Arbeit stellte die Immunantwort der RA Patienten auf zellulärer Ebene dar und es wurde *in vitro* simuliert, wie die T-Zellen dieser Patienten, verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv, auf einen viralen Reiz, Varizella-Zoster-Virus (VZV), reagierten. Die T-Zellen wurden mittels Durchflusszytometrie untersucht und in die verschiedenen Subpopulationen unterteilt. Für jede dieser Subpopulationen wurden die Zytokinprofile von IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  dargestellt und gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe statistisch ausgewertet. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede bei den intrazellulären Zytokinproduktionen in Abhängigkeit von der Therapie des Patienten.

### 4.1 VZV-spezifische Antikörper-Konzentrationen

Bei allen beteiligten Probanden wurden die spezifischen VZV-Antikörper mittels ELISA Verfahren ermittelt. Hier zeigte sich einerseits, dass in allen Gruppen hoch positive Konzentrationen >110 IE/L vorlagen und andererseits kein Unterschied zwischen Patienten mit einer Zoster-Erkrankung in der Vergangenheit und keiner Zoster-Erkrankung vorlag. Die Daten der Zoster-Patienten, wie lange die Erkrankung zurücklag, konnten nicht erhoben werden, sodass hier in Anbetracht eines möglichen Booster-Effektes durch umweltbedingte VZV-Wildtyp Expositionen oder durch die Herpes Zoster Reaktivierung selbst keine Auswertung erfolgen konnte. Es ist möglich, dass eine endogene Reaktivierung von VZV zu einer Aktivierung und Expansion von VZV-spezifischen CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen führt, die dann wiederum für die Zeit ihrer Persistenz vor einer Reaktivierung schützen.<sup>71</sup>

Weiterhin zeigte sich, dass es zwischen RA Patienten und gesunden Kontrollen keinen Unterschied in der Antikörper-Konzentration gab. Grundsätzlich gibt es für VZV keine sicher protektiven Antikörper-Werte.<sup>58</sup> Aus Studien bei Schwangeren, die VZV exponiert waren, konnte am ehesten eine protektive Antikörper-Konzentration bei Werten >100 IE abgeleitet werden.<sup>58</sup> Somit zeigten die in der Arbeit untersuchten RA Patienten nach dieser Definition protektive humorale Antikörper-Konzentrationen.

## **4.2 Avidität und Korrelation**

Es wurde auch die Avidität der spezifischen VZV-Antikörper mittels ELISA getestet und ausgewertet, um die Bindungsfähigkeit und damit die Qualität der Antikörper zu untersuchen. Bei allen Gruppen lagen die Werte im hochwertigen Grenzbereich zwischen 40-60% RAI oder darüber. Ein RAI >60% wurde als hoch-avide Antikörper klassifiziert.<sup>58,59</sup> Die Avidität ist neben der quantitativen Konzentration die zweite Säule der Funktionalität von Antikörpern. Die Ausbildung von hoch-aviden Antikörpern wird auch als Parameter für die Selektion von hoch-affinen B-Zell Klonen gewertet und stellt einen Indikator für die humorale Langzeit-Immunität dar.<sup>58,72</sup> Da Patienten mit RA ebenfalls den Risiken der Immunsuppression unterliegen und man bei organtransplantierten Patienten hatte zeigen können, dass diese eine verringerte VZV-Avidität bei normwertigen IgG-Konzentrationen aufwiesen, wurde hier die Avidität ebenfalls gesondert untersucht.<sup>58</sup>

Innerhalb der untersuchten Therapiegruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den RAI Werten zwischen Patienten mit Zoster-Anamnese und ohne Zoster-Anamnese. Im Vergleich der Avidität der Therapiegruppen mit den gesunden Kontrollen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Zwischen VZV-spezifischen Antikörper-Konzentrationen und der Avidität zeigte sich in keiner Therapiegruppe eine Korrelation. Eine Studie hatte bereits zeigen können, dass die Antikörper-Konzentration nicht notwendigerweise mit der Avidität korreliert.<sup>58</sup> Avidität stellt einen klonalen Ausreifungsprozess von hochaviden B-Zell-Klonen dar und ist vor allem zeitabhängig, mit einem Anstieg nach mehreren Monaten nach Erstkontakt.<sup>72</sup> Währenddessen zeigen sich Antikörper-Konzentrationen kurzfristig durch

VZV-Exposition geboostert und nehmen dann wieder ab.<sup>72</sup> Ein unterschiedlicher Zeitverlauf dieser beider Parameter könnte somit die fehlende Korrelation erklären.

Somit scheint die immunsuppressive Therapie der untersuchten RA Patienten kaum Einfluss auf die klonale B-Zell Selektion von VZV-spezifischen B-Zell-Klonen und damit auf die Avidität der Antikörper zu haben.

### **4.3 Zytokinproduktionen mit und ohne VZV-Stimulus**

#### **4.3.1 CD4+ T-Zellen**

Bei der Auswertung der Zytokinprofile mit und ohne VZV-Stimulus zeigten sich einige signifikante Ergebnisse. So zeigten sich bei den CD4+ T-Zellen bei den Methotrexat-therapierten Patienten verringerte IL-6 Werte gegenüber der Kontrollgruppe mit und ohne VZV-Stimulus. Die Patienten mit Tocilizumab zeigten dagegen keine verringerte IL-6 Antwort unter unstimulierten aber auch mit VZV stimulierten Bedingungen. In der Literatur finden sich Angaben zu erhöhten IL-6 Werten im Blut unter Tocilizumab Therapie, deren Ursachen bisher ungeklärt sind und eine erhöhte intrazelluläre Produktion möglich sein könnte.<sup>73</sup> Die hier erhobenen Ergebnisse entsprechen der Vorstellung des Wirkprinzips von Tocilizumab, der ein Antikörper gegen den löslichen als auch den membrangebundenen IL-6 Rezeptor darstellt, und auf die intrinsische IL-6 Produktion eher keinen Einfluss hat.<sup>74</sup> Durch Stimulation mit Ionomycin und PMA und danach Hemmung des Golgi-Apparats durch Brefeldin, wird IL-6 intrazellulär akkumuliert und nicht sezerniert. Die hier durchgeführte intrazelluläre flowzytometrische Messung von IL-6 sollte somit von einer externen IL-6-Hemmung des Rezeptors nicht oder kaum beeinflusst werden.

Weiterhin zeigte sich, dass Tocilizumab-Patienten ohne VZV-Stimulus verringerte IFN $\gamma$  Werte aufwiesen, was einer Einflussnahme auf IFN $\gamma$  bei Blockade des IL-6 Rezeptors andeuten würde, was zu den Ergebnissen von Mizwicki et. al. passen würde.<sup>75</sup>

Unter VZV-Stimulus zeigte sich die IFN $\gamma$  Produktion dann wieder den gesunden Kontrollen entsprechend gleichwertig und somit trotz eventueller Interaktionen durch IL-6-Rezeptorblockade der Immunabwehrlage gegen VZV entsprechend reagibel, was



auch den Ergebnissen einer Studie zur Abwehr von *Mycobacterium tuberculosis* unter Tocilizumab entspricht.<sup>76</sup>

Die IL-1 $\beta$  Produktionen waren nur bei den Tocilizumab Patienten verringert. Nicht nur mit VZV sondern auch ohne VZV-Stimulus zeigten hier die CD4+ T-Zellen verringerte Spiegel an intrazellulärem IL-1 $\beta$ . IL-1 $\beta$  ist ein bedeutendes Zytokin des Inflammasoms<sup>77,78</sup> und ist integraler Bestandteil der proinflammatorischen Zytokinkaskade bei RA und anderen Autoimmun- und Autoinflammationserkrankungen.<sup>78,79</sup> IL-1 $\beta$  wirkt synergistisch pro-inflammatorisch mit IL-6 und induziert dieses.<sup>79,80</sup> Tocilizumab scheint somit indirekt auch die IL-1 $\beta$  Produktion zu hemmen.<sup>81</sup> Eine mögliche Blockade durch Tocilizumab wäre ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen dieses Regelkreises, da man bisher eher davon ausgeht, dass IL-1 $\beta$  einem vorgeschalteten Regelkreis der proinflammatorischen Zytokine agiert,<sup>79</sup> aber ein Synergismus zwischen IL-6 und IL-1 $\beta$  schon mehrfach beschrieben wurde und eine Blockade von IL-1 $\beta$  in reduzierten Spiegeln von IL-6 und IL-8 resultiert.<sup>10,79,82</sup> Zu bedenken ist auch die Tatsache, dass 35% der hier untersuchten Tocilizumab Patienten ebenfalls mit Methotrexat therapiert wurden, eine Auswertung sollte immer im Vergleich zu Methotrexat betrachtet werden. Hinsichtlich des konkomitanten Effekts von Methotrexat wurden in dieser Arbeit keine Analysen durchgeführt.

Bei den TNF $\alpha$  Produktionen der CD4+ T-Zellen zeigte sich für keine der Gruppen eine Differenz zur Kontrollgruppe, weder in der Kategorie mit VZV-Stimulus noch ohne VZV-Stimulus. Dies spiegelt die bisher vorherrschende Meinung wieder, dass TNF $\alpha$  bei der RA als eines der wichtigsten Therapieziele gilt, aber es nach wie vor ungeklärt ist, welche Position es bei der T-Zell gestützten Immunantwort besetzt. Es fungiert zwar als starker Promoter für proinflammatorische Zytokine, aber seine genaue Rolle ist in der Kaskade der RA noch ungeklärt.<sup>10</sup> Es scheint, dass TNF $\alpha$  seine Hauptwirkung eher im angeborenen Immunsystem als im erworbenen T- und B-Zell gestützten Immunsystem entfaltet, was auch den geringen Einfluss einer VZV-Stimulation als Recall-Antigen des erworbenen Immunsystem erklären könnte.<sup>83</sup>

Möglicherweise spielt sich allerdings in der Ätiopathogenese der RA die TNF $\alpha$ -induzierte Inflammation vor allem lokal im Gelenk ab und spiegelt sich nur in einem geringen Ausmaß systemisch wieder, weshalb hier auch ein geringerer Einfluss externer Stimuli, wie VZV, zu erwarten wäre.<sup>84-87</sup>

Besonders interessant ist es, dass bei den Adalimumab Patienten keine verringerten Zytokinwerte auffielen, obwohl alle in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden.

#### **4.3.2 CD4+ CD69+ T-Zellen**

Bei den CD4+ CD69+ T-Zellen zeigte sich bei den Methotrexat Patienten die breiteste Auswirkung. Sowohl IL-6, IFN $\gamma$  als auch TNF $\alpha$  zeigten hier signifikant verringerte Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und unter beiden Bedingungen, mit und ohne VZV-Stimulus. Die Tocilizumab Patienten wiesen nur ohne VZV-Stimulus verringerte Werte von IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  auf, zeigten aber eine vergleichbare Reaktion wie gesunde Probanden nach VZV-Stimulus. Methotrexat hat einen breiten Einfluss auf mehrere Zytokine<sup>88</sup>, da sein Wirkmechanismus sich nicht auf ein gezieltes Zytokin oder dessen Zielstruktur reduziert, sondern es als Folsäure-Antagonist in die DNA-Synthese eingreift und auf den Adenosinstoffwechsel einwirkt mit suppressiven und anti-proliferatorischen Wirkungen.<sup>29,31</sup>

#### **4.3.3 CD4+ Effektor- und Memory T-Zellen**

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen lag nur für die Methotrexat Patienten eine verringerte intrazelluläre IFN $\gamma$  Produktion unter VZV-Stimulus vor. Der größte Einfluss von Methotrexat wird vor allem für Effektor T-Zellen beschrieben.<sup>31,32</sup>

Bei den Memory T-Zellen kam es zu vielfältigeren Unterschieden. Methotrexat zeigte erneut verringerte IL-6 Produktionswerte mit und ohne VZV-Stimulus. Ebenso waren für Methotrexat die IFN $\gamma$  und IL-1 $\beta$  Werte ohne VZV-Stimulus in der Memory T-Zell-Subpopulation signifikant vermindert. Dies zeigt den breiten Einfluss von Methotrexat auch auf die für die zelluläre Langzeit-Immunität wichtigen Memory T-Zellen.

Bei den Rituximab Patienten zeigten sich innerhalb der Memory T-Zellen verminderte Spiegel von IL-6 und IFN $\gamma$  ohne VZV-Stimulus. Unter Stimulation mit VZV kam es zu

normwertigen Anteilen dieser Zytokine verglichen mit den gesunden Kontrollen. Erneut zeigt sich, dass durch die spezifische Stimulation mit VZV, ein Defizit in der Zytokin-Produktion durch immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie überwunden werden kann. Von einer effizienten zellulären Immunreaktion gegen VZV ist daher zumindest laborchemisch auszugehen.

Ähnliches zeigte sich bei den CD4+ Memory T-Zellen von Adalimumab Patienten unter VZV Stimulation. Hier zeigte sich bei den Adalimumab Patienten ohne VZV-Stimulus ein verringerter intrazellulärer Anteil IFN $\gamma$ + Memory T-Zellen. Unter VZV-Stimulus reagierten die Zellen aber mit einer normwertigen Produktion von IFN $\gamma$ . Dieser hemmende Einfluss auf Memory T-Zellen durch Adalimumab mit der Fähigkeit der normwertigen Zytokinproduktion unter viralem Stimulus ist bisher auch noch nicht in der Literatur beschrieben und könnte in Hinblick auf das Risikoprofil für Infektionserkrankungen unter Adalimumab und Rituximab Therapie weiter untersucht werden.

Bei den Tocilizumab Patienten zeigten sich nur bei der IFN $\gamma$  Produktion ohne VZV-Stimulus verminderte Werte. Hier waren die T-Zellen unter VZV-Stimulus ebenfalls in der Lage, verglichen mit der Kontrollgruppe, normwertige Zytokinspiegel zu produzieren.

#### **4.3.4 CD4+ CD45RO- CD28- (TEMRA) T-Zellen**

Die TEMRA T-Zellen zeigen sich besonders bei latenten Infektionen wie CMV vermehrt.<sup>5</sup> Ihre Besonderheit sind die Langlebigkeit wie Memory T-Zellen in Kombination mit ihrer Effektor-T-Zell Funktion, daher werden sie oft auch als T-Effektor-Memory Zellen bezeichnet.<sup>5</sup> Sie exprimieren zytotoxische Substanzen wie Granzyme und Perforin B und zeigen sich resistenter gegen apoptotische Einflüsse.<sup>5</sup> In ihren Eigenschaften zeigen sie eine höhere Serumkonzentration von IFN $\gamma$  als Zeichen eines erhöhten Aktivitätslevels.<sup>5</sup> Dieses erhöhte Grundlevel der IFN $\gamma$  Produktion in der TEMRA T-Zell-Subpopulation zeigte sich in dieser Arbeit ebenfalls, im Vergleich zu niedrigeren proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$  bei den naiven und Memory T-Zellen.

Die Effektor CD4<sup>+</sup> T-Zellen zeigen jedoch ein wesentlich höheres IFN $\gamma$  Produktionsniveau als die TEMRA T-Zellen unter spezifischer VZV Stimulation.

Bei den TEMRA T-Zellen kam es bei den Methotrexat Patienten wieder zu verringerten intrazellulären Zytokinproduktionen von IL-6 und IL-1 $\beta$  mit und ohne VZV-Stimulus, IFN $\gamma$  zeigte nur unter VZV-Stimulus signifikant niedrigere Werte bei den Methotrexat Patienten. Rituximab zeigte für die TEMRA T-Zell-Subpopulation ohne VZV-Stimulus sowohl verringerte IL-6, als auch IL-1 $\beta$  Werte. Unter VZV-Stimulus waren die intrazellulären Zytokinproduktionen gleichwertig zu den Kontrollen.

Bei den Tocilizumab und Adalimumab Patienten fanden sich für die TEMRA T-Zell-Subpopulation nur verringerte IL-1 $\beta$  Werte. Diese waren sowohl unter VZV als auch ohne VZV-Stimulus im Verhältnis zur gesunden Kontrollgruppe vermindert. Unter VZV-Stimulus kam es zwar zu einem Anstieg der Produktion von IL-1 $\beta$ , dennoch lag das Wertenniveau unter dem der Kontrollen. Eine mögliche verringerte Abwehr von latenten Infektionen durch Hemmung der vorgeschalteten proinflammatorischen Kaskade von IL-1 $\beta$  ist somit denkbar, aber anhand der nur intrazellulär gemessenen Zytokinwerte schwer validierbar.

Die größte Wirkung hat also erneut Methotrexat auf die Zytokinproduktion der TEMRA T-Zellen. Ein möglicher Zusammenhang, dass die so gehäuften Zoster-Infektionen unter Therapie bei RA Patienten<sup>37,63</sup> auf die Hemmung der TEMRA T-Zellen durch Methotrexat zurückführbar sei, ist nicht ausgeschlossen und sollte gerade in Hinblick auf die so häufig genutzten Kombinationstherapien von Biologika mit Methotrexat getrennt untersucht werden.

Zahlreiche Publikationen zeigten, dass das Infektionsrisiko bei Biologika-therapierten RA Patienten unter konkomitanter Therapie mit Methotrexat und Glukokortikoiden deutlich ansteigt.<sup>38,53,63,89</sup>

Die Glukokortikoid-Therapie wurde allerdings in dieser Studie nicht berücksichtigt.

#### **4.3.5 CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> CD28<sup>+</sup> (naive) T-Zellen**

Bei den CD4<sup>+</sup> naiven T-Zellen zeigte sich nur für Tocilizumab ohne VZV-Stimulus eine verminderte IFN $\gamma$ <sup>+</sup> Fraktion. Hier reagierten die Zellen unter VZV-Stimulus

wieder im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer normwertigen Produktion. Jedoch tragen naive T-Zellen relativ wenig zur gesamten IFN $\gamma$  Produktion bei.<sup>90</sup>

#### **4.3.6 CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Die CD8+ T-Zellen sind bei der Abwehr von Virusinfektionen und insbesondere dem Schutz vor Reaktivierungen latenter Infektionen wie VZV sehr wichtig.<sup>91</sup> Bisher konnte man zwar im Gegensatz zu CD4+ T-Zellen keine spezifischen VZV-CD8+ T-Zellen finden und beschreiben, aber man hat zeigen können, dass bei Infektion mit anderen latenten Infektionserregern die CD8+ T-Zellen vermehrt gebildet und differenziert werden.<sup>91</sup> Bei schweren systemischen VZV-Infektionen hat man spezifisch für VZV beobachten können, dass eine verminderte Anzahl differenzierter CD8+ T-Zellen im Blut vorlag.<sup>91</sup> Diese Beobachtungen machen eine genaue Analyse der CD8+ T-Zellen bei VZV-Infektionen unter Immunsuppression notwendig, da eine weitreichende Mitbeteiligung an der Häufung von VZV-Infektionen möglich erscheint.

Bei den CD8+ T-Zellen zeigte sich nur der Anteil IL-1 $\beta$ + T-Zellen der Tocilizumab Patienten verringert. Dieser Effekt zeigte sich sowohl unter VZV als auch ohne VZV-Stimulus. Durch Hemmung des IL-6 Rezeptors kommt es wahrscheinlich zu einer intrazellulären Hemmung von IL-1 $\beta$ .<sup>81</sup> Dieser begleitende Effekt von Tocilizumab ist ein interessanter Punkt für weitergehende Untersuchungen, die die intrazelluläre Hemmung von IL-1 $\beta$  genauer analysieren.

Bei den aktivierten CD8+ CD69+ T-Zellen zeigte sich erneut für Methotrexat eine verminderte Zytokinproduktion von IL-6 und IFN $\gamma$ . Beide Zytokine waren unter VZV-Stimulus und ohne VZV-Stimulus vermindert.

Bei den Tocilizumab Patienten fand sich eine verringerte TNF $\alpha$  Produktion ohne VZV-Stimulus. Unter VZV Stimulus fehlte dieser Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe.

Bei den Adalimumab Patienten fand sich bei den mit VZV stimulierten T-Zellen eine erhöhte IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  Produktion, möglicherweise als Ausdruck einer suffizienten zellulären Aktivierung nach VZV Stimulation.

Bei den CD8<sup>+</sup> Effektor T-Zellen lagen bei den Methotrexat Patienten verminderte IL-6 Produktionen vor, die sich nur unter VZV-Stimulation zeigten. Ohne VZV-Stimulus waren die IL-6 Produktionen gleichwertig zu den gesunden Kontrollen.

Adalimumab zeigte mit VZV-Stimulus signifikant erhöhte TNF $\alpha$  Werte.

In der Gruppe der CD8<sup>+</sup> Memory T-Zellen zeigte sich in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$ .

Bei den CD8<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen lagen bei den Tocilizumab Patienten signifikant verminderte IL-6, IFN $\gamma$  und IL-1 $\beta$  Produktionen vor. IL-6 und IL-1 $\beta$  waren ohne VZV-Stimulus vermindert, IFN $\gamma$  nur unter VZV Stimulation. IL-1 $\beta$  war bei den Adalimumab und Rituximab Patienten ohne VZV-Stimulus signifikant vermindert.

Bei den naiven CD8<sup>+</sup> T-Zellen fanden sich in keiner Therapiegruppe veränderte Zytokinprofile. Dies bildet die unspezifische Funktion von naiven T-Zellen ab, die in der Abwehr spezifischer Infektionen wie z.B. VZV-Infektionen eine untergeordnete Rolle spielen und erst als differenzierte T-Zellen spezifische Zytokinprofile aufweisen.<sup>90</sup>

#### **4.4 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus mit und ohne Zoster**

Bei der Untersuchung der Zytokinproduktion unter VZV-Stimulus, aufgegliedert in Patienten mit Zoster-Erkrankung in der Vergangenheit und ohne durchgemachte Zoster-Erkrankung, fanden sich kaum signifikante Unterschiede. Die Werte wurden hierbei nur innerhalb der Therapiegruppen ausgewertet. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten nur die Gruppen Tocilizumab und Methotrexat mit Fallzahlen  $\geq 4$  ausgewertet werden. Bei allen anderen Gruppen konnte keine Auswertung bezüglich signifikanter Unterschiede erfolgen.

##### **4.4.1 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> (Effektor), CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> (Memory) und CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> CD28<sup>-</sup> (TEMRA) T-Zellen lagen keine Unterschiede in den Zytokinproduktionen zwischen Zoster-Anamnese und ohne Zoster-Anamnese in den Therapiegruppen Tocilizumab und Methotrexat vor. Hier scheint

somit ein Booster-Effekt der zellulären Immunantwort durch die Reaktivierung mit Zoster ausgeblieben zu sein.

Bei den naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen fand sich jedoch bei den Tocilizumab Patienten mit Zoster-Anamnese eine signifikant verringerte intrazelluläre IL-6 Produktion, was durch die Hemmung von IL-6 durch Tocilizumab erklärbar wäre.

#### **4.4.2 CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den Populationen CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> (Effektor), CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> (Memory) und CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> CD28<sup>-</sup> (TEMRA) T-Zellen fanden sich keine Unterschiede in den Zytokinproduktionen zwischen Zoster-Anamnese und ohne Zoster-Anamnese in den Therapiegruppen Tocilizumab und Methotrexat.

Ebenso wie bei den CD4<sup>+</sup> T-Zellen fand sich auch in der Gruppe der CD8<sup>+</sup> naiven T-Zellen ein signifikanter Unterschied in der Tocilizumab Gruppe. Hier lag für Patienten mit Zoster ein signifikant höherer IL-1 $\beta$  Wert vor als bei den Patienten ohne Zoster. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Vorstellungen einer stärkeren Immunantwort nach durchgemachter Reaktivierung des VZV.<sup>92</sup>

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der kaum vorhandenen Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurde im Folgenden nur noch die Therapiegruppe als Ganzes ausgewertet, immer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

### **4.5 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade**

Die Betrachtungen der Zytokinproduktionen bei VZV Stimulation und gleichzeitiger IL-6 Blockade in vitro durch einen monoklonalen Antikörper werden im folgenden diskutiert.

#### **4.5.1 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD4<sup>+</sup> T-Zellen war die IL-6 Produktion unter VZV-Stimulus und IL-6 Blockade unter Methotrexat signifikant vermindert. Ein Effekt auf die anderen Zytokine durch die zusätzliche Blockade von extrazellulärem IL-6 bei bestehender Methotrexat Therapie blieb überraschenderweise aus.

Bei den Tocilizumab Patienten, deren Lymphozyten auch zusätzlich IL-6 blockiert wurden, fand sich unter VZV-Stimulus nur eine Verringerung von IFN $\gamma$ + T-Zellen. Eine verringerte IL-1 $\beta$  Produktion, wie es unter VZV-Stimulus alleine aufgetreten war, zeigte sich bei zusätzlicher Blockade von IL-6 nicht.

Bei den aktivierten CD4+ CD69+ T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und IL-6 Blockade bei Methotrexat behandelten Patienten eine verringerte Produktion von IL-6 und IFN $\gamma$ . Dies entspricht den Ergebnissen mit alleiniger VZV Stimulation, jedoch zeigten sich bei nun gleichzeitiger IL-6 Blockade keine verringerten IL-1 $\beta$  Werte.

Bei den Tocilizumab Patienten fand sich nur eine verringerte TNF $\alpha$  Produktion, dies war bei alleiniger VZV Stimulation nicht aufgetreten.

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen kam es nur bei den Methotrexat Patienten zu signifikant verminderten Werten in der IL-6 Produktion.

Bei den CD4+ Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und IL-6 Blockade die Methotrexat Gruppe erneut mit verminderten IL-6 Werten. Methotrexat scheint somit von den hier gemessenen Zytokinen vor allem IL-6 zu beeinflussen.<sup>93</sup> Bei den Tocilizumab Patienten fanden sich signifikant verminderte IFN $\gamma$  Werte, die den synergistischen Effekt durch zusätzliche Blockade von freiem IL-6 und die folgende anti-inflammatorische Wirkung bekräftigen,<sup>75</sup> aber gleichzeitig ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellen könnten.

Bei den CD4+ TEMRA T-Zellen zeigten sich erneut die beiden Zytokine, IL-6 und IL-1 $\beta$ , signifikant verändert. Sowohl bei Tocilizumab, als auch bei Methotrexat behandelten Patienten war die Produktion von IL-6 und IL-1 $\beta$  vermindert. Dies passt zu den oben bereits erläuterten Überlegungen. In der Gruppe der Adalimumab Patienten war die IL-1 $\beta$  Produktion ebenfalls stark vermindert, was zu der Idee eines eventuellen Synergismus führen könnte, aber erst durch weitere Untersuchungen untermauert werden müsste. Auch die Vermutung auf eine möglicherweise verminderte Immunantwort bei Kombination von IL-6 Antagonisten und Adalimumab kann hier nur theoretisch überlegt werden, da dies in der klinischen Anwendung zu risikoreich erscheint und somit wenige Studien verfügbar sind.<sup>34,94</sup>



Bei den CD4<sup>+</sup> naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Therapie-Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

#### **4.5.2 CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD8<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

Bei den aktivierten CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen fiel erneut die Gruppe der Methotrexat Patienten mit verminderten IL-6 und IFN $\gamma$  Werten auf.

Bemerkenswert war hier, dass die bei Tocilizumab mit VZV-Stimulus festgestellte verminderte IL-1 $\beta$  Produktion unter zusätzlicher in vitro Blockade von IL-6 fehlte.

Die Adalimumab Patienten zeigten hingegen sowohl für IFN $\gamma$  als auch für TNF $\alpha$  stark erhöhte Werte in den aktivierten CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade.

Bei den CD8<sup>+</sup> Effektor- und Memory T-Zellen, mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade, war nur die Gruppe der Methotrexat Patienten mit einer verminderten IL-6 Produktion auffällig, die sich in der Gruppe der Effektor T-Zellen auch schon bei alleiniger Zugabe des VZV-Stimulus ohne zusätzliche IL-6 Blockade gezeigt hatte.

In der Gruppe der CD8<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen waren die Werte von IL-6 und IL-1 $\beta$ , mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade, bei den Methotrexat Patienten vermindert. Dies war bei alleiniger Gabe des VZV-Stimulus ohne zusätzliche IL-6 Blockade noch nicht der Fall gewesen und bestätigt erneut die Annahme, dass Methotrexat mit IL-6 Antagonisten synergistisch anti-inflammatorisch wirken.<sup>34</sup> Da diese Kombination aus Methotrexat und Tocilizumab bereits häufig klinisch eingesetzt wird<sup>34</sup>, scheint hier die anti-inflammatorische Wirkung genau so dosiert zu sein, dass nicht die verminderte Immunreaktion auf virale Stimuli überwiegt. Bei den Tocilizumab Patienten lag ein verminderter Anteil IFN $\gamma$ <sup>+</sup> und IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-Zellen vor, was zum Wirkprofil von Tocilizumab passt und durch Blockade des freien IL-6 ergänzt wird und es zu einer

verstärkten intrazellulären anti-inflammatorischen Wirkung kommt, die jedoch durch Mitbeteiligung des IFN $\gamma$  ein wahrscheinlich höheres Risiko für virale Infektionen birgt, sodass die Kombination von Biologika, die an derselben Stelle der Zytokinkaskade agieren nach wie vor klinisch nicht eingesetzt werden. Eine Kombination von Biologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Angriffspunkten stellen eine mögliche Erweiterung der Behandlungsoptionen dar, vor allem bei Patienten mit einem Nichtansprechen auf übliche Behandlungsregime.<sup>34</sup>

Bei den CD8<sup>+</sup> naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-6 Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

## **4.6 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade**

### **4.6.1 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD4<sup>+</sup> T-Zellen unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger Blockade von TNF $\alpha$  zeigte sich IL-6 wieder bei den Methotrexat Patienten vermindert. IFN $\gamma$  war bei den Tocilizumab Patienten signifikant vermindert und könnte auch hier für einen synergistischen Effekt von IL-6 und TNF $\alpha$  Blockade sprechen, da beide Zytokine sich wechselseitig beeinflussen.<sup>95</sup> Der Einfluss auf die IFN $\gamma$  Produktion von Tocilizumab alleine ist zumindest für das *Mycobacterium tuberculosis* als minimal beschrieben worden.<sup>76</sup> IL-1 $\beta$  zeigte sich nur bei den Rituximab Patienten vermindert und könnte darauf hindeuten, dass Rituximab doch einen Nebeneffekt bei den T-Zellen zeigt,<sup>96,97</sup> der durch die zusätzliche Blockade von TNF $\alpha$  demaskiert wird und sich in der gehemmten IL-1 $\beta$  Produktion zeigt. Für andere Zytokine, wie IL-6, IL-2, IL-7 und IL-10 hat man den hemmenden Einfluss bereits belegen können.<sup>98</sup> Das Rituximab die IL-1 $\beta$  Produktion in B-Zellen hemmt, hatte man bereits zeigen können.<sup>99,100</sup>

Bei den aktivierten CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich erneut der größte Einfluss auf die Zytokinproduktion bei den mit Methotrexat behandelten Patienten. Hier lagen IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  signifikant vermindert vor. Dies lag aber auch schon unter alleiniger VZV Stimulation vor, sodass die zusätzliche Blockade von TNF $\alpha$  hier keinen Einfluss

zu haben scheint. Tocilizumab Patienten zeigten unter der zusätzlichen TNF $\alpha$  Blockade eine verminderte TNF $\alpha$  Produktion, diese verminderte Produktion lag auch schon ohne VZV-Stimulus vor. Die TNF $\alpha$  Blockade scheint hier den Effekt des VZV-Stimulus wieder aufzuheben. Für die Rituximab Patienten zeigte sich hier erneut eine verminderte IL-1 $\beta$  Produktion.

Bei den CD4<sup>+</sup> Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger Blockade von TNF $\alpha$  nur eine verminderte IL-6 Produktion bei den Methotrexat Patienten, die sich unter alleiniger VZV Stimulation noch nicht gezeigt hatte. Hier scheint eine zusätzliche Hemmung durch die TNF $\alpha$  Blockade unter Methotrexat wirksam zu sein.

In der Gruppe der CD4<sup>+</sup> Memory T-Zellen zeigte sich IL-6 bei den Methotrexat Patienten vermindert, dies hatte aber bereits ohne TNF $\alpha$  Blockade vorgelegen. Bei den Tocilizumab Patienten lag IFN $\gamma$  vermindert vor, hier könnte ein additiver Effekt der zusätzlichen Blockade der Grund sein.

Bei den CD4<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen fanden sich eine verminderte IL-6 Produktionen bei den Methotrexat Patienten. Bei den Tocilizumab und den Adalimumab Patienten lag IL-1 $\beta$  vermindert vor, was sich aber bereits bei alleiniger VZV Stimulation gezeigt hatte. Ein Effekt durch die zusätzliche TNF $\alpha$  Blockade scheint nicht vorzuliegen.

Bei den naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade nur eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion bei den Tocilizumab Patienten. Diese hatte ohne VZV-Stimulus bereits vorgelegen, war mit VZV-Stimulus reversibel und der Kontrollgruppe entsprechend normwertig gewesen und könnte Ausdruck der Hemmung durch die TNF $\alpha$  Blockade sein. Eventuell besteht unter Kombination dieser beiden Therapieansätze eine verminderte zelluläre IFN $\gamma$  Produktion auf virale Reize. Eine verminderte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine ist zwar der gewünschte Effekt einer möglichen Kombination der Biologika, aber ob diese verminderte IFN $\gamma$  Produktion nicht auch ein erhöhtes Risiko für Infektionen birgt, ist bis jetzt ungeklärt.

#### 4.6.2 CD8+, CD8+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen

Bei den CD8+ T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

Bei den aktivierten CD8+ CD69+ T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade bei den Methotrexat Patienten eine verminderte IL-6 Produktion, die sich auch unter VZV-Stimulus dargestellt hatte. Hingegen war die verminderte IFN $\gamma$  Produktion, die sich unter VZV-Stimulus allein gezeigt hatte, nicht mehr vorhanden, hier entsprach die Produktion nun, unter gleichzeitiger Gabe eines TNF $\alpha$  Blockers, denen der gesunden Kontrollgruppe. Bei den Adalimumab Patienten fand sich eine erhöhte IFN $\gamma$  Produktion, die sich aber bereits unter VZV-Stimulus gezeigt hatte und kein Effekt der kombinierten Blockade zu sein scheint.

Bei den CD8+ Effektor T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade nur IL-6 unter Methotrexat vermindert. Dies lag ebenfalls bereits unter alleiniger VZV Stimulation vor und ist offensichtlich nicht Ausdruck der zusätzlichen Blockade.

Bei den CD8+ Memory und TEMRA T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

Bei den naiven CD8+ T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger TNF $\alpha$  Blockade eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion bei den Tocilizumab Patienten. Es scheint als wenn TNF $\alpha$  als ein Einflussfaktor auf die IFN $\gamma$  Produktion einwirkt und sie anregt, ein gegenseitiger Einfluss ist mehrfach beschrieben.<sup>95,101,102</sup> Eine kombinierte Blockade zeigt sich hier also in deutlich verminderten Werten des pro-inflammatorischen Zytokins IFN $\gamma$ .

Ob diese verminderte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen nun zur gewünschten verbesserten Immunsuppression oder zur unerwünschten höheren Rate an

Infektionskrankheiten führt kann allein durch Betrachtung der intrazellulären Zytokinproduktionen nicht hinreichend beantwortet werden. Klinische Studien werden zeigen müssen, wie sich diese Kombination der Substanzen auf den Patienten und seine Abwehrlage auswirken wird. Zahlreiche Studien und Überlegungen halten die Kombination für möglich, aber sowohl das Risiko als auch der Nutzen sind aktuell noch Inhalt der Untersuchungen und zeigen teilweise differente Ergebnisse.<sup>34,94,103-106</sup>

## **4.7 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade**

### **4.7.1 CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD4+ T-Zellen zeigte sich unter der Kombination einer IL-1 $\beta$  Blockade mit gleichzeitigem VZV-Stimulus, bei den Methotrexat Patienten eine verminderte IL-6 Produktion, dies sich bereits unter VZV-Stimulus alleine gezeigt hatte. Ein Effekt der IL-1 $\beta$  Blockade scheint nicht vorzuliegen. Bei den Tocilizumab Patienten lag hier eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion vor, wie sie bereits ohne VZV-Stimulus vorgelegen hatte. Diese verminderte IFN $\gamma$  Produktion hatte sich unter Stimulation mit VZV als reversibel gezeigt, was eine gute Abwehrlage implizieren könnte. Eine Kombination mit einem IL-1 $\beta$  Blocker könnte also eventuell die Immunantwort auf virale Reize einschränken, da unter dieser die IFN $\gamma$  Produktion vermindert ist.

Bei den aktivierten CD4+ CD69+ T-Zellen lagen verminderte Werte von IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  bei den Methotrexat Patienten vor. Dies entspricht den Ergebnissen unter VZV-Stimulus und legt nahe, dass es keinen Effekt seitens der zusätzlichen IL-1 $\beta$  Blockade gibt.

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

Bei den CD4+ Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade, eine verminderte Produktion von IL-6 bei den Methotrexat Patienten was sich aber bereits unter VZV-Stimulus alleine gezeigt hatte. Hier scheint kein Effekt durch die zusätzliche Blockade vorzuliegen. Bei den Tocilizumab Patienten fand sich

eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion, die sich ohne VZV-Stimulus schon gezeigt hatte aber mit VZV-Stimulus nicht vorhanden gewesen war. Hier muss erneut der Gedanke einer möglichen verminderten Infektabwehr gegenüber VZV unter zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade geäußert werden.

Bei den CD4<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen waren unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade deutlich mehr Effekte zu sehen. Hier zeigte sich die Gruppe der Methotrexat Patienten mit verminderter IL-6 Produktion, wie es bereits unter VZV-Stimulus alleine aufgetreten war, aber weder IFN $\gamma$  noch IL-1 $\beta$  lagen hier bei gleichzeitiger Blockade von IL-1 $\beta$  vermindert vor wie es vorher bei alleiniger Zugabe des VZV-Stimulus der Fall gewesen war. Bei den Gruppen Tocilizumab, Adalimumab und Rituximab lagen verminderte IL-6 Werte vor, die auf dem Effekt der zusätzlichen IL-1 $\beta$  Blockade beruhen müssen. Hier zeigt sich möglicherweise, dass IL-1 $\beta$  die IL-6 Produktion induziert, wie es in der Literatur beschrieben wird.<sup>107,108</sup> Hier scheinen sich die anti-inflammatorischen Effekte zu addieren und in allen Gruppen zur Reduktion der IL-6 Produktion zu führen. Das Risiko der verminderten Abwehr von viralen Infektionen ist somit auch als möglich gegeben. In der IL-1 $\beta$  Produktion finden sich in den Gruppen Tocilizumab und Adalimumab verminderte Werte, die aber den Werten mit alleiniger VZV Stimulation entsprechen. Dieser Effekt der verminderten IL-1 $\beta$  Produktion bei Therapie mit Tocilizumab ist bereits beschrieben worden.<sup>81</sup> Nur bei den Rituximab Patienten findet sich hier erneut eine verminderte IL-1 $\beta$  Produktion, die unter VZV-Stimulus nicht aufgetreten war.

Bei den naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade bei den Tocilizumab Patienten eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion die unter alleiniger VZV-Stimulation nicht vorhanden war. Bei den Rituximab Patienten zeigte sich dieses Ergebnis in der TNF $\alpha$  Produktion. Dies scheint den Effekt der zusätzlichen IL-1 $\beta$  Blockade widerzuspiegeln.

#### **4.7.2 CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD8<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

Bei den aktivierten CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen zeigten sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade bei den Adalimumab Patienten erhöhte IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  Produktionen, die jedoch auch schon unter VZV-Stimulus vorlagen und nicht auf der zusätzlichen IL-1 $\beta$  Blockade beruhen.

Bei den CD8<sup>+</sup> Effektor und Memory T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

Bei den CD8<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade eine verminderte IL-6 Produktion bei den Tocilizumab und Methotrexat Patienten, die sich unter alleiniger VZV Stimulation nicht gezeigt hatte. Dies könnte der bereits beschriebenen induzierenden Wirkung des IL-1 $\beta$  auf die IL-6 Expression entsprechen.<sup>80</sup> Warum die Blockade hauptsächlich die TEMRA T-Zellen betrifft, ist noch nicht beschrieben worden und wäre ein interessanter Punkt für weitere Grundlagenforschung.

Bei den naiven CD8<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IL-1 $\beta$  Blockade eine verminderte IL-6 Produktion bei den Methotrexat Patienten, die einer zusätzliche Hemmung dieses pro-inflammatorischen Zytokins unter Methotrexat mit Zugabe eines IL-1 $\beta$  Blockers entspricht und oben genannten Mechanismen entsprechen würde.

## 4.8 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade

### 4.8.1 CD4+, CD4+ CD69+, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen

Bei den CD4+ T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion bei den Tocilizumab Patienten. Dies war ohne VZV-Stimulus bereits aufgetreten, mit VZV-Stimulus aber normwertig gewesen. Ob dieser Effekt Ausdruck einer effektiv verminderten Immunantwort auf viralen Stimulus ist, kann nicht gesagt werden.

Bei den aktivierten CD4+ CD69+ T-Zellen zeigten sich bei den Methotrexat Patienten, wie bereits unter VZV-Stimulus alleine aufgetreten, verminderte Produktionen von IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$ . Ein Effekt von der zusätzlichen IFN $\gamma$  Blockade ist nicht ersichtlich. Bei den Tocilizumab Patienten zeigte sich der bereits mehrfach eingetretene Effekt. Hier war die TNF $\alpha$  Produktion, wie zuvor ohne VZV-Stimulus, signifikant vermindert. Der Effekt des VZV-Stimulus blieb hier unter Kombination mit einem IFN $\gamma$  Blocker aus.

Bei den CD4+ Effektor T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade eine verminderte IL-6 Produktion bei den Methotrexat Patienten. Hier scheint die zusätzliche IFN $\gamma$ -Blockade eine synergistische Wirkung zum Methotrexat zu haben.

Bei den CD4+ Memory T-Zellen findet sich, unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade, ein Effekt bei den Tocilizumab Patienten. Es liegen hier verminderte IFN $\gamma$  Werte vor, die ohne VZV-Stimulus bereits zu sehen waren, aber unter VZV Stimulation normwertig gewesen waren. Die IFN $\gamma$  Blockade scheint die IFN $\gamma$  induzierende Wirkung des VZV-Stimulus zu neutralisieren, es kommt hier trotz des VZV-Stimulus zu keiner normwertigen IFN $\gamma$  Produktion, wie es ohne IFN $\gamma$  Blockade der Fall gewesen war.

Bei den CD4+ TEMRA T-Zellen lagen unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade bei den Tocilizumab und Adalimumab Patienten verminderte IL-1 $\beta$  Produktionen vor, die jedoch bereits bei alleiniger VZV Stimulation zu sehen gewesen waren. Interessanterweise findet sich hier keine verminderte IL-6 und IL-1 $\beta$  Produktion



der Methotrexat Patienten wie sie unter VZV-Stimulus zu sehen war. Eine zusätzliche Blockade von IFN $\gamma$  unter Methotrexat Therapie scheint hier eine normwertige Zytokinproduktion bei VZV-Stimulus zu bewirken.

Bei den CD4<sup>+</sup> naiven T-Zellen zeigte sich, unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade, bei den Tocilizumab Patienten erneut der Effekt der verminderten IFN $\gamma$  Produktion, obwohl diese unter VZV-Stimulus alleine normwertig gewesen war. Ohne VZV-Stimulus hatte sich diese Produktion ebenfalls als vermindert gezeigt. Hier scheint es also unter Therapie mit Tocilizumab zu einer verminderten IFN $\gamma$  Produktion zu kommen, welche jedoch bei VZV-Stimulus reversibel ist und auf eine adäquate VZV-spezifische Immunreaktion hinweist. Dieser Einfluss auf die IFN $\gamma$  Produktion unter Tocilizumab Therapie ist wie oben bereits gesagt bereits für die Abwehr des *Mycobacterium tuberculosis* gezeigt worden und dort als minimal eingeschätzt worden.<sup>76</sup>

#### **4.8.2 CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup>, Effektor-, Memory-, TEMRA-, naive T-Zellen**

Bei den CD8<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> und IL-6<sup>+</sup> T-Zellen.

Bei den aktivierten CD8<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen fand sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade eine verminderte IL-6 und IFN $\gamma$  Produktion bei den Methotrexat Patienten. Dies lag bereits unter alleiniger VZV Stimulation vor und zeigt somit keinen Effekt der zusätzlichen IFN $\gamma$  Blockade.

Bei den CD8<sup>+</sup> Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade, eine verminderte IFN $\gamma$  Produktion bei den Methotrexat Patienten. Die zusätzliche Blockade des IFN $\gamma$  scheint hier also keine normwertige Produktion von IFN $\gamma$  unter VZV-Stimulus zuzulassen und könnte auf ein erhöhtes Infektionsrisiko hindeuten.

Die Adalimumab Gruppe zeigte, wie bereits mit VZV-Stimulus allein, erhöhte intrazelluläre TNF $\alpha$  Werte in den CD8<sup>+</sup> T-Zellen. Dies legt nahe, dass ohne virale

Einflüsse die intrazelluläre TNF $\alpha$  Produktion erfolgreich gehemmt wird<sup>86</sup> sogar mit entsprechend guter klinischer Verbesserung der RA<sup>10</sup>, aber trotz der Blockade von TNF $\alpha$  durch Adalimumab diese Patienten adäquat auf virale Stimuli mit TNF $\alpha$  Produktion reagieren können.

Bei den CD8+ Memory-, TEMRA-, und naiven T-Zellen zeigte sich unter VZV-Stimulus und gleichzeitiger IFN $\gamma$  Blockade, in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied in den proportionalen Anteilen von IFN $\gamma$ +, TNF $\alpha$ +, IL-1 $\beta$ + und IL-6+ T-Zellen.

## **4.9 Zusammenschau der Ergebnisse**

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es keine Unterschiede in den spezifischen VZV-Antikörper-Konzentrationen oder der Avidität dieser Antikörper zwischen den RA Patienten mit verschiedenen Therapieregimen und mit und ohne Zoster-Anamnese gab und ebenfalls kein Unterschied zu den gesunden Kontrollen vorlag. Desweiteren bestand keine Korrelation zwischen den Antikörper-Konzentrationen und der Avidität.

### **4.9.1 Zytokinproduktion mit und ohne VZV-Stimulus**

Bei den Zytokinproduktionen mit VZV-Stimulus und im Vergleich dazu betrachteten Werten ohne VZV-Stimulus, zeigte sich bei den Methotrexat Patienten ein starker Einfluss auf die IL-6 Produktion.<sup>93</sup> Ohne VZV-Stimulus war bei den CD4+ T-Zellen der Methotrexat Patienten IL-6 bereits vermindert und konnte auch unter viraler Stimulation, kein den gesunden Kontrollen entsprechendes Level erreichen. Bei den CD4+ CD69+ T-Zellen waren die Zytokine IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  ohne VZV-Stimulus vermindert und konnten hier erneut unter viralem Reiz keine den gesunden Kontrollen entsprechende Werte aufbringen. Bei den Effektor T-Zellen, sowohl CD4+ als auch CD8+, waren die verminderten Zytokinwerte von IL-6 bei CD8+ und IFN $\gamma$  bei CD4+ T-Zellen nur unter viralem Stimulus zu sehen und zeigen den insgesamt sehr breiten Einfluss von Methotrexat auf die Zytokinproduktionen. Aus Sicht der zellulären Immunantwort scheint hier die am stärksten eingeschränkte Immunantwort unter viralen Stimuli vorzuliegen, die aber durch lange klinische Praxis gut erforscht und als beherrschbar eingeschätzt wird.

Bei den Tocilizumab Patienten fielen die Zytokine IL-1 $\beta$  und IFN $\gamma$  auf. Ohne VZV-Stimulus zeigte sich bei den CD4+ T-Zellen IFN $\gamma$  vermindert, war aber mit viralem Reiz normwertig. Dies würde zu den Ergebnissen von Mizwicki et al. passen, dass Tocilizumab IFN $\gamma$  hemmt<sup>75</sup> aber scheinbar dennoch die Möglichkeit erhalten bleibt adäquat auf virale Infektsituationen reagieren zu können.<sup>76</sup> IL-1 $\beta$  war sowohl ohne VZV als auch mit VZV-Stimulus bei den CD4+ T-Zellen vermindert und zeigt, dass Tocilizumab scheinbar auch die intrazelluläre IL-1 $\beta$  Produktion hemmt.<sup>81</sup>

Bei den Rituximab Patienten zeigten sich unter VZV-Stimulus keine veränderten Zytokinproduktionen. Die ohne VZV-Stimulus auffällig gewordenen verminderten IL-6, IFN $\gamma$  und IL-1 $\beta$  Produktionen (CD4+ Effektor-, Memory- und TEMRA T-Zellen) waren allesamt unter viralem Reiz normwertig. Dies spricht dafür, dass dieses Zytokindefizit unter immunmodulatorischer Therapie bei spezifischer Stimulation mit VZV überwunden werden kann und somit laborchemisch von einer effizienten zellulären Immunreaktion gegen VZV auszugehen ist.

Die Adalimumab Patienten zeigten ohne VZV-Stimulus verminderte IFN $\gamma$  Werte in den CD4+ T-Zellen, die aber mit viralem Reiz normwertig waren. Bei den CD8+ CD69+ und den CD8+ Effektor T-Zellen zeigte sich unter VZV Stimulus sogar eine erhöhte TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  Produktion. Dies spricht auf der einen Seite für eine gute Abwehrreaktion des Körpers auf den viralen Reiz, könnte andererseits aber auch eine verminderte anti-inflammatorische Wirkung bei viralen Stimuli darstellen.

#### **4.9.2 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade**

Unter der Kombination von VZV-Stimulus und IL-6 Blockade waren die Patienten mit Methotrexat, Tocilizumab und Adalimumab Behandlung auffällig.

Hier waren die Werte interessant, die der IL-6 Blockade zuzuschreiben waren, also jene Veränderungen die unter VZV-Stimulus alleine nicht zu beobachten gewesen waren. Dies war bei den Methotrexat Patienten eine verminderte IL-6 Produktion in den CD4+, den CD4+ Effektor-, Memory-, und TEMRA T-Zellen und den CD8+ CD69+ und CD8+ TEMRA T-Zellen der Fall. Bei den CD4+ und CD8+ TEMRA T-Zellen lag eine verminderte IL-1 $\beta$  Produktion vor. Hier scheint Methotrexat mit IL-6 Antagonisten

synergistisch anti-inflammatorisch zu wirken<sup>34</sup> und aufgrund des häufigen klinischen Einsatzes scheint die verminderte Immunreaktion auf virale Stimuli hier toleriert zu werden.

Bei den Tocilizumab Patienten führte die zusätzliche Blockade des freien IL-6 zu verminderten IFN $\gamma$  Werten in CD4+, CD4+ Memory- und TEMRA- und CD8+ TEMRA T-Zellen. Dies spricht für den synergistischen Effekt von IL-6 Rezeptor Blockade und des freien IL-6, deutet aber auch ein gesteigertes Infektionsrisiko durch verminderte IFN $\gamma$  Produktion an. Dies ist mit ein Grund, warum Biologika, die an derselben Stelle der Zytokinkaskade angreifen, nicht klinisch eingesetzt werden. Eine Kombination von Biologika, die an differenten Punkten agieren, wird aber als mögliche Erweiterung der Behandlungsoptionen diskutiert.<sup>34</sup> Interessanterweise führte die zusätzliche Blockade des freien IL-6 zu normwertigen IL-1 $\beta$  Werten, diese waren unter VZV-Stimulus ohne zusätzliche Blockade vermindert gewesen.

Bei den Adalimumab Patienten zeigte sich innerhalb der CD4+ TEMRA T-Zellen eine verminderte IL-1 $\beta$  Produktion, was zu der Überlegung eines möglichen Synergismus von Adalimumab und IL-6 Blockern führen könnte. Ob dieser synergistische Effekt in einer gesteigerten anti-inflammatorischen Wirkung oder nur in einem erhöhten Infektionsrisiko läge, wäre ein interessanter Punkt für weitere Untersuchungen, da Kombinationstherapien mit Biologika noch nicht weit erforscht sind.<sup>34,94</sup>

#### **4.9.3 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade**

Bei der Kombination des VZV-Stimulus mit zusätzlicher TNF $\alpha$  Blockade zeigte sich unter Methotrexat Therapie erneut hauptsächlich IL-6 beeinflusst. Hier waren die IL-6 Produktionen in CD4+, CD4+ CD69+ und CD4+ Effektor-, CD8+ CD69+ und CD8+ Effektor T-Zellen vermindert. Bei den CD4+ CD69+ T-Zellen war darüber hinaus die IFN $\gamma$  Produktion vermindert.

Bei den Tocilizumab Patienten führte die zusätzliche Blockade von TNF $\alpha$  zu verminderten IFN $\gamma$  Werten in CD4+, CD4+ Effektor- und naiven CD8+ T-Zellen. Der Effekt von Tocilizumab alleine auf die IFN $\gamma$  Produktion wurde als minimal beschrieben,<sup>76</sup> sodass man hier bei der verstärkten Suppression von IFN $\gamma$  also von einer

stark verminderten Immunabwehr bei viralen Reizen unter Kombination dieser Therapeutika ausgehen muss. Es scheint ein Synergismus zwischen IL-6 und TNF $\alpha$  Blockade vorzuliegen, der wechselseitige Einfluss,<sup>95</sup> besonders der anregende Einfluss von TNF $\alpha$  auf die IFN $\gamma$  Produktion ist bereits beschrieben.<sup>101,102</sup>

Bei den Rituximab Patienten lagen bei den CD4<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen unter zusätzlicher TNF $\alpha$  Blockade verminderte IL-1 $\beta$  Produktionen vor. Dies könnte darauf hindeuten, dass es neben dem Effekt auf die B-Zellen auch einen Effekt auf die Zytokinproduktion der T-Zellen gibt. Die TNF $\alpha$  Blockade könnte diesen Effekt, der zuvor unter VZV Stimulation nicht sichtbar gewesen war, demaskiert haben. Einflüsse auf andere Zytokine wie IL-6, IL-2, IL-7 und IL-10 hat man in der Literatur bereits belegen können.<sup>98</sup>

#### **4.9.4 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade**

Bei der Kombination aus VZV-Stimulus und zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade zeigte sich für die Methotrexat Patienten nur die IL-6 Produktion beeinträchtigt. Dies lag in den CD8<sup>+</sup> TEMRA und naiven T-Zellen vor. Eine mögliche Erklärung könnte die Induktion von IL-6 durch IL-1 $\beta$  sein, die in der Literatur beschrieben wird.<sup>107,108</sup> Bei der zusätzlichen Blockade von IL-1 $\beta$  wird IL-6 über den Effekt des Methotrexat hinaus gehemmt.

Bei den Tocilizumab Patienten führte diese Kombination aus VZV-Stimulus und zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade zu verminderten IFN $\gamma$  Werten in CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> Memory- und CD4<sup>+</sup> naiven T-Zellen. Hier kann durch Mitbeteiligung von IFN $\gamma$  ein erhöhtes Infektionsrisiko durch Kombination von IL-6 und IL-1 $\beta$  Antagonisten nicht ausgeschlossen werden. Bei den TEMRA T-Zellen, CD4<sup>+</sup> als auch CD8<sup>+</sup>, zeigten sich verminderte IL-6 Produktionen.

Adalimumab Patienten zeigten unter zusätzlicher IL-1 $\beta$  Blockade verminderte IL-6 Werte in CD4<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen.

Rituximab Patienten zeigten unter IL-1 $\beta$  Blockade verminderte IL-6 und IL-1 $\beta$  Werte in CD4<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen und verminderte TNF $\alpha$  Werte in naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen.

#### **4.9.5 Zytokinproduktion mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade**

Bei der zusätzlichen IFN $\gamma$  Blockade unter VZV-Stimulus fielen bei den Methotrexat Patienten nur bei den Effektor T-Zellen Veränderungen auf. Bei den CD4<sup>+</sup> Effektor T-Zellen war IL-6, bei den CD8<sup>+</sup> Effektor T-Zellen IFN $\gamma$  vermindert. Bei den CD4<sup>+</sup> TEMRA T-Zellen lagen interessanterweise keine verminderten IL-6 und IL-1 $\beta$  Produktionen vor, wie es bei alleiniger Stimulation mit VZV der Fall gewesen war. Hier scheint die zusätzliche IFN $\gamma$  Blockade eine erhöhte Zytokinproduktion bei VZV-Stimulus unter Methotrexat Therapie zu bewirken.

Bei den Tocilizumab Patienten zeigte sich die zusätzliche Blockade von IFN $\gamma$  in verminderten IFN $\gamma$  Werten in CD4<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> Memory T-Zellen. Bei den CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> T-Zellen lag TNF $\alpha$  vermindert vor. Bei beiden waren die Werte mit VZV-Stimulus alleine normwertig gewesen und hatten die Fähigkeit zu einer regelrechten Virusabwehr angezeigt, mit zusätzlicher IFN $\gamma$  Blockade erlosch jedoch diese Fähigkeit. Somit muss auch hier von einer potentiell erhöhten Infektionsgefährdung bei Kombination von Tocilizumab und IFN $\gamma$  Antagonisten ausgegangen werden.

#### **4.10 Limitation der Arbeit**

Bei der Auswertung der Daten liegt immer nur die intrazelluläre Produktion der Zytokine zugrunde. Insgesamt bleibt bei allen Aussagen über die Effekte der Kombination der verschiedenen Blockaden der Zytokine festzuhalten, dass sich zwar hier in einigen Subpopulationen deutlich synergistische Effekte in der verminderten Zytokinproduktion feststellen lassen, aber ob daraus eine erhöhte Risikorate für VZV Reaktivierungen resultiert oder dies nur eine verbesserte Unterdrückung der proinflammatorischen Zytokine und somit eine verbesserte Wirksamkeit der Medikamente widerspiegelt, bleibt weiteren Untersuchungen und klinischen Studien vorbehalten. Die Differenzierung zwischen der gewünschten Suppression der Immunantwort und einer ausreichend aktiven Immunantwort, um Infektionen abwehren zu können, bleibt eine Gradwanderung. Durch alleinige Betrachtung der Zellantwort kann zwischen diesen beiden Fakten nicht differenziert werden.

Die Heterogenität der Krankheitsmanifestation der RA, die Krankheitsdauer und das Geschlecht konnten bei der Auswahl der Probanden nicht berücksichtigt werden, jedoch waren die RA Patienten nach dem Alter zu den gesunden Kontrollen gematcht und auf eine Homogenität in der Therapie wurde geachtet. Problematisch könnte für die T-zelluläre Immunantwort sein, dass niedrig-dosierte Glukokortikoide nicht berücksichtigt werden konnten und auch in den Therapiegruppen einzelne Patienten additiv zum Biologikum Methotrexat erhielten.

#### **4.11 Konklusion und Ausblick**

Die Analyse der Zytokinproduktionen der RA Patienten mit Biologika und Methotrexat zeigte interessante intrazelluläre Veränderungen. So waren besonders beim klinisch gut getesteten Methotrexat die Einflüsse auf die pro-inflammatorischen Zytokine breit gefächert und zeigten viele mögliche Ansätze, aufgrund derer man von einer erhöhten Infektionsgefährdung ausgehen könnte. Die Biologika zeigten ebenfalls einige Auffälligkeiten, die aber alleine noch nicht für das Aussprechen eines erhöhten Risikos für virale Infektionen ausreichen. Bei den Untersuchungen der verschiedenen Kombinationen der Zytokinblockaden, die eine interessante Erweiterung der Behandlungsoptionen darstellen würden, zeigten sich einige vermutete Bedenken zur Akkumulation der Infektionsrisiken theoretisch bestärkt.

So war bei der Kombination von Tocilizumab mit zusätzlicher IL-6 Blockade von freiem IL-6 eine signifikant verminderte IFN $\gamma$  Antwort auffällig. Dies würde die Immunabwehr von VZV und möglicherweise anderen viralen Erregern vermindern und mit einer erhöhten Infektionsrate einhergehen.<sup>109</sup> Daher werden Biologika die an derselben Stelle der Zytokinkaskade angreifen, nicht als mögliche Kombination herangezogen und dies wird hier in der theoretischen laborchemischen Betrachtung bestätigt. Allerdings fielen bei den Tocilizumab Patienten auch bei der zusätzlichen Blockade von TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IFN $\gamma$  ebenfalls verminderte IFN $\gamma$  Produktionen auf, sodass eine Kombination mit diesen Zytokin-Antagonisten wahrscheinlich eher risikoreich ist. Ob dies allerdings eventuell nur zu einer wünschenswerten verstärkten anti-inflammatorischen Antwort führt, bleibt in dieser rein zellulären Betrachtungsweise

weiterhin ungeklärt und sollte in weiteren Betrachtungen, die auch die extrazellulären Zytokine und andere virale Stimuli mit einbeziehen, getestet werden.

Bei der Kombination von Adalimumab und IL-6 Blockade fanden sich zwar auch verminderte IL-1 $\beta$  Werte, ob dies aber mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht oder nur Ausdruck einer potentiell verbesserten Suppression der Inflammation ist sollte in weiteren Untersuchungen beleuchtet werden. Dasselbe Ergebnis wie die Adalimumab Patienten mit IL-6 Blockade, zeigte sich auch bei den Rituximab Patienten mit zusätzlicher TNF $\alpha$  Blockade.

Ob diese Ergebnisse nun für eine verbesserte anti-inflammatorische Wirkung bei Kombination der getesteten Substanzen spricht oder damit einzig ein erhöhtes Gefährdungspotential für Infektionen vergesellschaftet ist, werden weitere Studien und klinische Erfahrungen zeigen müssen.

## **5 Zusammenfassung**

Hintergrund: Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch inflammatorische Autoimmunerkrankung die 0,5-1% der Bevölkerung betrifft und zu Arthritis und Gelenksdestruktion führt.

Eine wichtige Rolle bei dieser Autoimmunerkrankung nehmen die pro-inflammatorischen Zytokine wie IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  ein. Ihre Rolle in der Pathogenese der RA ist seit einigen Jahren das Hauptinteresse der Forschung in der Entwicklung neuer Behandlungsstrategien. Die dafür entwickelten Biologika, auch biologische disease-modifying-anti-rheumatic-drugs (bDMARDs) genannt, greifen als monoklonale Antikörper gezielt in diese Regelkreise ein und stellen eine neue Behandlungsoption bei Versagen der konventionellen DMARDs dar. Die Erforschung der Nebenwirkungen dieser neuen Therapieansätze ist aktuell immer noch Inhalt zahlreicher Studien.

Rationale: Die Frage, inwieweit diese Biologika zu gehäuften Reaktivierungen von Varizella-Zoster-Virus (VZV) in Form von Herpes Zoster führen, ist bisher aus



Surveillance-Daten gezeigt worden. Die zellulären Mechanismen sind diesbezüglich allerdings noch unverstanden. Aus diesem Grund wurde der Einfluss von verschiedenen Biologikatherapien bei RA Patienten auf die intrazelluläre Zytokinproduktion von VZV-stimulierten CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen untersucht und die Zytokin-Hemmung in vitro simuliert.

Methoden: Die vorliegende Arbeit untersuchte die intrazelluläre Zytokinproduktion von CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen von 10 gesunden und 43 an RA erkrankten Probanden in verschiedenen Therapiegruppen (Adalimumab, Tocilizumab, Rituximab und Methotrexat Monotherapie) im Rahmen einer Querschnittstudie.

Die mittels Durchflusszytometrie ausgewerteten Zytokinproduktionen der verschiedenen T-Zell-Subpopulationen wurden unter viralem Stimulus (VZV) und in Kombination der verschiedenen Zytokinblockaden durchgeführt.

Resultate: Die Ergebnisse zur Korrelation bestätigten die Annahme, dass es keine Korrelation zwischen der anti-VZV-IgG Konzentration und der Avidität gibt. Dies konnte sowohl für die RA Patienten der verschiedenen Therapiegruppen, als auch die gesunden Kontrollen gezeigt werden.

Es zeigten sich zahlreiche signifikante Einflüsse der Biologika auf die Zytokine, den größten Einfluss hatte Methotrexat auf die intrazelluläre Zytokinproduktion im Sinne einer Hemmung, insbesondere bei den aktivierten CD69<sup>+</sup> T-Zellen und in den Memory, Effektor und TEMRA T-Zell-Subpopulationen. Bei den anderen Therapiegruppen fanden sich ebenfalls zahlreiche signifikant verminderte Zytokinproduktionen, jedoch meist eine zu den gesunden Kontrollpersonen vergleichbare intrazelluläre Zytokinproduktion, insbesondere von IFN $\gamma$ , nach in vitro VZV Stimulation. Synergistische Effekte für die in vitro Blockade von einzelnen Zytokinen auf die intrazellulären Zytokin-Produktionen in CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zell-Subpopulationen konnten gezeigt werden.

Diskussion: Zusammenfassend zeigt sich ein deutlicher Einfluss von Methotrexat und Biologika auf die intrazelluläre Zytokinproduktion in T-Zellen von RA Patienten, jedoch ein relativ gutes in vitro Ansprechen der intrazellulären Zytokinproduktion nach

VZV Stimulation. Da in unserem Studiendesign jedoch intrazelluläre Zytokine gemessen wurden, kann derzeit keine definitive Aussage über ein möglich erhöhtes Risiko für VZV gemacht werden. Das virale Infektionsrisiko von Kombinationen von Zytokinblockaden ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## **Summary**

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease which affects 0,5-1% of the population and causes arthritis and joint damage.

Pro-inflammatory cytokines including IL-6, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  play important roles. Their role in the pathogenesis of RA and the development of new therapeutic strategies targeting pro-inflammatory cytokines has been the main focus of research for several years.

In comparison to conventional disease-modifying-anti-rheumatic drugs (DMARDs), biological drugs, so called bDMARDs, are antibodies that are directed at specific immunological targets and represent a new strategy in the case of failure of conventional DMARDs. The investigations of infectious risks by these new agents are still in the focus of many studies.

Rationale: The increased risk of Herpes Zoster reactivation under therapy with biologicals has been shown in different studies including RA patients. The cellular mechanisms are still not understood. Therefore we explored the effects of various biological therapies and methotrexate in RA patients on the intracellular cytokine production in VZV-stimulated CD4 $^{+}$  and CD8 $^{+}$  T-cells and performed simulations of cytokine blocking strategies in vitro.

Methods: This cross-sectional study investigated the intracellular cytokine production in CD4 $^{+}$  and CD8 $^{+}$  T-cells of 10 healthy donors and 43 RA patients treated with different drugs (Adalimumab, Tocilizumab, Rituximab and Methotrexat as mono-therapy).

The intracellular cytokine productions of the T-cell subpopulations under VZV-stimulus and/or cytokine-blocking conditions were measured by flow cytometry.

Results: No correlation between avidity and anti-VZV-IgG concentrations could be shown for RA patients and the healthy donors.

A lot of significant effects of various treatment regimens were shown on the intracellular cytokine production of CD4+ and CD8+ T-cells, with methotrexate showing the greatest inhibitory effect on intracellular cytokine production particularly in CD69+, Effector and Memory T-cell subpopulations. Although other therapies reduced intracellular cytokine production, the cellular cytokine-producing reactivity to VZV-stimulus was almost similar to healthy controls.

Discussion: In summary, we have found a significant association between methotrexate and other biologicals with reduced intracellular production of cytokines in T-cells of RA patients. However an almost normal response to in vitro stimulation with VZV was demonstrated in T-cells of RA patients. As the intracellular cytokine production was measured statements concerning the risk of VZV reactivation could not be derived from this study. The risk of viral infection under combined biological treatment is subject to further studies.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Murphy K. Janeway's Immunobiology: Garland Science; 2012.
2. Okada R, Kondo T, Matsuki F, Takata H, Takiguchi M. Phenotypic classification of human CD4<sup>+</sup> T cell subsets and their differentiation. *International immunology* 2008;20:1189-99.
3. Clement LT. Isoforms of the CD45 common leukocyte antigen family: markers for human T-cell differentiation. *Journal of clinical immunology* 1992;12:1-10.
4. Summers KL, O'Donnell JL, Hart DN. Co-expression of the CD45RA and CD45RO antigens on T lymphocytes in chronic arthritis. *Clinical and experimental immunology* 1994;97:39-44.
5. Wang GC, Casolaro V. Immunologic Changes in Frail Older Adults. *Translational medicine at UniSa* 2014;9:1-6.
6. Kugyelka R, Kohl Z, Olasz K, et al. Enigma of IL-17 and Th17 Cells in Rheumatoid Arthritis and in Autoimmune Animal Models of Arthritis. *Mediators of inflammation* 2016;2016:6145810.
7. Zizzo G, De Santis M, Bosello SL, et al. Synovial fluid-derived T helper 17 cells correlate with inflammatory activity in arthritis, irrespectively of diagnosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2011;138:107-16.
8. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *International immunopharmacology* 2015;27:185-8.
9. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2011;365:2205-19.
10. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology* 2009;5:578-82.
11. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2000;165:6107-15.
12. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis and rheumatism* 1999;42:963-70.
13. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Morris KV, Kono DH. Interferon-gamma and systemic autoimmunity. *Discovery medicine* 2013;16:123-31.
14. Lorenz HM. [Rheumatoid arthritis: diagnostics and therapy 2012]. *Der Orthopade* 2012;41:514-9.
15. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V, Panaitescu E. The efficiency of biologic therapy in a group of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of medicine and life* 2015;8:79-84.
16. Kvien TK, Uhlig T, Odegard S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1069:212-22.
17. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics : targets & therapy* 2015;9:35-43.
18. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000prime reports* 2014;6:31.
19. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism* 2000;43:30-7.
20. Consortium WTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.

21. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2005;366:50-6.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 2010;62:2569-81.
23. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:492-509.
24. National Rheumatoid Arthritis Society: <http://www.nras.org.uk/the-das28-score> Zugriffdatum: 09.12.2015
25. American College of Rheumatology: <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Quality-Measurement/Disease-Activity-Functional-Status-Assessments> Zugriffdatum: 11.12.2015
26. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:2737-45.
27. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2008;10:R45.
28. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2012;64:625-39.
29. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacological reviews* 2005;57:163-72.
30. Dhir V, Sandhu A, Kaur J, et al. Comparison of two different folic acid doses with methotrexate--a randomized controlled trial (FOLVARI Study). *Arthritis research & therapy* 2015;17:156.
31. Bulatovic Calasan M, Vastert SJ, Scholman RC, et al. Methotrexate treatment affects effector but not regulatory T cells in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2015.
32. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *The Journal of clinical investigation* 1998;102:322-8.
33. Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC medicine* 2013;11:17.
34. Pavelka K, Kavanaugh AF, Rubbert-Roth A, Ferraccioli G. Optimizing outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012;51 Suppl 5:v12-21.
35. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie\\_s1\\_\\_medikamentose\\_therapie\\_ra.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis__Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentose_therapie_ra.pdf) Zugriffdatum: 16.12.2015
36. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005;115:1-20.
37. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nature reviews Rheumatology* 2010;6:165-74.

38. Widdifield J, Bernatsky S, Michael Paterson J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2012.
39. Eshleman E, Shahzad A, Cohrs RJ. Varicella zoster virus latency. *Future virology* 2011;6:341-55.
40. Kinchington PR, St Leger AJ, Guedon JM, Hendricks RL. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae* 2012;3:5.
41. Stockfleth E. Humane Herpesviren. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf WC, Landthaler M, eds. *Dermatologie und Venerologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2005:55-73.
42. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-76.
43. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology--a changing scene? *The Journal of infectious diseases* 1996;174 Suppl 3:S314-9.
44. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-97.
45. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15.
46. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999;103:783-90.
47. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980;66:859-64.
48. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *The New England journal of medicine* 1986;314:208-12.
49. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;301:737-44.
50. Sundstrom K, Weibull CE, Soderberg-Lofdal K, Bergstrom T, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke-a population-based cohort study. *BMC infectious diseases* 2015;15:488.
51. Bowsher D. The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. *European journal of pain (London, England)* 1999;3:335-42.
52. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48:1364-71.
53. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:380-6.
54. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nature reviews Rheumatology* 2010;6:165-74.
55. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England journal of medicine* 2005;352:2271-84.
56. Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F. Vaccination recommendations for Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2011;108:771-9; quiz 80.
57. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23:132-7.

58. Prelog M, Schonlaub J, Jeller V, et al. Reduced varicella-zoster-virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 2013;31:2420-6.
59. Kneitz RH, Schubert J, Tollmann F, Zens W, Hedman K, Weissbrich B. A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid. *BMC infectious diseases* 2004;4:33.
60. Weinberg A, Levin MJ. VZV T cell-mediated immunity. *Current topics in microbiology and immunology* 2010;342:341-57.
61. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;308:43-9.
62. Rondaan C, de Haan A, Horst G, et al. Altered cellular and humoral immunity to varicella-zoster virus in patients with autoimmune diseases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66:3122-8.
63. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis and rheumatism* 2007;57:1431-8.
64. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006;45:1370-5.
65. Vossen MT, Gent MR, Weel JF, de Jong MD, van Lier RA, Kuijpers TW. Development of virus-specific CD4+ T cells on reexposure to Varicella-Zoster virus. *The Journal of infectious diseases* 2004;190:72-82.
66. Durchflusszytometrie: [www.antikoerper-online.de/resources/17/1247/Durchflusszytometrie+FACS+Messprinzip++Aufbau](http://www.antikoerper-online.de/resources/17/1247/Durchflusszytometrie+FACS+Messprinzip++Aufbau)  
Zugriffsdatum: 17.12.2015
67. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:1400-11.
68. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:3432-43.
69. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1999;130:478-86.
70. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:35-45.
71. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *The New England journal of medicine* 2005;352:2266-7.
72. Goldblatt D, Vaz AR, Miller E. Antibody avidity as a surrogate marker of successful priming by Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following infant immunization. *The Journal of infectious diseases* 1998;177:1112-5.
73. Semerano L, Minichiello E, Bessis N, Boissier MC. Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. *Trends in molecular medicine* 2016;22:214-29.
74. Uchiyama Y, Yoshida H, Koike N, et al. Anti-IL-6 receptor antibody increases blood IL-6 level via the blockade of IL-6 clearance, but not via the induction of IL-6 production. *International immunopharmacology* 2008;8:1595-601.

75. Mizwicki MT, Fiala M, Magpantay L, et al. Tocilizumab attenuates inflammation in ALS patients through inhibition of IL6 receptor signaling. *American journal of neurodegenerative disease* 2012;1:305-15.
76. Ogata A, Mori M, Hashimoto S, et al. Minimal influence of tocilizumab on IFN-gamma synthesis by tuberculosis antigens. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2010;20:130-3.
77. Christenson K, Bjorkman L, Karlsson A, Bylund J. Regulation of neutrophil apoptosis differs after in vivo transmigration to skin chambers and synovial fluid: a role for inflammasome-dependent interleukin-1beta release. *Journal of innate immunity* 2013;5:377-88.
78. Lasiglie D, Traggiai E, Federici S, et al. Role of IL-1 beta in the development of human T(H)17 cells: lesson from NLPR3 mutated patients. *PloS one* 2011;6:e20014.
79. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circulation research* 2016;118:145-56.
80. Radtke S, Wuller S, Yang XP, et al. Cross-regulation of cytokine signalling: pro-inflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation. *Journal of cell science* 2010;123:947-59.
81. Okano T, Inui K, Tada M, et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatology international* 2016;36:349-57.
82. Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48:602-6.
83. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. The function of tumour necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58 Suppl 1:I32-9.
84. Tetta C, Camussi G, Modena V, Di Vittorio C, Baglioni C. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 1990;49:665-7.
85. Santos Savio A, Machado Diaz AC, Chico Capote A, et al. Differential expression of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-6 and TNFalpha in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *BMC musculoskeletal disorders* 2015;16:51.
86. Zamora-Atenza C, Diaz-Torne C, Geli C, et al. Adalimumab regulates intracellular TNFalpha production in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2014;16:R153.
87. Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41:329-37.
88. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England)* 2003;42:1189-96.
89. Hashimoto A, Matsui T. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Japanese journal of clinical immunology* 2015;38:109-15.
90. Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. *Blood* 2009;113:769-74.
91. Vossen MT, Biezeveld MH, de Jong MD, et al. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *The Journal of infectious diseases* 2005;191:198-206.



92. Distler E, Schnurer E, Wagner E, et al. Recovery of varicella-zoster virus-specific T cell immunity after T cell-depleted allogeneic transplantation requires symptomatic virus reactivation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2008;14:1417-24.
93. Hobl EL, Mader RM, Erlacher L, et al. The influence of methotrexate on the gene expression of the pro-inflammatory cytokine IL-12A in the therapy of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2011;29:963-9.
94. Isaacs JD, Morgan AW, Strand V. Combination biologic therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;17:S121-4.
95. Hayashi T. Therapeutic strategies for SLE involving cytokines: mechanism-oriented therapies especially IFN-gamma targeting gene therapy. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2010;2010.
96. Wilk E, Witte T, Marquardt N, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:3563-71.
97. M. Vigna-Pérez M, C. Abud-Mendoza, MD, E. Cuevas-Orta, MD, L. Baranda, MD, O. Paredes-Saharopulos, MD, R. Moreno, MD, R. González-Amaro, MD, PhD. In vivo effect of Rituximab on regulatory T cells and apoptosis in patients with rheumatoid arthritis *Inmunologia* 2006;25:167-72.
98. Hasan E, Olusi S, Al-Awadhi A, Mokaddem K, Sharma P, George S. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics : targets & therapy* 2012;6:31-5.
99. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-52.
100. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:1507-16.
101. Vila-del Sol V, Punzon C, Fresno M. IFN-gamma-induced TNF-alpha expression is regulated by interferon regulatory factors 1 and 8 in mouse macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2008;181:4461-70.
102. Han Y, Rogers N, Ransohoff RM. Tumor necrosis factor-alpha signals to the IFN-gamma receptor complex to increase Stat1alpha activation. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 1999;19:731-40.
103. Lorenz M, Kalden JR. Biological agents in rheumatoid arthritis: which ones could be used in combination? *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 1998;9:303-24.
104. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:258-65.
105. Migliore A, Ballanti E, Lagana B, Martin LS, Frediani B. Biologic agents for rheumatoid arthritis: can we hypothesize new strategies of treatment? *Medical hypotheses* 2014;82:117-21.
106. van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2015;67:2828-36.
107. Luo G, Hershko DD, Robb BW, Wray CJ, Hasselgren PO. IL-1beta stimulates IL-6 production in cultured skeletal muscle cells through activation of MAP kinase signaling pathway and NF-kappa B. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2003;284:R1249-54.

108. Palmqvist P, Lundberg P, Lundgren I, Hanstrom L, Lerner UH. IL-1beta and TNF-alpha regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. *Journal of dental research* 2008;87:558-63.
109. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology* 2001;19:65-91.

## 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Durchflusszytometrisches Bild von Lymphozyten und Monozyten.....	33
Abbildung 2:	Durchflusszytometrisches Bild: CD4+ und CD8+ T-Zellen im FSC .....	33
Abbildung 3:	Darstellung der T-Zell-Subpopulationen als Dotplot .....	34
Abbildung 4:	Anti-VZV-IgG Konzentrationen unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	42
Abbildung 5:	Anti-VZV-IgG Avidität unterteilt nach Zoster-Anamnese.....	43
Abbildung 6:	Korrelation der IgG Konzentration und Avidität bei Tocilizumab Patienten.....	43
Abbildung 7:	Korrelation der IgG Konzentration und Avidität bei Methotrexat Patienten .....	44
Abbildung 8:	Korrelation der IgG Konzentration und Avidität bei Adalimumab Patienten .....	44
Abbildung 9:	Korrelation der IgG Konzentration und Avidität bei Rituximab Patienten .....	44
Abbildung 10:	Korrelation der IgG Konzentration und der Avidität bei gesunden Kontrollen .....	44
Abbildung 11:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus.....	45
Abbildung 12:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	47
Abbildung 13:	Zytokinproduktion von CD4+CD45RO+CD28-T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	48
Abbildung 14:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	49
Abbildung 15:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	51
Abbildung 16:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	52
Abbildung 17:	Zytokinproduktion von CD8+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus.....	53
Abbildung 18:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	54
Abbildung 19:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus.....	56
Abbildung 20:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	57
Abbildung 21:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	58
Abbildung 22:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	59
Abbildung 23:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese.....	60
Abbildung 24:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese.....	61
Abbildung 25:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	62
Abbildung 26:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	63
Abbildung 27:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	64
Abbildung 28:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	65
Abbildung 29:	Zytokinproduktion von CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	66
Abbildung 30:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	67

Abbildung 31:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	68
Abbildung 32:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	69
Abbildung 33:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	70
Abbildung 34:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	71
Abbildung 35:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade.....	72
Abbildung 36:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade.....	73
Abbildung 37:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	74
Abbildung 38:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	75
Abbildung 39:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	76
Abbildung 40:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	77
Abbildung 41:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	78
Abbildung 42:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	79
Abbildung 43:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	80
Abbildung 44:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	81
Abbildung 45:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	83
Abbildung 46:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	84
Abbildung 47:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	84
Abbildung 48:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	85
Abbildung 49:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	86
Abbildung 50:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	87
Abbildung 51:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	87
Abbildung 52:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	88
Abbildung 53:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	89
Abbildung 54:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	90

Abbildung 55:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	91
Abbildung 56:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	92
Abbildung 57:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	93
Abbildung 58:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	94
Abbildung 59:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	95
Abbildung 60:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	96
Abbildung 61:	Zytokinproduktion von CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	97
Abbildung 62:	Zytokinproduktion von CD4+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	98
Abbildung 63:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	99
Abbildung 64:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO+ CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	99
Abbildung 65:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	100
Abbildung 66:	Zytokinproduktion von CD4+ CD45RO- CD28+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	101
Abbildung 67:	Zytokinproduktion von CD8+ CD69+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	102
Abbildung 68:	Zytokinproduktion von CD8+ CD45RO+ CD28- T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	103

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ACR Kriterien zur Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis .....	6
Tabelle 2:	Übersicht über aktuell verwendete Biologika in der Behandlung der RA.....	9
Tabelle 3:	Übersicht über die humanen Herpesviren .....	12
Tabelle 4:	Übersicht über verwendete Chemikalien.....	18
Tabelle 5:	Übersicht über verwendete Geräte .....	19
Tabelle 6:	Übersicht über verwendete Puffer und Medien .....	21
Tabelle 7:	Übersicht über verwendetes Verbrauchsmaterial .....	22
Tabelle 8:	Übersicht über verwendete Antikörper zur Oberflächenfärbung .....	23
Tabelle 9:	Übersicht über verwendete Antikörper zur intrazellulären Färbung .....	24
Tabelle 10:	Verwendetes Varizellen-Lysat .....	24
Tabelle 11:	Übersicht über verwendete Antikörper gegen Zytokine.....	25
Tabelle 12:	Übersicht über verwendete ELISA-Kits.....	25
Tabelle 13:	Versuchsaufbau .....	30
Tabelle 14:	Färbepanel.....	31
Tabelle 15:	T-Zell-Subpopulationen nach Oberflächenmarker CD28 und CD45RO.....	34
Tabelle 16:	Übersicht über die demographischen Daten der Probanden.....	38
Tabelle 17:	Anteile der VZV-geimpften Probanden und Angaben zur durchgemachten Herpes-Zoster-Erkrankung.....	39
Tabelle 18:	Übersicht über durchgemachte Varizellen-Erkrankung .....	40
Tabelle 19:	Tabelle über die Begleitmedikation der RA Patienten in den Therapiegruppen.....	41
Tabelle 20:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	105
Tabelle 21:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit und ohne VZV-Stimulus .....	106
Tabelle 22:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	107
Tabelle 23:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus unterteilt nach Zoster-Anamnese .....	108
Tabelle 24:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	109
Tabelle 25:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade .....	110
Tabelle 26:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	111
Tabelle 27:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$ Blockade.....	112
Tabelle 28:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	113
Tabelle 29:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$ Blockade .....	114
Tabelle 30:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD4+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	115
Tabelle 31:	Übersichtstabelle über die Zytokinproduktion der CD8+ T-Zellen mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$ Blockade .....	116

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
Abb	Abbildung
ACCP oder ACPA	engl. anti- cyclic citrullinated peptide antibody
ACR	American College of Rheumatology
AIDS	engl. acquired immune deficiency syndrome
AK	Antikörper
APC	Allophycocyanin
APC	Antigen präsentierende Zelle
APC-H7	Allophycocyanin+ Cyanin
bDMARD	engl. biological disease-modifying antirheumatic drugs
BFA	Brefeldin A
BSA	Bovines Serumalbumin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV 421	Brilliant Violet 421
Bzw.	beziehungsweise
CCR	Chemokinrezeptor
CD	engl. Cluster of Differentiation
CDAI	engl. Clinical Disease activity Index
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CTLA-8	zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 8
d	lat. dies = Tag
DAS28	engl. Disease activity Score 28
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DMARD	engl. disease-modifying antirheumatic drugs
DMSO	Dimethylsulfoxid
E.coli	<i>Escherichia coli</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	engl. Enzyme-linked immunosorbent assay
FACS	engl. Fluorescence-activated cell sorter
FCS	Fetales Kälberserum
FITC	Fluorescein-Isocyanat
FSC	engl. Forward scatter
G-CSF	engl. Granulocyte-colony stimulating factor
H <sub>2</sub> O	Wasser
HHV	humans Herpesvirus
HLA	engl. human leukocyte antigen
HR	engl. Hazard ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
IFN <sub>γ</sub>	Interferon gamma
IgG	Immunglobulin gamma
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
IONO	Ionomycin
KG	Körpergewicht
kgKG	Kilogramm-Körpergewicht
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MCP	Metokarpophalangealgelenk
MD	Median
MHC	engl. Major histocompatibility complex
Min	Minimum

Min	Minute (n)
Mio	Million(en)
ml	Milliliter
MTX	Methotrexat
n	engl. number = Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
NK Zellen	Natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OR	engl. Odds ratio
PBMC	engl. peripheral blood mononuclear cells
PBS	engl. Phosphate-buffered saline
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Phycoerithrin
PerCP	Peridinin-Chlorophyll-A-Protein
PGE	Prostaglandin
PHA	Phytohämagglutinin
PHN	postherpetischen Neuralgie
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PMA	engl. Phorbol-myristate acetate
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
RA	Rheumatoide Arthritis
RAI	relativer Aviditätsindex
RF	Rheumafaktor
RLT	RNA Lyse Puffer
ROR $\gamma$ t	engl. retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t
rpm	engl. revolutions per minute = Umdrehungen pro Minute
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
s.c.	subkutan
SD	engl. standard deviation
SDAI	engl. simplified Disease activity Score
sDMARD	engl. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SSC	engl. side scatter
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab	Tabelle
TCR	T-Zell-Rezeptor
TEMRA	terminal differenzierte T-Zellen
T <sub>h</sub>	T-Helfer-Zelle
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
TNFR	Tumor-Nekrose-Faktor- Rezeptor
T <sub>fh</sub>	follikuläre T-Helfer-Zelle
T <sub>reg</sub>	regulatorische T-Zelle
U	engl. Units =Einheit
VAS	visuelle Analogskala
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel



## **7 Anhang**

### **7.1 Danksagung**

Ich möchte mich besonders bei Frau Prof. Dr. M. Prelog bedanken, die mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite stand und die Leidenschaft zur Wissenschaft jeden Tag aufs Neue vorlebte.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Almanzar für die vielen Erklärungen und Hilfestellungen während der Versuche. Hier natürlich auch an die MTAs Fr. K. Höfner, B. Ottensmeier und G. Haase. Durch sie war die Zeit im Labor immer mit Freude und Kollegialität verbunden.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei meinen Kommilitonen Benjamin Zimmermann, Jochen Schreiner, Matthias Klein, Maximilian Riekert, Lisa Weniger und Raimund Trippen, die den Laboralltag immer mit ihrer guten Laune gefüllt haben. Bedanken möchte ich mich auch bei Ilonka, die mich in Höhen und Tiefen immer unterstützt hat.

Mein Dank gilt auch allen Patienten und Patientinnen, die so zahlreich für die Studie zu begeistern waren und dem ganzen Team aus der Rheumaambulanz der Inneren Medizin II, Rheumatologie und klinische Immunologie, die mir bei der Patientengewinnung so hilfreich zur Seite standen. Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H.-P. Tony und Oberarzt Dr. M. Schmalzing für die hervorragende Zusammenarbeit mit ihrer Abteilung bedanken.

## 7.2 Lebenslauf

## 8 Appendix

Tab. 1: Zytokinproduktion der Patienten ohne VZV-Stimulus [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,6 ± 1,0 (1,5; 0,3-3,2)	0,7 ± 0,5 (0,6; 0,2-1,6)	1,3 ± 1,2 (1,0; 0,1-3,1)	2,5 ± 2,7 (2,0; 0,0-12,3)	3,7 ± 3,1 (3,3; 0,2-10,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	7,1 ± 4,2 (6,8; 1,6-13,5)	13,8 ± 14,7 (6,0; 3,2-48,0)	8,4 ± 5,9 (5,7; 0,5-16,9)	8,1 ± 4,3 (6,8; 1,6-17,0)	11,6 ± 4,0 (11,7; 5,1-17,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	1,4 ± 0,8 (1,3; 0,3-2,6)	1,1 ± 0,8 (0,8; 0,1-2,3)	1,0 ± 0,6 (0,9; 0,3-2,1)	1,2 ± 0,8 (1,0; 0,2-3,3)	2,0 ± 1,0 (1,7; 0,7-3,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	21,9 ± 9,5 (21,7; 6,6-36,4)	38,8 ± 19,6 (35,9; 1,5-66,1)	34,5 ± 18,0 (38,4; 9,3-56,0)	33,6 ± 20,7 (31,2; 10,2-90,3)	33,8 ± 20,4 (30,0; 8,3-75,2)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	2,7 ± 2,8 (2,1; 0,6-8,7)	1,9 ± 3,1 (0,9; 0,5-10,3)	1,8 ± 1,6 (1,5; 0,0-5,0)	2,0 ± 1,9 (1,7; 0,1-8,7)	2,7 ± 1,0 (2,9; 1,1-3,8)
	[%] CD69+ IL-6+	1,9 ± 1,5 (1,6; 0,5-5,0)	0,7 ± 0,3 (0,8; 0,1-0,9)	1,4 ± 1,3 (1,2; 0,1-3,2)	2,3 ± 2,4 (1,9; 0,0-10,9)	2,4 ± 1,7 (2,3; 0,2-4,8)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	1,3 ± 0,6 (1,2; 0,4-2,0)	0,9 ± 0,9 (0,5; 0,1-2,3)	1,1 ± 1,0 (0,7; 0,1-2,5)	1,2 ± 0,9 (1,0; 0,0-3,3)	1,7 ± 1,2 (1,5; 0,4-3,8)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	4,2 ± 2,3 (3,5; 1,3-8,3)	2,3 ± 1,4 (2,4; 0,4-4,0)	5,2 ± 6,2 (3,0; 0,1-18,6)	2,8 ± 2,2 (2,1; 0,2-9,6)	4,6 ± 2,9 (3,8; 2,1-11,5)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	46,8 ± 30,4 (58,5; 8,1- 85,7)	25,1 ± 17,9 (22,2; 3,4-55,5)	31,4 ± 25,3 (18,0; 4,8-68,7)	48,3 ± 25,6 (41,6; 1,7-93,9)	51,1 ± 30,0 (54,5; 4,3-96,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	70,8 ± 25,4 (80,3; 14,7-86,8)	64,4 ± 18,7 (69,8; 38,7-90,4)	48,8 ± 28,8 (53,4; 11,8-93,3)	66,2 ± 23,2 (66,4; 12,5-100)	64,7 ± 16,1 (65,9; 31,4-95,0)
	[%] IL-1 $\beta$ +	24,4 ± 18,3 (15,1; 8,8-58,3)	17,5 ± 15,7 (16,7; 0,0-52,4)	18,6 ± 14,6 (15,0; 2,6-48,0)	22,7 ± 12,6 (24,2; 0,5-50,7)	25,0 ± 18,2 (24,0; 5,3-66,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	66,5 ± 17,1 (66,7; 46,5-94,3)	62,0 ± 30,2 (71,5; 13,6-88,6)	54,7 ± 27,9 (56,6; 17,5-91,8)	58,1 ± 18,6 (58,8; 30,0-93,0)	61,7 ± 9,6 (63,0; 46,0-77,5)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,9 ± 0,6 (0,9; 0,4-2,1)	0,8 ± 1,4 (0,4; 0,0-4,4)	0,8 ± 0,8 (0,5; 0,2-2,4)	0,7 ± 0,5 (0,6; 0,0-2,0)	1,1 ± 1,0 (0,9; 0,0-3,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	1,4 ± 1,5 (0,9; 0,4-4,8)	4,5 ± 8,3 (1,9; 0,5-26,5)	1,7 ± 1,9 (0,9; 0,1-5,7)	1,1 ± 0,6 (0,9; 0,1-2,5)	1,8 ± 0,9 (1,7; 0,9-3,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,4 ± 0,3 (0,4; 0,0-0,7)	0,7 ± 1,1 (0,3; 0,1-3,6)	0,5 ± 0,3 (0,3; 0,2-1,1)	0,4 ± 0,4 (0,3; 0,1-1,4)	0,5 ± 0,4 (0,5; 0,0-1,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	5,7 ± 5,4 (3,2; 1,3-16,2)	23,3 ± 16,4 (24,1; 0,5-52,1)	11,0 ± 9,2 (9,4; 2,6-26,2)	15,5 ± 24,3 (6,3; 1,1-89,5)	15,7 ± 21,4 (5,6; 1,0-66,0)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	11,6 ± 7,2 (14,2; 2,1-21,4)	8,0 ± 7,5 (3,8; 0,0-18,4)	8,7 ± 7,3 (9,8; 0,0-20,8)	14,5 ± 12,4 (10,8; 0,0-39,6)	25,2 ± 15,3 (29,2; 1,4-41,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	28,5 ± 17,5 (22,0; 9,2-50,3)	38,1 ± 31,4 (29,9; 1,7-84,5)	26,6 ± 29,1 (17,8; 0,0-69,2)	33,5 ± 24,3 (25,5; 3,4-88,0)	32,3 ± 10,3 (32,5; 15,1-44,0)
	[%] IL-1 $\beta$ +	4,2 ± 4,5 (1,4; 0,0-11,9)	8,9 ± 10,3 (5,1; 0,8-33,2)	5,6 ± 5,2 (4,6; 0,0-13,5)	7,0 ± 7,3 (3,6; 0,0-26,4)	15,9 ± 5,1 (15,4; 7,0-22,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	30,8 ± 22,6 (20,4; 5,6-66,1)	39,6 ± 34,2 (44,5; 3,0-86,4)	31,1 ± 28,6 (20,2; 3,1-76,7)	35,1 ± 26,6 (29,1; 0,7-89,2)	35,9 ± 7,0 (36,7; 23,8-44,1)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	6,3 ± 3,3 (6,4; 1,3-11,2)	2,8 ± 2,4 (1,8; 0,3-8,5)	4,3 ± 2,4 (5,1; 0,9-7,1)	8,2 ± 6,3 (6,5; 0,2-21,8)	11,8 ± 9,2 (10,0; 0,6-28,4)
	[%] IFN $\gamma$ +	12,5 ± 5,2 (13,1; 5,0-19,1)	21,2 ± 25,2 (14,4; 7,5-87,8)	13,0 ± 7,2 (16,0; 2,1-20,4)	15,7 ± 7,1 (13,7; 3,7-33,5)	23,6 ± 6,6 (24,8; 10,9-32,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	4,7 ± 1,9 (4,1; 2,3-7,7)	2,7 ± 1,9 (2,5; 0,3-5,7)	2,4 ± 1,0 (2,3; 1,3-4,1)	4,4 ± 3,0 (3,5; 0,0-10,8)	6,0 ± 3,5 (6,2; 1,3-10,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	43,2 ± 16,9 (47,2; 20,6-70,3)	62,0 ± 25,9 (63,7; 1,7-86,2)	53,5 ± 21,2 (63,9; 23,7-79,7)	56,8 ± 20,8 (62,4; 20,7-98,0)	55,5 ± 26,1 (57,2; 16,9-95,2)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 2:** Zytokinproduktion der Patienten ohne VZV-Stimulus [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	6,2 ± 3,3 (6,7; 1,3-11,8)	3,5 ± 3,1 (2,8; 0,3-10,8)	5,9 ± 7,0 (4,1; 0,8-21,1)	7,9 ± 8,0 (5,4; 0,1-29,6)	7,2 ± 4,6 (7,6; 0,4-12,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	27,8 ± 17,8 (29,5; 5,8-59,5)	30,0 ± 15,7 (32,4; 12,4-62,7)	25,6 ± 24,2 (21,3; 3,7-76,0)	27,4 ± 20,2 (20,8; 2,8-83,7)	23,3 ± 9,7 (21,7; 10,3-35,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,9 ± 2,1 (2,7; 0,8-7,2)	2,6 ± 2,2 (2,9; 0,4-7,4)	1,8 ± 1,5 (1,6; 0,2-4,5)	2,1 ± 1,8 (1,4; 0,5-7,7)	2,6 ± 0,7 (2,7; 1,6-3,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	34,8 ± 18,6 (33,5; 4,4-60,8)	37,2 ± 21,5 (30,2; 0,9-73,1)	31,6 ± 21,0 (30,7; 7,7-67,8)	34,1 ± 19,2 (33,7; 3,0-71,8)	33,5 ± 18,1 (33,7; 9,0-58,0)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	7,5 ± 3,6 (7,8; 2,7-11,9)	2,6 ± 1,3 (2,0; 1,2-5,3)	7,6 ± 7,7 (4,5; 0,5-20,3)	5,2 ± 5,0 (3,9; 0,2-18,9)	4,3 ± 1,7 (4,3; 2,0-7,5)
	[%] CD69+ IL-6+	3,4 ± 2,4 (3,2; 0,4-7,0)	1,1 ± 0,6 (1,1; 0,3-2,3)	3,4 ± 4,6 (2,4; 0,3-13,4)	4,0 ± 4,8 (2,3; 0,1-17,6)	2,5 ± 1,6 (2,2; 0,4-4,7)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	1,8 ± 1,1 (1,7; 0,4-3,4)	1,4 ± 1,0 (1,1; 0,3-3,0)	1,2 ± 1,1 (0,8; 0,1-2,6)	1,1 ± 1,0 (0,9; 0,1-4,0)	1,2 ± 0,5 (1,1; 0,6-2,1)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	9,8 ± 4,4 (9,2; 1,7-15,4)	4,5 ± 2,7 (4,1; 0,8-8,9)	7,3 ± 10,0 (2,6; 0,3-28,5)	3,8 ± 2,7 (2,7; 0,7-9,6)	5,9 ± 2,9 (6,1; 2,5-10,9)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	55,4 ± 27,7 (59,8; 16,7-100)	31,7 ± 30,1 (20,4; 1,5-83,3)	32,8 ± 34,8 (20,3; 4,8-92,6)	53,5 ± 28,8 (58,6; 5,3-94,5)	52,9 ± 31,5 (60,0; 4,5-88,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	78,5 ± 23,8 (89,8; 32,0-97,5)	82,2 ± 14,6 (83,3; 57,7-100)	71,8 ± 25,6 (81,7; 23,8-97,4)	86,9 ± 15,7 (91,2; 27,3-99,2)	86,9 ± 6,5 (86,1; 77,8-95,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	40,2 ± 29,0 (30,2; 16,7-84,1)	29,5 ± 22,8 (22,2; 6,4-72,7)	38,9 ± 34,8 (29,8; 1,3-100,0)	29,3 ± 18,4 (29,5; 1,7-80,5)	29,3 ± 17,5 (29,0; 9,4-67,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	83,9 ± 13,1 (84,3; 65,9-100)	79,4 ± 19,9 (87,5; 33,3-95,9)	83,6 ± 15,0 (85,4; 57,4-100)	81,9 ± 14,1 (84,7; 56,4-100)	84,0 ± 9,0 (85,1; 62,8-95,1)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,9 ± 0,9 (0,7; 0,0-2,8)	1,0 ± 1,4 (0,7; 0,0-4,6)	1,3 ± 1,2 (0,7; 0,3-3,5)	0,9 ± 0,9 (0,6; 0,0-4,0)	1,8 ± 2,1 (1,3; 0,0-7,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,8 ± 14,9 (6,1; 0,5-43,9)	11,7 ± 8,8 (9,6; 3,2-29,6)	9,2 ± 12,2 (6,1; 0,5-35,7)	8,0 ± 13,0 (4,3; 1,0-60,0)	7,4 ± 4,3 (7,4; 1,9-14,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,4 ± 0,3 (0,2; 0,1-0,9)	0,7 ± 1,4 (0,2; 0,0-4,5)	0,5 ± 0,4 (0,3; 0,2-1,2)	0,5 ± 0,5 (0,3; 0,0-2,0)	0,4 ± 0,2 (0,4; 0,1-0,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	17,5 ± 14,6 (16,8; 1,3-45,8)	19,9 ± 13,2 (23,2; 0,5-38,3)	19,3 ± 20,2 (10,1; 2,0-52,0)	15,4 ± 10,9 (12,6; 1,1-40,0)	16,0 ± 13,4 (12,0; 1,6-35,2)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	4,7 ± 3,9 (3,4; 1,5-13,2)	3,9 ± 4,3 (3,2; 0,0-13,8)	3,4 ± 3,3 (2,4; 0,0-10,1)	3,8 ± 3,5 (3,3; 0,0-15,8)	8,6 ± 6,6 (7,6; 0,0-18,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	52,5 ± 22,5 (59,3; 28,3-80,9)	63,1 ± 23,6 (69,0; 25,9-90,0)	43,9 ± 24,2 (39,3; 20,6-84,8)	51,5 ± 24,5 (50,8; 4,0-89,0)	55,7 ± 18,8 (59,2; 26,2-85,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	1,9 ± 1,0 (1,9; 0,1-3,5)	6,6 ± 6,9 (4,4; 0,0-19,7)	3,2 ± 1,9 (2,7; 0,6-6,1)	2,3 ± 1,9 (1,6; 0,0-7,9)	6,8 ± 4,1 (5,5; 2,7-15,8)
	[%] TNF $\alpha$ +	62,8 ± 16,9 (67,5; 42,7-82,4)	62,5 ± 30,2 (77,4; 8,1-91,5)	50,2 ± 18,5 (43,9; 25,2-71,8)	60,3 ± 24,4 (68,1; 6,5-90,3)	64,7 ± 20,6 (68,4; 29,8-92,8)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	16,5 ± 12,3 (14,6; 2,7-41,0)	11,1 ± 7,2 (11,0; 0,5-27,5)	14,1 ± 8,5 (18,7; 3,6-23,7)	15,2 ± 7,8 (16,0; 1,0-27,4)	18,3 ± 9,8 (20,8; 2,2-33,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	44,4 ± 23,0 (40,8; 19,0-79,2)	43,5 ± 19,5 (36,1; 19,4-83,7)	38,2 ± 22,9 (42,9; 9,8-75,4)	39,5 ± 16,8 (39,7; 12,4-72,7)	47,1 ± 16,3 (42,9; 28,3-67,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	11,0 ± 4,2 (12,5; 4,4-15,2)	10,3 ± 8,3 (8,6; 2,0-26,5)	8,3 ± 6,4 (6,9; 3,0-22,2)	11,4 ± 8,4 (8,9; 0,0-31,0)	11,4 ± 6,3 (11,3; 3,1-21,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	71,3 ± 13,1 (74,5; 46,8-82,7)	68,6 ± 22,4 (72,3; 20,4-92,6)	67,3 ± 21,3 (73,2; 38,7-92,3)	71,1 ± 18,6 (76,0; 34,4-91,9)	75,0 ± 17,5 (80,5; 47,5-96,3)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 3:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus gesamt [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,9 ± 1,6 (1,3; 0,3-4,8)	0,8 ± 0,6 (0,6; 0,3-2,4)	1,3 ± 1,1 (0,9; 0,1-2,8)	3,3 ± 3,1 (2,8; 0,0-13,6)	3,5 ± 2,5 (3,1; 0,2-8,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,6 ± 9,1 (9,7; 0,8-29,9)	12,4 ± 11,7 (7,2; 3,0-34,8)	10,1 ± 8,2 (6,5; 1,0-22,9)	9,9 ± 6,8 (8,1; 0,9-27,3)	12,0 ± 5,0 (10,0; 6,9-21,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,8 ± 1,9 (2,5; 0,5-5,5)	1,7 ± 1,2 (1,4; 0,3-3,5)	1,9 ± 1,2 (2,0; 0,6-3,9)	1,5 ± 1,1 (1,2; 0,5-4,4)	2,9 ± 2,3 (2,6; 0,7-9,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	28,0 ± 10,7 (27,3; 7,5-43,3)	30,9 ± 18,4 (33,0; 1,9-57,3)	35,9 ± 16,1 (33,3; 19,7-59,2)	32,5 ± 11,3 (32,5; 9,3-48,7)	33,7 ± 13,9 (33,0; 12,1-51,3)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	6,8 ± 9,1 (3,9; 0,3-26,9)	1,5 ± 1,3 (0,8; 0,5-4,6)	2,2 ± 1,8 (2,3; 0,0-5,4)	3,2 ± 3,5 (2,9; 0,2-16,3)	3,4 ± 1,7 (2,8; 1,1-6,5)
	[%] CD69+ IL-6+	3,0 ± 1,4 (3,2; 0,4-4,9)	0,8 ± 0,6 (0,9; 0,1-1,8)	1,4 ± 1,1 (1,1; 0,1-2,8)	3,1 ± 2,9 (2,8; 0,0-12,9)	3,0 ± 2,0 (2,6; 0,1-5,8)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,3 ± 3,0 (1,6; 0,4-7,9)	1,5 ± 1,5 (0,8; 0,1-4,4)	1,3 ± 0,9 (1,0; 0,4-2,3)	1,4 ± 1,1 (1,1; 0,1-4,8)	2,3 ± 2,2 (1,8; 0,4-8,1)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	8,4 ± 7,0 (7,8; 1,1-21,5)	2,4 ± 1,9 (1,5; 0,6-6,7)	6,1 ± 9,7 (2,5; 0,4-27,8)	2,9 ± 1,6 (2,5; 0,7-7,5)	4,4 ± 2,8 (3,6; 1,7-11,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	45,5 ± 18,9 (40,3; 22,5-77,8)	20,4 ± 20,9 (13,3; 1,0-57,1)	39,3 ± 27,2 (33,5; 4,8-85,2)	49,7 ± 29,9 (49,7; 0,0-94,3)	52,4 ± 30,7 (65,1; 0,0-92,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	70,8 ± 12,9 (73,7; 45,7-86,4)	46,7 ± 23,3 (43,5; 19,6-91,2)	54,7 ± 34,3 (54,0; 14,3-92,1)	61,8 ± 26,2 (68,5; 16,7-94,1)	70,5 ± 15,7 (74,6; 34,7-92,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	30,8 ± 14,1 (33,2; 10,0-50,0)	19,7 ± 14,5 (23,4; 0,1-46,5)	25,0 ± 14,6 (32,3; 0,6-35,7)	22,3 ± 17,8 (17,2; 0,0-59,7)	32,2 ± 18,0 (31,0; 4,3-55,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	68,7 ± 15,0 (70,0; 50,0-85,7)	55,8 ± 27,1 (61,3; 4,8-93,6)	52,7 ± 25,6 (44,4; 26,6-89,4)	56,6 ± 20,1 (57,0; 21,4-92,7)	64,8 ± 12,0 (65,2; 46,3-83,9)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,2 ± 1,0 (0,7; 0,4-3,2)	1,0 ± 1,5 (0,6; 0,0-4,9)	1,5 ± 0,7 (1,4; 0,5-2,4)	0,7 ± 0,6 (0,6; 0,0-2,4)	1,1 ± 0,9 (1,0; 0,0-2,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	3,2 ± 3,9 (1,6; 0,1-11,7)	3,1 ± 4,6 (1,7; 0,6-15,3)	1,8 ± 1,3 (1,3; 0,3-3,6)	1,2 ± 0,7 (1,0; 0,3-2,6)	1,9 ± 1,1 (1,9; 0,7-4,3)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,8 ± 1,0 (0,4; 0,1-2,9)	1,1 ± 1,9 (0,5; 0,1-6,0)	1,1 ± 0,8 (1,0; 0,3-2,2)	0,6 ± 0,6 (0,4; 0,1-2,5)	0,6 ± 0,5 (0,4; 0,0-1,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	8,1 ± 6,0 (7,0; 2,4-19,0)	13,5 ± 12,7 (9,1; 1,0-41,6)	14,4 ± 8,4 (11,9; 3,8-26,3)	13,0 ± 9,5 (11,2; 1,8-35,9)	9,4 ± 6,1 (8,4; 1,9-21,2)
TEMRA T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	12,0 ± 6,6 (11,1; 3,3-20,4)	7,6 ± 8,4 (3,9; 0,6-21,9)	16,0 ± 9,4 (19,2; 1,0-26,9)	16,6 ± 15,0 (14,7; 0,0-67,0)	28,3 ± 18,6 (31,9; 1,2-52,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	28,3 ± 20,4 (31,2; 2,7-64,1)	24,5 ± 27,4 (13,6; 3,4-85,9)	30,2 ± 32,7 (13,8; 2,0-77,0)	27,6 ± 22,6 (20,1; 4,5-77,4)	32,7 ± 9,4 (30,4; 22,7-51,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	8,3 ± 6,4 (5,9; 1,0-17,8)	11,8 ± 10,1 (7,6; 0,2-25,3)	15,8 ± 9,1 (14,9; 1,6-28,7)	10,4 ± 12,4 (7,2; 1,4-58,5)	22,0 ± 8,8 (25,1; 6,0-32,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	31,9 ± 15,8 (24,6; 18,7-61,4)	31,8 ± 30,1 (16,8; 1,9-92,4)	35,4 ± 27,6 (24,6; 12,1-75,5)	35,5 ± 24,0 (27,4; 4,5-89,3)	34,9 ± 7,1 (35,1; 22,8-46,3)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	6,6 ± 4,8 (4,6; 4,0-17,0)	3,2 ± 2,3 (2,4; 0,6-7,5)	5,1 ± 2,5 (5,2; 2,1-8,4)	7,4 ± 4,5 (7,0; 0,2-18,5)	8,7 ± 4,8 (9,6; 0,9-15,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	17,1 ± 10,5 (13,0; 8,1-39,7)	18,1 ± 14,7 (12,4; 8,1-55,0)	15,7 ± 9,1 (19,1; 5,8-27,7)	15,4 ± 8,9 (13,5; 1,4-39,8)	21,1 ± 7,1 (19,9; 11,0-32,3)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,4 ± 4,9 (5,2; 3,3-17,0)	4,9 ± 3,4 (5,7; 0,1-10,7)	4,7 ± 2,6 (4,0; 1,5-8,7)	4,4 ± 3,4 (3,6; 1,1-15,5)	6,3 ± 4,2 (5,5; 1,3-16,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	50,9 ± 16,5 (46,7; 31,9-78,1)	53,0 ± 27,1 (61,0; 3,0-82,8)	58,1 ± 21,1 (67,5; 28,8-76,8)	56,6 ± 20,5 (65,9; 12,6-92,3)	57,4 ± 19,3 (61,2; 26,1-80,3)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 4:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus gesamt [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	6,2 ± 3,7 (4,8; 1,5-10,6)	4,2 ± 3,1 (3,3; 0,4-11,0)	8,3 ± 7,2 (6,3; 2,6-22,2)	11,8 ± 12,0 (9,8; 0,1-44,0)	7,8 ± 4,6 (9,6; 0,8-13,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	32,0 ± 17,6 (33,1; 4,8-59,4)	30,7 ± 17,4 (24,3; 14,6-70,3)	27,6 ± 24,4 (24,9; 4,9-78,4)	23,9 ± 16,3 (22,0; 1,5-60,3)	23,4 ± 7,5 (20,9; 13,0-34,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,8 ± 4,3 (4,6; 1,4-14,3)	3,8 ± 2,4 (4,2; 1,0-6,7)	2,9 ± 1,4 (2,9; 0,6-4,6)	2,9 ± 3,1 (2,0; 0,6-13,0)	3,9 ± 2,1 (3,3; 1,6-9,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	39,4 ± 19,1 (39,2; 6,1-58,7)	40,5 ± 20,7 (42,8; 1,1-77,1)	34,1 ± 21,6 (27,3; 13,2-75,9)	30,7 ± 15,3 (30,0; 4,3-58,4)	36,1 ± 19,5 (35,3; 9,6-67,1)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,7 ± 5,6 (10,3; 1,8-18,7)	2,6 ± 0,8 (2,7; 1,7-3,7)	8,4 ± 8,0 (3,7; 0,2-18,5)	8,2 ± 8,5 (6,9; 0,4-32,2)	5,6 ± 2,8 (5,2; 2,2-11,8)
	[%] CD69+ IL-6+	3,8 ± 2,3 (2,7; 0,8-6,6)	1,2 ± 0,5 (1,3; 0,2-2,1)	4,9 ± 6,1 (2,3; 0,2-17,8)	6,7 ± 7,9 (4,1; 0,1-28,4)	3,5 ± 2,1 (3,5; 0,8-7,4)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	4,3 ± 3,2 (3,4; 0,8-11,1)	1,8 ± 1,4 (1,5; 0,4-4,6)	1,6 ± 1,2 (1,2; 0,3-3,4)	1,6 ± 2,0 (0,9; 0,2-8,5)	2,2 ± 1,7 (1,6; 0,7-5,9)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	15,5 ± 7,1 (18,1; 2,5-22,9)	5,1 ± 3,6 (4,2; 0,8-13,4)	7,7 ± 8,3 (4,9; 1,0-23,6)	4,7 ± 4,3 (3,2; 1,0-17,2)	7,2 ± 4,6 (5,6; 2,4-15,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	51,6 ± 16,1 (50,0; 26,0-73,6)	20,9 ± 17,2 (17,7; 2,0-57,1)	50,2 ± 32,2 (62,0; 10,9-97,3)	59,9 ± 28,5 (63,1; 1,4-94,4)	52,0 ± 31,2 (52,0; 2,1-97,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	85,3 ± 11,2 (86,6; 70,0-96,8)	62,6 ± 26,5 (61,3; 20,2-100)	84,7 ± 12,3 (85,7; 63,8-97,8)	78,4 ± 19,7 (82,5; 27,7-98,0)	81,9 ± 12,3 (84,7; 60,0-98,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	55,1 ± 21,1 (49,2; 34,5-85,6)	23,7 ± 21,3 (17,3; 1,8-58,3)	33,1 ± 24,7 (33,3; 3,3-80,0)	27,2 ± 22,2 (21,2; 2,8-79,0)	31,6 ± 18,5 (38,5; 2,6-55,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	91,2 ± 10,5 (96,7; 69,7-100)	71,0 ± 30,4 (73,5; 9,0-100,0)	82,9 ± 19,8 (89,1; 44,1-100)	73,2 ± 19,5 (78,8; 27,1-97,9)	82,5 ± 8,2 (82,2; 67,2-97,8)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,9 ± 0,7 (0,6; 0,3-2,4)	1,6 ± 2,6 (0,8; 0,1-8,4)	2,6 ± 2,3 (1,6; 0,6-7,1)	0,9 ± 0,7 (0,8; 0,0-3,2)	1,3 ± 0,9 (1,3; 0,1-2,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,2 ± 12,3 (5,4; 0,8-37,0)	11,9 ± 6,7 (12,4; 3,6-24,1)	9,2 ± 12,7 (3,4; 1,7-37,0)	5,6 ± 5,7 (4,0; 0,6-24,8)	6,1 ± 2,5 (6,3; 3,1-11,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,9 ± 1,0 (0,7; 0,3-3,2)	0,7 ± 0,6 (0,7; 0,1-1,8)	0,8 ± 0,6 (0,4; 0,3-1,6)	0,5 ± 0,5 (0,4; 0,0-1,8)	0,4 ± 0,3 (0,4; 0,1-0,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	17,7 ± 12,4 (15,9; 1,8-38,5)	20,0 ± 13,7 (19,3; 0,7-41,2)	17,4 ± 17,8 (8,1; 2,5-53,1)	13,6 ± 8,2 (12,8; 1,2-31,1)	14,9 ± 11,3 (12,1; 2,9-39,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	4,7 ± 2,4 (4,2; 1,2-7,6)	5,7 ± 7,2 (3,2; 0,1-22,0)	8,7 ± 6,0 (8,6; 1,4-18,9)	6,0 ± 5,3 (5,2; 0,2-17,2)	12,3 ± 9,3 (13,1; 0,0-26,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	65,6 ± 16,4 (70,9; 40,0-82,4)	44,7 ± 23,5 (37,4; 19,6-92,1)	50,8 ± 24,5 (47,0; 12,9-87,7)	35,6 ± 22,6 (33,1; 4,2-79,1)	51,8 ± 13,9 (48,7; 38,0-87,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,4 ± 3,7 (3,5; 1,7-10,6)	5,5 ± 3,9 (6,3; 0,0-10,9)	7,8 ± 6,7 (5,2; 1,5-21,6)	6,3 ± 6,6 (4,0; 0,6-24,2)	9,2 ± 5,5 (8,7; 2,3-18,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	72,0 ± 16,2 (78,6; 52,2-91,6)	56,4 ± 28,2 (61,3; 3,4-95,9)	61,7 ± 20,1 (70,9; 27,4-79,0)	51,7 ± 22,0 (52,2; 7,1-86,2)	61,8 ± 15,2 (60,7; 44,5-90,5)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	18,3 ± 9,2 (13,9; 9,3-31,2)	11,6 ± 7,5 (11,1; 0,5-26,7)	19,7 ± 9,2 (20,6; 8,0-31,5)	18,3 ± 12,4 (17,8; 1,1-53,0)	18,3 ± 9,8 (19,9; 1,8-32,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	51,7 ± 20,3 (41,3; 34,1-81,9)	39,4 ± 15,6 (41,3; 17,1-58,6)	45,9 ± 24,9 (55,0; 15,6-83,3)	37,1 ± 19,6 (33,0; 5,6-78,7)	44,0 ± 11,8 (42,5; 27,4-62,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	19,0 ± 7,9 (18,8; 9,2-32,2)	15,3 ± 11,4 (16,4; 2,5-30,3)	14,2 ± 12,4 (10,3; 3,9-39,7)	12,5 ± 10,2 (9,9; 2,6-44,7)	13,2 ± 7,6 (13,3; 2,4-26,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	77,5 ± 9,2 (79,3; 62,4-86,6)	67,9 ± 26,4 (74,0; 8,7-91,7)	74,1 ± 18,7 (81,9; 47,0-96,0)	72,2 ± 17,0 (76,6; 35,4-94,1)	75,6 ± 12,2 (78,2; 56,9-92,9)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 5:** Zytokinproduktionen der Patienten ohne Zoster mit VZV-Stimulus [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,6 ± 1,2 (1,2; 0,6-3,0)	0,6 ± 0,2 (0,6; 0,4-0,8)	0,7 ± 0,5 (0,6; 0,1-1,5)	3,0 ± 2,1 (2,8; 0,2-8,8)	3,5 ± 2,6 (3,0; 0,2-8,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	8,8 ± 2,0 (9,1; 6,6-10,6)	14,3 ± 13,7 (8,2; 5,8-34,8)	10,3 ± 9,3 (6,5; 1,0-22,9)	9,5 ± 6,2 (8,1; 0,9-27,3)	11,8 ± 5,2 (9,2; 6,9-21,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	3,3 ± 1,6 (3,1; 1,8-4,9)	1,8 ± 1,6 (1,7; 0,3-3,5)	2,0 ± 1,3 (2,0; 0,6-3,9)	1,6 ± 1,0 (1,3; 0,5-4,4)	2,9 ± 2,5 (2,5; 0,7-9,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	29,2 ± 3,6 (27,3; 27,0-33,4)	25,4 ± 16,6 (29,9; 1,9-39,9)	37,6 ± 18,6 (33,3; 19,7-59,2)	33,2 ± 10,3 (32,5; 13,8-48,7)	34,0 ± 14,7 (35,0; 12,1-51,3)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	4,0 ± 1,6 (3,9; 2,5-5,7)	2,0 ± 1,8 (1,3; 0,7-4,6)	2,0 ± 2,1 (1,2; 0,0-5,4)	2,7 ± 1,7 (2,9; 0,2-6,1)	3,3 ± 1,8 (2,5; 1,1-6,5)
	[%] CD69+ IL-6+	3,2 ± 0,4 (3,2; 2,8-3,5)	0,8 ± 0,6 (0,7; 0,1-1,5)	0,8 ± 0,7 (1,0; 0,1-1,7)	2,8 ± 1,7 (2,8; 0,0-6,8)	2,9 ± 2,1 (2,3; 0,1-5,8)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,2 ± 3,4 (1,4; 1,2-7,1)	1,8 ± 1,9 (1,3; 0,1-4,4)	1,3 ± 0,8 (1,0; 0,5-2,3)	1,5 ± 1,1 (1,2; 0,1-4,8)	2,3 ± 2,3 (1,6; 0,4-8,1)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	8,0 ± 5,3 (10,8; 1,8-11,3)	2,9 ± 2,7 (2,1; 0,6-6,7)	7,7 ± 11,4 (2,5; 0,4-27,8)	2,9 ± 1,7 (2,4; 0,7-7,5)	4,4 ± 2,9 (3,5; 1,7-11,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	48,0 ± 14,2 (45,7; 35,1-63,2)	10,4 ± 6,7 (12,0; 1,0-16,6)	27,6 ± 19,3 (28,5; 4,8-55,6)	47,5 ± 28,0 (44,4; 0,3-94,3)	54,2 ± 32,0 (66,7; 0,0-92,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	62,6 ± 14,9 (68,4; 45,7-73,7)	46,8 ± 16,9 (44,8; 29,7-67,9)	41,0 ± 30,6 (25,4; 14,3-88,8)	60,0 ± 26,8 (63,5; 16,7-94,1)	70,3 ± 16,6 (75,6; 34,7-92,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	29,1 ± 16,6 (38,1; 10,0-39,3)	14,2 ± 11,6 (16,3; 0,1-24,0)	27,1 ± 14,9 (33,8; 0,6-35,7)	21,8 ± 16,1 (17,2; 0,6-50,0)	32,1 ± 19,1 (29,1; 4,3-55,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	68,0 ± 13,5 (70,0; 53,6-80,4)	51,9 ± 34,0 (59,0; 4,8-84,9)	47,1 ± 24,3 (37,5; 26,6-84,0)	56,7 ± 20,4 (57,0; 21,4-92,7)	63,8 ± 12,4 (64,4; 46,3-83,9)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,6 ± 0,2 (0,7; 0,4-0,7)	0,6 ± 0,4 (0,7; 0,2-1,0)	1,4 ± 0,7 (1,4; 0,5-2,2)	0,8 ± 0,6 (0,6; 0,1-2,4)	1,2 ± 0,9 (1,1; 0,0-2,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	2,0 ± 1,3 (1,5; 1,0-3,4)	4,8 ± 7,0 (1,5; 0,7-15,3)	1,7 ± 1,4 (0,9; 0,3-3,6)	1,2 ± 0,8 (1,2; 0,3-2,6)	2,0 ± 1,1 (1,9; 0,8-4,3)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,6 ± 0,6 (0,4; 0,1-1,2)	0,4 ± 0,2 (0,3; 0,2-0,6)	1,4 ± 0,7 (1,6; 0,4-2,2)	0,6 ± 0,6 (0,6; 0,1-2,5)	0,6 ± 0,5 (0,4; 0,0-1,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	8,2 ± 4,9 (9,6; 2,7-12,2)	5,3 ± 3,4 (5,6; 1,0-9,1)	15,8 ± 9,9 (19,9; 3,8-26,3)	12,8 ± 8,2 (12,2; 2,0-30,1)	9,7 ± 6,4 (9,2; 1,9-21,2)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	11,8 ± 7,6 (8,9; 6,1-20,4)	9,7 ± 9,1 (8,1; 0,8-21,9)	13,6 ± 10,2 (12,6; 1,0-26,9)	17,5 ± 15,8 (14,7; 1,2-67,0)	30,2 ± 18,7 (33,4; 1,2-52,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	31,0 ± 29,1 (19,5; 9,4-64,1)	26,5 ± 18,2 (19,6; 13,6-53,3)	21,2 ± 31,6 (10,8; 2,0-77,0)	29,9 ± 24,8 (22,6; 4,5-77,4)	33,0 ± 9,9 (31,1; 22,7-51,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	9,5 ± 6,2 (10,1; 3,0-15,4)	12,4 ± 13,1 (12,1; 0,2-25,3)	15,5 ± 10,1 (14,9; 1,6-28,7)	10,5 ± 13,7 (6,4; 1,4-58,5)	23,1 ± 8,5 (26,4; 6,0-32,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	33,1 ± 24,5 (19,3; 18,7-61,4)	32,1 ± 29,6 (27,6; 1,9-71,2)	30,0 ± 26,7 (15,5; 12,1-75,5)	35,7 ± 25,9 (25,9; 4,5-89,3)	35,2 ± 7,4 (36,1; 22,8-46,3)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	5,6 ± 1,9 (4,6; 4,5-7,8)	2,8 ± 1,6 (2,3; 1,5-5,0)	4,5 ± 2,5 (4,8; 2,1-8,1)	6,9 ± 2,9 (7,0; 0,2-10,7)	8,5 ± 5,1 (9,5; 0,9-15,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	12,3 ± 0,8 (12,5; 11,4-13,0)	22,7 ± 22,1 (13,7; 8,5-55,0)	16,8 ± 9,7 (19,1; 6,3-27,7)	13,0 ± 6,2 (11,9; 1,4-22,0)	20,7 ± 7,4 (18,4; 11,0-32,3)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,3 ± 3,2 (5,9; 5,0-10,9)	4,5 ± 4,8 (3,6; 0,1-10,7)	5,5 ± 2,6 (4,7; 2,7-8,7)	4,2 ± 2,3 (3,9; 1,1-9,6)	6,1 ± 4,4 (4,5; 1,3-16,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	43,5 ± 12,6 (41,7; 31,9-56,9)	39,9 ± 26,9 (44,5; 3,0-67,6)	61,4 ± 21,5 (75,2; 28,8-76,8)	55,9 ± 17,5 (61,6; 29,3-81,7)	57,0 ± 20,5 (61,5; 26,1-80,3)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 6:** Zytokinproduktionen der Patienten ohne Zoster mit VZV-Stimulus [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	5,9 ± 3,8 (4,1; 3,4-10,3)	3,6 ± 1,2 (3,1; 2,7-5,3)	4,6 ± 2,7 (2,8; 2,6-8,5)	11,0 ± 10,0 (10,9; 0,4-40,0)	8,2 ± 4,7 (10,1; 0,8-13,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	31,7 ± 13,3 (33,1; 17,8-44,2)	29,0 ± 8,3 (28,0; 20,6-39,4)	18,0 ± 11,3 (13,2; 4,9-31,3)	21,5 ± 14,7 (22,0; 1,5-50,9)	23,8 ± 7,9 (21,6; 13,0-34,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,7 ± 2,4 (4,6; 4,0-8,5)	3,2 ± 2,4 (2,7; 1,2-6,2)	2,7 ± 1,3 (2,9; 0,6-4,2)	2,8 ± 3,0 (2,0; 0,6-13,0)	3,8 ± 2,2 (3,3; 1,6-9,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	39,7 ± 14,4 (39,2; 25,6-54,4)	29,4 ± 19,1 (36,8; 1,1-42,8)	27,1 ± 13,8 (23,7; 13,2-45,1)	28,6 ± 15,0 (28,7; 4,3-58,4)	37,4 ± 20,3 (37,2; 9,6-67,1)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,9 ± 2,8 (10,3; 10,2-15,1)	2,7 ± 0,8 (2,7; 1,9-3,7)	5,5 ± 7,3 (2,7; 0,2-18,3)	7,2 ± 7,0 (6,2; 0,4-27,3)	5,6 ± 2,9 (5,0; 2,2-11,8)
	[%] CD69+ IL-6+	3,4 ± 1,7 (2,7; 2,2-5,3)	1,3 ± 0,4 (1,3; 0,9-1,8)	2,0 ± 1,8 (1,6; 0,2-5,0)	6,1 ± 6,5 (4,9; 0,1-25,7)	3,6 ± 2,2 (3,7; 0,8-7,4)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,7 ± 0,8 (3,4; 3,2-4,6)	1,8 ± 1,9 (1,1; 0,4-4,6)	1,5 ± 1,0 (1,2; 0,3-3,1)	1,6 ± 2,0 (0,8; 0,4-8,5)	2,0 ± 1,7 (1,3; 0,7-5,9)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	15,6 ± 4,8 (18,1; 10,1-18,7)	5,6 ± 5,5 (4,0; 0,8-13,4)	7,8 ± 9,1 (4,9; 1,8-23,6)	4,3 ± 4,1 (3,2; 1,0-17,2)	6,9 ± 4,8 (5,5; 2,4-15,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	40,5 ± 12,8 (45,5; 26,0-50,0)	16,7 ± 3,0 (17,7; 12,3-18,9)	38,4 ± 28,2 (35,1; 10,9-71,4)	59,5 ± 26,5 (57,7; 2,4-94,4)	53,3 ± 32,8 (58,2; 2,1-97,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	74,7 ± 7,3 (71,0; 70,0-83,2)	61,5 ± 10,8 (58,9; 51,8-76,6)	79,5 ± 10,4 (81,1; 63,8-90,9)	75,5 ± 20,5 (79,7; 27,7-97,5)	81,3 ± 12,9 (82,5; 60,0-98,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	49,2 ± 0,8 (49,2; 48,5-50,0)	13,3 ± 8,9 (13,8; 2,5-23,2)	32,0 ± 30,1 (33,3; 3,3-80,0)	26,6 ± 19,1 (21,2; 4,1-66,7)	29,7 ± 18,6 (36,8; 2,6-55,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	84,8 ± 13,8 (88,0; 69,7-96,7)	54,9 ± 33,5 (60,9; 9,0-88,9)	87,6 ± 11,3 (89,1; 71,4-100)	71,4 ± 17,3 (77,4; 27,1-93,1)	81,9 ± 8,5 (82,0; 67,2-97,8)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,8 ± 0,6 (0,6; 0,3-1,4)	0,7 ± 0,6 (0,6; 0,2-1,6)	2,0 ± 1,4 (1,6; 0,6-3,9)	0,9 ± 0,7 (0,8; 0,2-3,2)	1,3 ± 0,9 (1,4; 0,1-2,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	8,1 ± 5,8 (5,0; 4,6-14,8)	9,5 ± 5,3 (9,0; 4,4-15,4)	4,8 ± 4,1 (2,9; 1,7-11,4)	4,5 ± 3,9 (3,1; 0,6-13,2)	6,2 ± 2,6 (6,3; 3,1-11,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	1,3 ± 1,6 (0,4; 0,3-3,2)	0,5 ± 0,5 (0,4; 0,1-1,1)	0,8 ± 0,6 (0,4; 0,3-1,5)	0,4 ± 0,3 (0,3; 0,0-1,1)	0,4 ± 0,3 (0,3; 0,1-0,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	18,1 ± 9,6 (15,9; 9,7-28,6)	10,6 ± 7,8 (11,1; 0,7-19,3)	8,2 ± 5,1 (7,4; 2,5-16,5)	12,0 ± 7,2 (12,6; 1,2-24,7)	15,8 ± 11,6 (12,9; 2,9-39,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	4,9 ± 3,3 (6,0; 1,2-7,6)	2,6 ± 1,6 (2,6; 0,6-4,4)	9,1 ± 7,2 (9,6; 1,4-18,9)	6,3 ± 5,7 (5,2; 0,2-17,2)	12,9 ± 9,6 (13,9; 0,0-26,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	55,0 ± 15,5 (54,1; 40,0-70,9)	42,2 ± 9,1 (39,5; 34,8-55,2)	51,1 ± 14,2 (47,0; 37,3-67,0)	31,6 ± 20,9 (31,6; 4,2-72,5)	51,5 ± 14,7 (48,4; 38,0-87,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,3 ± 4,2 (6,1; 2,3-10,6)	3,6 ± 2,8 (3,9; 0,3-6,3)	9,2 ± 7,6 (7,9; 1,5-21,6)	6,5 ± 7,0 (4,0; 0,6-24,2)	9,0 ± 5,8 (8,6; 2,3-18,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	64,8 ± 19,3 (55,1; 52,2-87,0)	47,4 ± 33,5 (51,9; 3,4-82,3)	65,3 ± 15,1 (70,9; 39,7-79,0)	49,8 ± 21,0 (52,2; 7,1-83,5)	62,1 ± 16,1 (62,2; 44,5-90,5)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	11,8 ± 1,8 (10,9; 10,7-13,9)	10,1 ± 4,5 (9,8; 5,1-15,7)	16,0 ± 8,1 (12,1; 8,0-27,9)	16,7 ± 6,9 (17,8; 2,8-28,8)	18,0 ± 10,4 (19,1; 1,8-32,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	42,1 ± 13,9 (34,1; 34,1-58,1)	43,1 ± 10,1 (42,1; 31,9-56,4)	42,0 ± 22,0 (55,0; 15,6-59,5)	34,1 ± 15,6 (33,0; 5,6-57,7)	42,1 ± 10,8 (41,1; 27,4-62,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	16,6 ± 6,0 (14,9; 11,6-23,3)	12,9 ± 11,1 (11,1; 2,5-27,0)	15,6 ± 14,1 (10,3; 5,8-39,7)	11,7 ± 7,0 (9,9; 4,2-26,7)	11,7 ± 6,4 (13,3; 2,4-22,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	69,8 ± 8,6 (67,8; 62,4-79,3)	58,0 ± 33,0 (72,5; 8,7-78,4)	74,1 ± 16,9 (81,9; 47,0-89,9)	71,4 ± 14,6 (75,3; 47,6-89,0)	74,4 ± 12,3 (75,9; 56,9-92,9)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)



**Tab. 7:** Zytokinproduktionen der Patienten mit Zoster mit VZV-Stimulus [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	2,1 ± 1,9 (1,7; 0,3-4,8)	1,0 ± 0,8 (0,9; 0,3-2,4)	2,8 ± 0,1 (2,8; 2,7-2,8)	4,6 ± 6,1 (2,4; 0,0-13,6)	3,1 ± 0,0 (3,1; 3,1-3,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	13,7 ± 12,2 (12,0; 0,8-29,9)	10,9 ± 11,1 (7,1; 3,0-30,6)	9,8 ± 7,6 (9,8; 4,4-15,1)	11,3 ± 9,7 (7,7; 4,2-25,6)	13,6 ± 0,0 (13,6; 13,6-13,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,4 ± 2,2 (1,9; 0,5-5,5)	1,6 ± 0,8 (1,4; 0,5-2,6)	1,5 ± 1,1 (1,5; 0,7-2,3)	1,4 ± 1,3 (0,8; 0,7-3,4)	2,7 ± 0,0 (2,7; 2,7-2,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	27,1 ± 14,8 (28,9; 7,5-43,3)	35,3 ± 20,3 (38,6; 14,3-57,3)	31,6 ± 11,1 (31,6; 23,7-39,4)	29,9 ± 16,5 (31,3; 9,3-47,8)	30,9 ± 0,0 (30,9; 30,9-30,9)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	8,9 ± 12,2 (4,2; 0,3-26,9)	1,1 ± 0,6 (0,8; 0,5-1,9)	2,9 ± 0,4 (2,9; 2,6-3,2)	5,5 ± 7,3 (2,5; 0,6-16,3)	4,3 ± 0,0 (4,3; 4,3-4,3)
	[%] CD69+ IL-6+	2,8 ± 1,9 (3,0; 0,4-4,9)	0,9 ± 0,7 (0,9; 0,1-1,8)	2,8 ± 0,1 (2,8; 2,7-2,8)	4,4 ± 5,8 (2,3; 0,0-12,9)	3,5 ± 0,0 (3,5; 3,5-3,5)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,3 ± 3,3 (2,4; 0,4-7,9)	1,2 ± 1,1 (0,8; 0,2-2,9)	1,3 ± 1,3 (1,3; 0,4-2,2)	1,1 ± 1,1 (0,7; 0,2-2,7)	2,8 ± 0,0 (2,8; 2,8-2,8)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	8,8 ± 8,9 (6,2; 1,1-21,5)	2,0 ± 1,1 (1,3; 1,1-3,5)	2,2 ± 2,1 (2,2; 0,7-3,6)	2,8 ± 1,0 (2,9; 1,7-3,9)	4,3 ± 0,0 (4,3; 4,3-4,3)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	43,7 ± 23,9 (37,2; 22,5-77,8)	28,3 ± 25,7 (19,3; 4,0-57,1)	68,7 ± 23,3 (68,7; 52,2-85,2)	58,6 ± 39,9 (72,8; 0,0-88,9)	36,1 ± 0,0 (36,1; 36,1-36,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	77,0 ± 8,1 (77,4; 66,7-86,4)	46,6 ± 29,5 (43,5; 19,6-91,2)	89,1 ± 4,2 (89,1; 86,1-92,1)	69,2 ± 25,8 (76,4; 32,0-91,9)	71,6 ± 0,0 (71,6; 71,6-71,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	32,0 ± 14,5 (31,7; 14,6-50,0)	24,1 ± 16,3 (26,2; 8,0-46,5)	19,9 ± 17,6 (19,9; 7,4-32,3)	23,9 ± 26,7 (18,0; 0,0-59,7)	32,8 ± 0,0 (32,8; 32,8-32,8)
	[%] TNF $\alpha$ +	69,3 ± 18,1 (70,8; 50,0-85,7)	58,8 ± 24,1 (61,3; 28,5-93,6)	66,9 ± 31,8 (66,9; 44,4-89,4)	56,6 ± 22,0 (58,9; 32,6-76,2)	73,5 ± 0,0 (73,5; 73,5-73,5)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,7 ± 1,1 (1,5; 0,6-3,2)	1,4 ± 2,0 (0,6; 0,0-4,9)	1,7 ± 1,0 (1,7; 1,0-2,4)	0,4 ± 0,3 (0,3; 0,0-0,8)	0,2 ± 0,0 (0,2; 0,2-0,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	4,1 ± 5,2 (2,3; 0,1-11,7)	1,8 ± 0,9 (1,9; 0,6-2,9)	2,1 ± 1,1 (2,1; 1,3-2,9)	0,9 ± 0,3 (0,8; 0,7-1,3)	0,7 ± 0,0 (0,7; 0,7-0,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	1,0 ± 1,3 (0,5; 0,2-2,9)	1,7 ± 2,5 (0,6; 0,1-6,0)	0,5 ± 0,2 (0,5; 0,3-0,6)	0,3 ± 0,2 (0,2; 0,1-0,5)	0,4 ± 0,0 (0,4; 0,4-0,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	8,1 ± 7,5 (5,5; 2,4-19,0)	20,1 ± 13,8 (19,8; 3,8-41,6)	11,0 ± 1,3 (11,0; 10,1-11,9)	13,8 ± 15,3 (8,8; 1,8-35,9)	6,3 ± 0,0 (6,3; 6,3-6,3)
TEMRA T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	12,2 ± 7,0 (12,5; 3,3-20,3)	6,0 ± 8,5 (2,7; 0,6-21,0)	22,0 ± 4,0 (22,0; 19,2-24,8)	12,8 ± 12,8 (11,7; 0,0-27,7)	11,5 ± 0,0 (11,5; 11,5-11,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	26,3 ± 16,0 (32,3; 2,7-38,1)	22,9 ± 35,3 (8,8; 3,4-85,9)	52,6 ± 31,8 (52,6; 30,1-75,1)	18,2 ± 2,7 (19,2; 14,3-20,3)	29,6 ± 0,0 (29,6; 29,6-29,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,4 ± 7,3 (5,3; 1,0-17,8)	11,3 ± 8,6 (7,6; 4,2-24,8)	16,4 ± 9,3 (16,4; 9,8-22,9)	9,8 ± 5,9 (9,3; 3,2-17,4)	12,1 ± 0,0 (12,1; 12,1-12,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	31,0 ± 9,8 (31,9; 20,6-39,7)	31,6 ± 34,0 (16,7; 15,6-92,4)	49,1 ± 34,6 (49,1; 24,6-73,6)	34,8 ± 17,6 (28,2; 21,9-60,8)	32,1 ± 0,0 (32,1; 32,1-32,1)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	7,4 ± 6,4 (4,3; 4,0-17,0)	3,6 ± 2,9 (2,4; 0,6-7,5)	6,8 ± 2,3 (6,8; 5,2-8,4)	9,5 ± 8,8 (9,5; 0,6-18,5)	10,1 ± 0,0 (10,1; 10,1-10,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	20,7 ± 13,4 (17,4; 8,1-39,7)	14,5 ± 5,5 (12,4; 8,1-21,5)	13,0 ± 10,1 (13,0; 5,8-20,1)	25,1 ± 12,6 (23,9; 12,7-39,8)	24,4 ± 0,0 (24,4; 24,4-24,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,5 ± 6,4 (4,9; 3,3-17,0)	5,2 ± 2,5 (6,0; 2,5-7,6)	2,8 ± 1,8 (2,8; 1,5-4,0)	5,4 ± 6,8 (2,4; 1,3-15,5)	7,6 ± 0,0 (7,6; 7,6-7,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	56,4 ± 18,6 (55,6; 36,2-78,1)	63,6 ± 24,7 (74,4; 21,8-82,8)	49,7 ± 25,2 (49,7; 31,8-67,5)	59,3 ± 33,5 (66,2; 12,6-92,3)	60,8 ± 0,0 (60,8; 60,8-60,8)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 8:** Zytokinproduktionen der Patienten mit Zoster mit VZV-Stimulus [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	6,5 ± 4,1 (6,9; 1,5-10,6)	4,7 ± 4,1 (4,9; 0,4-11,0)	17,7 ± 6,4 (17,7; 13,1-22,2)	14,9 ± 19,8 (7,8; 0,1-44,0)	4,6 ± 0,0 (4,6; 4,6-4,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	32,3 ± 22,4 (32,5; 4,8-59,4)	32,1 ± 23,4 (21,1; 14,6-70,3)	51,7 ± 37,8 (51,7; 24,9-78,4)	33,2 ± 21,4 (29,5; 13,3-60,3)	19,9 ± 0,0 (19,9; 19,9-19,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,9 ± 5,8 (3,9; 1,4-14,3)	4,3 ± 2,5 (4,3; 1,0-6,7)	3,2 ± 2,0 (3,2; 1,8-4,6)	3,5 ± 3,6 (2,0; 1,1-8,8)	4,7 ± 0,0 (4,7; 4,7-4,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	39,2 ± 24,4 (46,1; 6,1-58,7)	49,4 ± 19,0 (48,0; 23,8-77,1)	51,6 ± 34,4 (51,6; 27,3-75,9)	38,8 ± 15,7 (39,5; 21,8-54,3)	24,4 ± 0,0 (24,4; 24,4-24,4)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,6 ± 7,6 (13,0; 1,8-18,7)	2,6 ± 0,8 (2,7; 1,7-3,4)	15,9 ± 3,7 (15,9; 13,3-18,5)	12,1 ± 13,7 (7,3; 1,6-32,2)	5,4 ± 0,0 (5,4; 5,4-5,4)
	[%] CD69+ IL-6+	4,1 ± 2,9 (4,4; 0,8-6,6)	1,1 ± 0,7 (1,1; 0,2-2,1)	12,2 ± 8,0 (12,2; 6,5-17,8)	9,0 ± 13,1 (3,8; 0,1-28,4)	2,3 ± 0,0 (2,3; 2,3-2,3)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	4,8 ± 4,5 (3,6; 0,8-11,1)	1,9 ± 1,2 (1,5; 0,7-3,4)	2,0 ± 2,1 (2,0; 0,5-3,4)	1,8 ± 2,2 (0,9; 0,2-5,1)	3,6 ± 0,0 (3,6; 3,6-3,6)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	15,5 ± 9,3 (18,3; 2,5-22,9)	4,8 ± 1,6 (4,2; 3,0-6,9)	7,5 ± 9,1 (7,5; 1,0-13,9)	6,3 ± 5,6 (4,4; 2,1-14,2)	9,2 ± 0,0 (9,2; 9,2-9,2)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	59,9 ± 14,0 (62,8; 40,3-73,6)	24,3 ± 23,5 (20,5; 2,0-57,1)	79,7 ± 25,0 (79,7; 62,0-97,3)	61,4 ± 40,6 (76,8; 1,4-90,8)	40,5 ± 0,0 (40,5; 40,5-40,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	93,2 ± 4,5 (94,6; 86,6-96,8)	63,5 ± 36,2 (69,3; 20,2-100)	97,7 ± 0,1 (97,7; 97,6-97,8)	90,1 ± 11,6 (94,6; 73,0-98,0)	86,8 ± 0,0 (86,8; 86,8-86,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	59,5 ± 28,8 (59,0; 34,5-85,6)	32,0 ± 25,6 (33,7; 1,8-58,3)	35,8 ± 4,9 (35,8; 32,3-39,3)	29,6 ± 35,9 (18,3; 2,8-79,0)	48,0 ± 0,0 (48,0; 48,0-48,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	96,1 ± 4,5 (97,3; 89,7-100)	83,9 ± 23,1 (98,2; 47,7-100)	71,2 ± 38,3 (71,2; 44,1-98,3)	80,3 ± 28,7 (93,0; 37,5-97,9)	88,1 ± 0,0 (88,1; 88,1-88,1)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,1 ± 0,9 (0,7; 0,5-2,4)	2,2 ± 3,5 (0,9; 0,1-8,4)	4,2 ± 4,2 (4,2; 1,2-7,1)	0,6 ± 0,4 (0,8; 0,0-1,0)	0,7 ± 0,0 (0,7; 0,7-0,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	13,5 ± 16,2 (8,1; 0,8-37,0)	13,8 ± 7,6 (15,5; 3,6-24,1)	20,2 ± 23,8 (20,2; 3,4-37,0)	10,1 ± 10,0 (6,3; 2,9-24,8)	4,5 ± 0,0 (4,5; 4,5-4,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,7 ± 0,3 (0,8; 0,3-0,9)	0,8 ± 0,7 (0,7; 0,1-1,8)	1,0 ± 0,8 (1,0; 0,4-1,6)	1,0 ± 0,6 (0,9; 0,5-1,8)	0,5 ± 0,0 (0,5; 0,5-0,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	17,5 ± 15,7 (14,8; 1,8-38,5)	27,5 ± 13,1 (30,1; 5,9-41,2)	40,4 ± 18,0 (40,4; 27,6-53,1)	20,2 ± 9,8 (19,4; 10,7-31,1)	6,6 ± 0,0 (6,6; 6,6-6,6)
TEMRA T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	4,6 ± 1,9 (3,9; 3,3-7,4)	8,3 ± 9,2 (4,4; 0,1-22,0)	7,6 ± 1,4 (7,6; 6,6-8,6)	4,5 ± 3,6 (4,8; 0,5-7,8)	6,8 ± 0,0 (6,8; 6,8-6,8)
	[%] IFN $\gamma$ +	73,6 ± 13,4 (79,2; 53,6-82,4)	46,7 ± 32,1 (33,3; 19,6-92,1)	50,3 ± 52,9 (50,3; 12,9-87,7)	51,5 ± 24,9 (50,3; 26,5-79,1)	54,7 ± 0,0 (54,7; 54,7-54,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	4,7 ± 3,8 (3,3; 1,7-10,3)	7,0 ± 4,2 (7,7; 0,0-10,9)	4,3 ± 1,2 (4,3; 3,4-5,1)	5,6 ± 5,2 (5,5; 0,8-10,5)	10,9 ± 0,0 (10,9; 10,9-10,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	77,4 ± 13,6 (79,5; 58,9-91,6)	63,6 ± 24,5 (66,7; 38,7-95,9)	52,8 ± 35,9 (52,8; 27,4-78,1)	59,3 ± 27,8 (61,9; 27,1-86,2)	59,1 ± 0,0 (59,1; 59,1-59,1)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	23,2 ± 9,6 (26,1; 9,3-31,2)	12,9 ± 9,6 (13,0; 0,5-26,7)	28,8 ± 3,8 (28,8; 26,1-31,5)	24,7 ± 26,0 (22,3; 1,1-53,0)	20,6 ± 0,0 (20,6; 20,6-20,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	58,9 ± 23,2 (58,5; 36,8-81,9)	36,5 ± 19,7 (28,4; 17,1-58,6)	55,8 ± 38,9 (55,8; 28,3-83,3)	49,0 ± 31,4 (49,7; 17,8-78,7)	61,1 ± 0,0 (61,1; 61,1-61,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	20,8 ± 9,5 (20,9; 9,2-32,2)	17,3 ± 12,5 (18,2; 2,5-30,3)	10,8 ± 9,8 (10,8; 3,9-17,7)	15,6 ± 19,8 (7,5; 2,6-44,7)	26,2 ± 0,0 (26,2; 26,2-26,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	83,3 ± 4,2 (84,6; 77,2-86,6)	75,9 ± 20,1 (88,9; 52,3-91,7)	74,1 ± 31,0 (74,1; 52,2-96,0)	75,5 ± 27,0 (86,2; 35,4-94,1)	86,6 ± 0,0 (86,6; 86,6-86,6)

a) Mittelwert ± Standardabweichung(Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 9:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade [Angaben in Prozent] <sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,7 ± 2,1 (0,9; 0,4-6,3)	0,7 ± 0,5 (0,6; 0,2-2,0)	1,6 ± 1,2 (1,2; 0,0-3,3)	2,0 ± 2,0 (1,6; 0,0-8,5)	3,3 ± 2,9 (2,4; 0,3-9,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	10,7 ± 9,5 (6,9; 1,1-30,5)	14,1 ± 13,1 (10,0; 4,6-43,0)	8,7 ± 6,0 (7,2; 1,3-17,2)	7,4 ± 4,9 (6,1; 0,9-19,2)	12,1 ± 5,9 (9,6; 6,3-22,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,1 ± 0,9 (2,0; 0,5-3,3)	2,0 ± 1,8 (1,2; 0,4-6,0)	1,9 ± 1,9 (1,3; 0,8-6,2)	1,7 ± 1,4 (1,3; 0,4-5,5)	2,7 ± 2,1 (1,9; 0,9-7,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	30,9 ± 10,0 (31,2; 13,1-47,7)	41,2 ± 19,9 (52,5; 1,6-61,8)	45,1 ± 17,2 (44,0; 25,1-63,1)	37,4 ± 12,1 (36,1; 11,5-63,3)	41,3 ± 16,8 (41,7; 17,6-67,3)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	6,0 ± 9,6 (3,0; 0,5-27,3)	1,5 ± 1,2 (1,3; 0,3-4,4)	2,0 ± 1,7 (1,3; 0,1-5,1)	2,1 ± 2,4 (1,8; 0,1-10,9)	3,5 ± 2,8 (3,0; 1,0-10,3)
	[%] CD69+ IL-6+	2,4 ± 2,2 (1,9; 0,4-6,5)	0,7 ± 0,6 (0,6; 0,1-2,0)	1,2 ± 1,0 (1,0; 0,1-2,8)	2,0 ± 2,0 (1,6; 0,0-8,3)	3,0 ± 3,0 (2,6; 0,2-10,1)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	2,6 ± 2,3 (2,0; 0,4-6,9)	1,8 ± 2,1 (1,0; 0,1-6,8)	0,9 ± 0,4 (1,0; 0,4-1,6)	1,6 ± 1,3 (1,1; 0,2-5,2)	2,3 ± 2,1 (1,6; 0,4-7,1)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	7,3 ± 6,3 (6,2; 1,5-20,3)	3,1 ± 3,2 (3,0; 0,6-10,7)	3,6 ± 5,1 (2,3; 0,5-15,1)	2,8 ± 1,7 (2,3; 0,9-7,2)	4,4 ± 2,6 (3,4; 1,4-10,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	46,6 ± 22,0 (39,2; 23,0-87,5)	16,0 ± 12,5 (13,2; 0,8-43,2)	36,0 ± 19,9 (36,4; 15,7-75,7)	46,8 ± 26,5 (51,2; 0,0-90,6)	52,2 ± 28,4 (58,7; 2,0-83,4)
	[%] IFN $\gamma$ +	77,6 ± 11,1 (80,3; 57,7-87,7)	50,8 ± 24,6 (50,5; 0,0-84,3)	51,0 ± 29,6 (50,0; 14,5-83,9)	57,1 ± 24,2 (61,6; 0,0-94,5)	67,7 ± 17,1 (74,7; 33,0-81,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	29,6 ± 11,0 (29,2; 12,5-50,0)	20,4 ± 15,0 (20,9; 0,5-43,4)	18,8 ± 13,1 (20,1; 2,9-40,3)	22,9 ± 17,2 (23,8; 0,0-66,1)	32,9 ± 19,6 (35,7; 4,1-63,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	66,2 ± 15,8 (61,8; 44,6-87,8)	62,3 ± 25,9 (71,7; 5,0-91,7)	56,4 ± 29,2 (45,7; 20,0-92,6)	57,5 ± 18,6 (55,9; 26,6-92,7)	62,8 ± 10,0 (62,7; 47,1-81,2)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,2 ± 1,1 (0,9; 0,4-3,5)	0,4 ± 0,3 (0,3; 0,0-0,8)	1,0 ± 0,8 (0,6; 0,2-2,4)	0,5 ± 0,3 (0,5; 0,0-1,0)	0,8 ± 0,7 (0,6; 0,0-2,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	2,3 ± 2,7 (1,3; 0,3-8,1)	4,6 ± 8,4 (1,6; 0,5-26,7)	1,2 ± 0,6 (1,1; 0,3-2,0)	1,1 ± 0,7 (0,9; 0,1-3,1)	1,8 ± 1,1 (1,6; 0,6-4,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,6 ± 0,5 (0,4; 0,1-1,5)	0,3 ± 0,3 (0,2; 0,0-0,9)	1,0 ± 0,7 (0,6; 0,4-2,4)	0,5 ± 0,5 (0,3; 0,1-2,0)	0,6 ± 0,6 (0,4; 0,1-2,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	10,2 ± 6,6 (7,1; 3,3-22,2)	21,4 ± 16,4 (25,2; 0,5-47,8)	23,5 ± 17,9 (18,6; 5,6-58,5)	18,2 ± 12,5 (14,8; 3,0-58,1)	17,8 ± 15,7 (12,1; 3,1-52,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	11,9 ± 6,7 (8,0; 5,0-19,5)	8,5 ± 9,2 (4,0; 0,5-25,0)	15,7 ± 11,5 (14,5; 0,0-32,1)	14,1 ± 13,0 (9,4; 0,0-46,5)	26,9 ± 15,4 (31,7; 2,3-45,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	33,5 ± 18,5 (36,8; 12,3-66,4)	27,2 ± 26,0 (21,9; 2,5-80,5)	28,3 ± 27,1 (22,9; 2,6-67,2)	27,2 ± 22,3 (18,9; 4,1-81,6)	32,4 ± 10,1 (31,3; 15,4-46,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,5 ± 3,6 (7,7; 1,2-11,6)	9,1 ± 10,4 (5,5; 0,3-30,8)	15,9 ± 11,8 (11,4; 1,6-30,9)	10,8 ± 10,3 (7,9; 1,7-38,3)	21,8 ± 12,0 (19,4; 9,4-50,8)
	[%] TNF $\alpha$ +	32,9 ± 19,3 (22,4; 15,0-68,9)	36,2 ± 28,5 (27,1; 2,0-88,9)	37,4 ± 25,6 (32,4; 13,3-72,8)	34,0 ± 24,4 (20,3; 10,9-90,9)	35,9 ± 7,0 (33,7; 28,4-50,7)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	5,6 ± 4,6 (3,9; 2,6-15,5)	2,4 ± 1,6 (1,8; 0,9-5,6)	4,7 ± 3,2 (4,1; 1,1-9,8)	5,8 ± 4,2 (4,5; 0,3-15,4)	8,5 ± 6,5 (7,8; 0,5-23,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	16,0 ± 8,3 (12,7; 9,1-33,8)	21,1 ± 21,0 (17,1; 7,8-75,2)	14,1 ± 8,2 (13,9; 5,0-22,8)	14,1 ± 8,2 (13,1; 1,8-32,9)	22,8 ± 8,7 (20,0; 13,6-37,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,4 ± 3,4 (4,9; 2,7-13,1)	4,5 ± 4,7 (2,8; 0,5-15,8)	4,8 ± 3,8 (3,2; 1,6-12,4)	5,5 ± 4,0 (3,9; 1,5-15,8)	6,5 ± 4,4 (4,6; 1,5-14,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	62,3 ± 15,1 (68,3; 41,4-82,9)	59,5 ± 27,1 (73,9; 2,2-80,0)	68,9 ± 16,1 (74,8; 44,4-84,9)	67,1 ± 17,3 (70,6; 18,8-92,3)	68,9 ± 18,2 (71,0; 37,3-93,5)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 10:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IL-6 Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	5,7 ± 3,3 (4,5; 1,4-10,6)	3,5 ± 1,5 (3,9; 0,8-5,7)	7,0 ± 5,9 (4,4; 1,5-16,5)	10,0 ± 10,5 (7,1; 0,1-41,3)	7,4 ± 4,4 (9,0; 0,7-13,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	33,3 ± 17,7 (32,9; 6,3-62,1)	33,4 ± 15,3 (31,2; 13,3-63,2)	24,3 ± 20,5 (19,8; 4,2-67,2)	23,1 ± 16,4 (18,0; 1,2-57,3)	23,8 ± 8,1 (21,9; 11,9-34,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,3 ± 3,5 (4,0; 1,1-10,6)	4,0 ± 3,3 (2,8; 0,7-9,5)	2,8 ± 1,6 (2,3; 0,9-5,1)	3,6 ± 3,8 (2,2; 0,9-15,8)	4,1 ± 2,4 (3,7; 1,5-9,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	41,7 ± 20,2 (40,2; 7,3-63,1)	43,9 ± 21,6 (52,3; 0,8-73,2)	36,7 ± 16,0 (33,5; 18,1-65,9)	33,6 ± 15,7 (30,1; 6,6-61,6)	39,0 ± 20,4 (38,8; 12,0-70,5)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,5 ± 5,8 (11,8; 2,5-19,2)	2,8 ± 1,1 (2,8; 1,3-4,9)	7,9 ± 7,5 (4,5; 0,2-19,6)	7,3 ± 7,4 (4,6; 0,2-28,6)	5,7 ± 2,9 (5,5; 2,4-12,3)
	[%] CD69+ IL-6+	3,5 ± 2,6 (2,8; 0,6-8,0)	1,3 ± 0,9 (1,0; 0,5-2,9)	4,3 ± 4,8 (1,5; 0,1-12,7)	5,7 ± 6,5 (3,0; 0,1-25,6)	3,3 ± 2,0 (3,7; 0,7-7,0)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,6 ± 1,8 (3,9; 0,4-6,0)	1,9 ± 2,0 (1,2; 0,2-6,6)	1,6 ± 1,5 (1,2; 0,4-4,8)	2,1 ± 2,6 (1,0; 0,2-10,6)	2,3 ± 1,7 (1,7; 0,5-6,0)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	15,1 ± 6,4 (16,8; 2,6-22,3)	6,0 ± 4,6 (5,3; 0,6-16,4)	7,4 ± 9,3 (3,7; 1,1-28,1)	5,5 ± 5,1 (3,6; 1,5-19,5)	7,8 ± 4,8 (6,5; 1,7-16,2)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	49,9 ± 17,0 (41,6; 29,0-74,4)	19,5 ± 23,3 (11,8; 0,9-77,8)	43,6 ± 30,8 (40,2; 10,7-94,8)	52,4 ± 29,3 (58,6; 0,0-95,2)	50,5 ± 30,1 (42,9; 5,2-93,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	87,8 ± 10,7 (94,7; 69,7-97,0)	70,6 ± 20,5 (81,2; 24,7-85,4)	82,9 ± 11,6 (82,3; 67,5-96,2)	74,6 ± 24,8 (81,9; 0,0-98,5)	81,7 ± 14,5 (86,7; 51,5-97,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	48,1 ± 17,4 (44,0; 31,6-82,6)	23,2 ± 23,9 (16,7; 3,1-80,0)	24,4 ± 12,8 (25,0; 4,6-41,9)	26,9 ± 21,7 (20,3; 2,2-79,8)	32,1 ± 18,1 (35,2; 4,3-55,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	90,0 ± 8,0 (93,7; 76,9-97,6)	68,3 ± 28,1 (73,7; 9,2-95,3)	77,8 ± 20,2 (83,2; 35,3-94,1)	72,0 ± 22,4 (75,8; 20,0-97,8)	83,0 ± 8,0 (84,0; 68,7-97,4)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	0,7 ± 0,4 (0,6; 0,0-1,2)	0,6 ± 0,5 (0,5; 0,0-1,8)	1,6 ± 1,4 (1,1; 0,3-3,7)	0,8 ± 0,7 (0,6; 0,0-2,5)	1,0 ± 0,8 (0,9; 0,0-2,8)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,4 ± 11,5 (7,5; 1,1-36,0)	10,9 ± 7,2 (8,5; 2,5-22,2)	7,9 ± 11,0 (3,1; 1,4-32,1)	6,0 ± 6,6 (3,6; 0,5-29,2)	6,6 ± 3,7 (6,5; 2,7-15,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,5 ± 0,6 (0,4; 0,1-1,8)	0,4 ± 0,4 (0,2; 0,0-1,0)	0,8 ± 0,4 (0,9; 0,3-1,3)	0,6 ± 0,5 (0,5; 0,0-1,6)	0,6 ± 0,5 (0,4; 0,1-1,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	19,6 ± 15,0 (18,8; 2,7-43,7)	23,3 ± 17,1 (22,9; 0,5-54,9)	23,5 ± 19,5 (15,0; 3,4-61,2)	17,8 ± 10,4 (15,5; 2,7-40,9)	18,4 ± 13,5 (13,2; 3,3-37,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	6,1 ± 2,4 (5,9; 2,6-10,0)	2,8 ± 2,5 (1,9; 0,0-8,6)	6,0 ± 6,3 (4,3; 0,0-18,5)	6,5 ± 6,4 (4,4; 0,1-23,1)	11,5 ± 9,3 (12,4; 0,6-31,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	64,9 ± 16,1 (64,7; 35,5-83,0)	51,6 ± 18,8 (54,1; 18,9-81,2)	42,7 ± 19,9 (36,6; 13,3-70,1)	35,8 ± 25,0 (29,4; 0,0-81,7)	52,8 ± 14,2 (50,6; 37,0-80,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,7 ± 8,4 (5,9; 0,2-25,2)	6,3 ± 8,2 (3,1; 0,0-26,1)	6,8 ± 5,9 (6,3; 0,7-18,5)	7,7 ± 9,3 (5,1; 0,8-41,2)	11,2 ± 6,1 (10,9; 2,3-22,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	69,1 ± 17,3 (76,0; 45,1-88,8)	58,5 ± 24,9 (59,7; 3,3-90,1)	56,9 ± 17,8 (62,4; 24,2-71,5)	51,0 ± 22,4 (46,7; 7,1-90,3)	63,0 ± 15,2 (61,1; 43,1-88,1)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	15,4 ± 9,3 (16,4; 5,2-32,8)	10,2 ± 4,7 (11,1; 1,3-16,9)	18,8 ± 13,9 (14,7; 4,5-42,0)	17,7 ± 13,8 (16,5; 0,0-49,5)	17,9 ± 8,9 (20,1; 1,8-28,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	55,9 ± 20,5 (48,5; 34,2-84,0)	45,6 ± 14,9 (46,2; 29,1-72,4)	41,9 ± 24,4 (48,8; 13,8-76,5)	37,9 ± 21,8 (33,0; 5,8-78,5)	46,9 ± 13,1 (44,4; 33,0-69,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	15,4 ± 4,7 (14,2; 9,4-22,0)	16,4 ± 13,0 (17,6; 1,6-35,7)	16,2 ± 12,9 (9,0; 5,6-40,7)	16,1 ± 13,0 (11,6; 2,9-51,9)	13,4 ± 7,5 (12,3; 3,0-27,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	80,3 ± 10,4 (86,0; 64,1-91,8)	73,0 ± 27,7 (85,6; 5,9-94,6)	81,5 ± 11,2 (85,8; 62,1-92,1)	80,2 ± 14,0 (84,5; 39,7-95,2)	82,2 ± 10,4 (81,6; 58,0-94,2)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 11:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,8 ± 1,5 (2,0; 0,4-4,6)	0,9 ± 0,5 (0,9; 0,5-1,8)	2,1 ± 2,0 (1,7; 0,1-5,8)	3,0 ± 2,1 (2,9; 0,1-8,1)	3,5 ± 1,9 (3,6; 0,2-6,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,3 ± 7,0 (9,5; 1,4-21,8)	13,0 ± 8,3 (11,1; 5,4-29,3)	10,3 ± 7,9 (9,2; 1,1-23,5)	9,3 ± 5,5 (8,7; 1,0-23,9)	13,7 ± 3,9 (12,2; 8,6-19,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,5 ± 1,2 (2,8; 0,6-4,3)	2,2 ± 1,2 (2,7; 0,5-3,6)	1,4 ± 0,9 (1,3; 0,6-3,0)	1,9 ± 1,2 (1,8; 0,6-4,7)	2,7 ± 1,1 (2,5; 0,7-4,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	30,1 ± 10,9 (29,9; 10,9-47,5)	36,5 ± 19,0 (37,5; 4,0-65,2)	37,1 ± 16,2 (32,9; 20,8-56,8)	33,5 ± 10,6 (32,4; 9,9-54,0)	38,2 ± 10,6 (40,1; 19,1-53,7)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	5,8 ± 6,2 (4,1; 0,6-18,5)	2,1 ± 1,0 (1,8; 0,4-4,1)	2,9 ± 2,4 (2,0; 0,1-6,5)	3,1 ± 2,2 (3,2; 0,2-10,2)	3,8 ± 1,4 (3,8; 1,4-5,6)
	[%] CD69+ IL-6+	3,1 ± 2,0 (3,9; 0,7-5,6)	1,2 ± 0,8 (1,2; 0,1-2,4)	2,0 ± 2,1 (1,8; 0,1-6,3)	2,9 ± 1,9 (3,1; 0,1-7,6)	3,2 ± 1,8 (3,5; 0,2-5,5)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	2,7 ± 2,3 (1,8; 0,5-6,5)	1,6 ± 1,2 (1,7; 0,2-3,6)	1,2 ± 0,7 (1,3; 0,3-2,5)	1,7 ± 1,1 (1,6; 0,2-3,9)	2,2 ± 1,1 (1,9; 0,3-3,8)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	7,7 ± 5,9 (5,5; 2,1-18,5)	3,0 ± 1,8 (2,7; 0,8-6,3)	4,0 ± 3,8 (3,2; 0,4-11,5)	3,3 ± 1,6 (3,5; 0,9-6,4)	5,0 ± 1,5 (5,2; 3,1-7,0)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	39,6 ± 13,9 (42,6; 21,0-55,5)	20,4 ± 16,7 (16,7; 0,6-58,3)	37,8 ± 23,9 (35,1; 16,3-82,5)	49,4 ± 33,3 (60,7; 0,0-94,6)	53,4 ± 29,3 (59,8; 3,0-88,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	70,0 ± 16,8 (74,7; 39,1-87,9)	45,3 ± 24,6 (42,5; 14,1-92,9)	53,5 ± 35,0 (45,5; 5,6-90,6)	62,8 ± 25,7 (68,8; 19,1-97,1)	68,3 ± 18,4 (72,7; 35,0-88,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	36,3 ± 14,1 (35,8; 10,1-56,3)	24,8 ± 21,0 (19,6; 0,4-65,7)	20,5 ± 10,9 (20,0; 3,6-38,6)	23,5 ± 19,2 (20,9; 0,5-73,0)	36,2 ± 22,2 (37,3; 2,0-66,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	71,7 ± 13,6 (67,9; 53,9-88,2)	54,7 ± 25,7 (60,0; 7,1-93,6)	51,8 ± 27,2 (41,5; 25,6-87,9)	54,7 ± 18,7 (58,7; 24,0-85,7)	63,4 ± 13,2 (63,5; 41,3-88,8)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,6 ± 1,2 (0,9; 0,5-3,4)	0,9 ± 0,9 (0,6; 0,1-3,1)	1,4 ± 1,2 (1,2; 0,4-3,9)	0,8 ± 0,5 (0,7; 0,0-2,0)	1,0 ± 0,8 (1,1; 0,0-2,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	2,4 ± 1,9 (2,3; 0,5-6,2)	3,1 ± 2,7 (2,3; 0,8-8,8)	1,4 ± 0,9 (1,1; 0,5-3,1)	1,3 ± 0,7 (1,2; 0,4-3,0)	2,0 ± 1,0 (1,8; 0,9-3,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	1,1 ± 0,9 (0,6; 0,3-3,0)	0,7 ± 0,6 (0,4; 0,1-1,6)	1,4 ± 1,3 (0,8; 0,5-4,3)	0,8 ± 0,9 (0,6; 0,1-3,3)	0,9 ± 0,7 (0,9; 0,1-2,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	8,8 ± 6,3 (6,3; 2,6-18,7)	15,4 ± 12,5 (9,4; 3,1-36,3)	18,9 ± 15,3 (11,7; 4,2-45,9)	12,6 ± 6,8 (10,6; 1,3-25,6)	10,0 ± 6,4 (7,3; 4,7-23,4)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	13,2 ± 6,5 (12,5; 4,0-21,6)	8,6 ± 9,5 (4,4; 0,7-24,0)	15,1 ± 9,5 (13,7; 2,0-32,7)	15,5 ± 14,8 (9,0; 1,5-52,7)	23,7 ± 16,5 (26,0; 1,1-50,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	32,2 ± 22,0 (25,4; 7,7-74,1)	24,4 ± 29,7 (13,3; 2,0-88,3)	29,2 ± 28,1 (18,5; 5,0-76,4)	27,6 ± 19,0 (20,9; 2,1-72,8)	30,7 ± 8,9 (33,4; 16,0-41,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,8 ± 4,1 (9,1; 1,2-12,2)	11,4 ± 11,9 (6,5; 0,2-32,8)	13,9 ± 7,8 (13,7; 2,0-25,7)	10,3 ± 9,1 (8,0; 2,3-44,7)	20,8 ± 9,3 (16,9; 9,6-40,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	30,8 ± 18,4 (23,0; 14,3-68,0)	35,1 ± 27,0 (26,1; 5,0-92,3)	32,4 ± 26,5 (17,4; 9,6-75,8)	31,4 ± 21,1 (23,5; 7,3-84,9)	30,3 ± 8,1 (31,7; 16,6-42,7)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	6,6 ± 3,6 (5,5; 2,2-13,3)	3,2 ± 1,7 (2,8; 1,0-5,8)	5,3 ± 4,1 (3,6; 1,0-10,5)	6,6 ± 4,4 (6,0; 0,4-15,6)	9,1 ± 4,7 (11,7; 0,6-12,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	16,4 ± 6,9 (14,9; 9,0-28,4)	19,8 ± 10,6 (17,1; 10,0-44,9)	14,9 ± 8,7 (19,8; 4,8-24,3)	14,9 ± 7,2 (16,3; 1,7-26,8)	23,8 ± 6,2 (25,4; 13,3-32,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,8 ± 3,6 (5,0; 2,9-12,3)	4,7 ± 2,8 (4,9; 1,2-8,9)	5,0 ± 4,0 (4,1; 1,0-12,9)	5,2 ± 3,9 (4,7; 1,5-18,1)	5,8 ± 2,8 (6,6; 1,2-9,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	53,4 ± 15,4 (53,8; 34,8-80,2)	57,1 ± 25,6 (62,4; 5,0-83,0)	58,3 ± 22,1 (53,1; 30,3-84,1)	59,5 ± 16,4 (61,6; 17,8-87,0)	61,5 ± 14,9 (60,6; 34,3-84,0)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 12:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und TNF $\alpha$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	6,4 ± 2,4 (7,1; 2,8-9,1)	3,6 ± 1,5 (3,1; 0,9-6,0)	8,7 ± 7,9 (4,6; 1,6-22,0)	10,4 ± 9,4 (9,4; 0,1-32,5)	7,2 ± 4,2 (8,1; 0,7-13,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	32,0 ± 17,6 (32,8; 5,4-60,3)	33,0 ± 14,4 (28,2; 22,9-68,4)	25,8 ± 21,0 (25,1; 5,8-68,5)	23,1 ± 17,5 (18,1; 2,0-69,9)	23,4 ± 7,8 (21,8; 12,1-33,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,0 ± 3,2 (3,3; 1,6-10,1)	3,9 ± 2,3 (4,4; 0,7-6,2)	2,4 ± 1,0 (2,2; 1,5-4,7)	3,3 ± 3,1 (2,0; 0,4-11,7)	4,0 ± 2,3 (3,3; 1,7-7,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	41,6 ± 20,4 (41,2; 6,9-62,7)	42,2 ± 18,5 (42,6; 3,7-73,3)	31,3 ± 15,4 (24,3; 13,3-56,2)	31,0 ± 15,0 (28,0; 5,8-60,6)	37,6 ± 18,1 (39,3; 11,5-64,5)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,0 ± 5,5 (10,1; 2,8-18,1)	3,5 ± 1,8 (2,9; 1,8-7,5)	9,8 ± 9,4 (4,4; 0,7-22,3)	7,7 ± 7,1 (6,5; 0,3-27,3)	5,6 ± 3,0 (5,4; 2,4-12,8)
	[%] CD69+ IL-6+	3,6 ± 2,1 (3,9; 1,2-6,5)	1,6 ± 0,6 (1,5; 0,6-2,7)	6,1 ± 6,8 (2,2; 0,6-18,1)	6,2 ± 6,3 (5,3; 0,1-23,4)	3,4 ± 2,1 (3,4; 0,6-7,6)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,5 ± 2,1 (2,8; 0,7-6,7)	1,9 ± 1,3 (2,1; 0,3-4,0)	1,6 ± 1,5 (1,2; 0,3-4,8)	1,8 ± 1,9 (1,1; 0,2-7,1)	2,3 ± 1,9 (1,3; 0,8-5,7)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	13,9 ± 5,8 (15,5; 2,9-18,7)	5,8 ± 3,5 (5,5; 0,5-11,6)	7,1 ± 8,2 (4,6; 0,9-24,9)	5,2 ± 4,2 (4,0; 1,6-16,0)	7,7 ± 4,6 (6,3; 2,7-16,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	52,1 ± 22,6 (57,6; 14,8-78,2)	18,7 ± 13,6 (16,0; 1,2-50,0)	47,7 ± 27,8 (53,0; 9,2-94,4)	54,4 ± 31,6 (63,0; 0,0-97,6)	53,4 ± 31,9 (56,0; 3,8-96,2)
	[%] IFN $\gamma$ +	84,9 ± 12,1 (91,3; 67,3-96,2)	64,9 ± 16,2 (68,8; 42,9-93,5)	83,7 ± 9,4 (82,7; 69,4-94,8)	72,2 ± 29,2 (82,6; 0,0-98,5)	81,0 ± 17,3 (89,2; 51,8-98,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	51,2 ± 21,6 (38,0; 28,8-86,9)	23,9 ± 16,9 (22,6; 0,9-52,6)	23,7 ± 20,1 (19,5; 0,0-55,5)	27,9 ± 21,9 (20,7; 1,2-85,4)	34,7 ± 20,3 (38,8; 3,1-64,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	89,6 ± 5,5 (89,1; 81,9-97,3)	72,6 ± 22,8 (77,7; 16,5-95,2)	82,0 ± 15,4 (82,6; 60,1-100)	71,1 ± 21,2 (74,5; 20,8-99,7)	84,7 ± 9,6 (87,2; 65,9-97,9)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,6 ± 0,5 (1,6; 0,8-2,3)	0,7 ± 0,6 (0,7; 0,0-1,6)	1,9 ± 1,9 (0,8; 0,5-5,9)	0,9 ± 0,7 (0,8; 0,0-3,1)	1,2 ± 0,9 (1,1; 0,1-2,8)
	[%] IFN $\gamma$ +	12,7 ± 13,1 (6,0; 1,1-37,0)	10,7 ± 5,6 (7,3; 5,3-20,3)	7,9 ± 10,1 (2,6; 1,7-29,6)	6,3 ± 9,1 (3,7; 0,6-41,1)	6,5 ± 2,6 (6,6; 3,1-10,6)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,7 ± 0,6 (0,7; 0,1-1,9)	0,6 ± 0,4 (0,6; 0,0-1,2)	0,8 ± 0,3 (0,8; 0,5-1,3)	0,5 ± 0,4 (0,5; 0,0-1,7)	0,5 ± 0,4 (0,4; 0,2-1,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	18,8 ± 14,6 (18,8; 2,1-46,2)	20,6 ± 13,0 (19,9; 4,4-47,0)	17,8 ± 13,8 (14,2; 1,9-43,8)	15,0 ± 10,0 (12,1; 2,6-37,7)	16,0 ± 12,6 (11,1; 3,4-37,8)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	7,1 ± 3,6 (5,8; 3,1-13,0)	3,5 ± 2,5 (3,1; 0,5-8,2)	7,0 ± 5,1 (4,9; 1,0-13,5)	6,3 ± 5,4 (6,5; 0,0-23,9)	11,2 ± 7,8 (14,0; 0,3-20,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	66,1 ± 13,0 (69,7; 48,1-81,8)	53,7 ± 20,6 (50,0; 20,5-90,3)	50,4 ± 19,2 (60,0; 13,5-70,6)	38,3 ± 25,8 (34,6; 7,9-85,0)	52,3 ± 14,7 (46,7; 35,8-79,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,9 ± 3,7 (4,0; 2,5-12,1)	8,5 ± 7,1 (8,5; 0,0-21,0)	7,7 ± 6,7 (7,6; 1,6-20,9)	8,0 ± 8,9 (5,1; 0,0-36,6)	9,4 ± 5,2 (9,1; 1,9-18,2)
	[%] TNF $\alpha$ +	72,3 ± 14,8 (78,5; 47,9-88,7)	62,8 ± 22,8 (61,5; 11,7-90,7)	55,7 ± 19,2 (60,7; 20,4-74,8)	50,0 ± 23,8 (48,4; 12,9-89,5)	63,1 ± 15,0 (61,9; 43,2-88,8)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	19,9 ± 11,2 (15,0; 7,5-35,6)	10,2 ± 5,0 (9,5; 2,7-18,0)	21,4 ± 15,5 (19,2; 5,1-47,8)	19,1 ± 14,9 (14,3; 0,9-51,0)	17,2 ± 9,1 (20,0; 2,0-26,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	52,6 ± 19,3 (41,7; 29,3-79,3)	46,0 ± 10,1 (49,0; 30,6-57,9)	43,0 ± 24,8 (48,4; 15,6-77,3)	37,7 ± 22,0 (33,5; 6,5-74,9)	45,2 ± 13,0 (43,1; 31,2-67,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	17,2 ± 8,7 (12,5; 8,3-32,2)	15,5 ± 9,8 (18,6; 0,7-31,4)	15,1 ± 11,0 (13,7; 3,4-33,8)	14,9 ± 12,6 (9,9; 2,9-58,7)	12,9 ± 7,2 (14,4; 3,0-21,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	79,1 ± 10,9 (84,9; 60,5-88,2)	71,4 ± 25,3 (74,7; 9,3-95,7)	75,4 ± 16,8 (83,8; 50,7-90,6)	75,2 ± 13,2 (77,7; 52,7-94,6)	78,6 ± 9,5 (81,2; 63,7-90,9)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 13:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	2,5 $\pm$ 2,0 (1,6; 0,8-5,7)	1,1 $\pm$ 0,7 (0,8; 0,4-2,7)	2,7 $\pm$ 2,8 (2,1; 0,1-7,7)	2,9 $\pm$ 2,6 (2,0; 0,0-11,7)	4,2 $\pm$ 3,5 (3,7; 0,1-11,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,5 $\pm$ 7,2 (11,7; 1,5-25,0)	15,0 $\pm$ 16,2 (8,1; 4,6-53,7)	13,6 $\pm$ 8,1 (15,6; 1,4-24,2)	9,8 $\pm$ 6,0 (8,7; 2,3-24,7)	15,4 $\pm$ 7,8 (12,7; 7,2-30,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,3 $\pm$ 1,6 (2,0; 0,6-5,8)	2,1 $\pm$ 1,4 (2,4; 0,7-4,0)	1,4 $\pm$ 0,6 (1,7; 0,6-2,1)	1,8 $\pm$ 1,0 (1,8; 0,6-4,5)	2,9 $\pm$ 2,0 (2,3; 0,7-7,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	27,2 $\pm$ 12,1 (26,3; 6,9-47,5)	35,2 $\pm$ 21,7 (30,0; 2,9-72,6)	41,3 $\pm$ 16,1 (41,3; 24,5-58,5)	33,8 $\pm$ 11,5 (33,9; 12,8-51,0)	37,4 $\pm$ 12,5 (40,7; 14,9-50,8)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	6,5 $\pm$ 6,9 (4,8; 0,8-21,6)	4,0 $\pm$ 8,3 (1,3; 0,5-26,2)	4,1 $\pm$ 2,7 (4,3; 0,0-7,1)	3,2 $\pm$ 3,0 (2,9; 0,3-14,2)	4,6 $\pm$ 3,5 (4,6; 0,9-12,2)
	[%] CD69+ IL-6+	3,7 $\pm$ 1,8 (4,4; 0,9-5,8)	1,1 $\pm$ 0,8 (1,0; 0,2-2,9)	2,9 $\pm$ 2,9 (2,3; 0,1-7,1)	3,0 $\pm$ 2,4 (2,5; 0,0-11,3)	4,1 $\pm$ 3,5 (4,2; 0,1-11,7)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	2,7 $\pm$ 2,4 (2,2; 0,4-7,6)	1,6 $\pm$ 1,5 (1,7; 0,3-5,1)	1,3 $\pm$ 0,8 (1,3; 0,4-2,3)	1,7 $\pm$ 1,1 (1,3; 0,2-3,7)	2,6 $\pm$ 2,3 (2,1; 0,3-7,8)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	8,5 $\pm$ 5,7 (9,0; 1,6-19,5)	2,6 $\pm$ 2,2 (1,8; 1,0-7,9)	5,6 $\pm$ 4,8 (4,0; 0,6-14,5)	3,5 $\pm$ 1,7 (3,2; 0,8-7,0)	5,5 $\pm$ 3,0 (5,3; 1,5-12,3)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	48,4 $\pm$ 24,8 (40,6; 23,2-87,1)	23,3 $\pm$ 16,6 (20,3; 4,2-50,0)	44,2 $\pm$ 22,4 (34,3; 24,8-90,6)	49,2 $\pm$ 28,2 (49,5; 0,0-93,5)	50,1 $\pm$ 30,1 (47,9; 3,4-91,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	71,1 $\pm$ 17,4 (72,6; 34,1-87,1)	51,0 $\pm$ 19,2 (45,2; 31,3-87,3)	58,0 $\pm$ 33,9 (51,9; 12,5-94,9)	64,7 $\pm$ 21,2 (70,6; 17,1-94,8)	64,9 $\pm$ 19,6 (70,3; 27,5-94,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	35,0 $\pm$ 25,4 (24,6; 16,4-86,2)	22,9 $\pm$ 21,0 (12,3; 0,6-66,7)	22,3 $\pm$ 9,8 (24,5; 2,7-34,2)	21,9 $\pm$ 16,6 (21,4; 0,3-60,5)	29,9 $\pm$ 16,2 (26,8; 3,2-62,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	68,2 $\pm$ 15,3 (72,2; 41,5-86,0)	58,2 $\pm$ 22,5 (59,2; 9,7-92,8)	55,3 $\pm$ 28,9 (58,0; 16,7-94,0)	58,5 $\pm$ 22,5 (59,1; 15,6-93,5)	60,7 $\pm$ 9,4 (57,3; 47,7-77,5)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,7 $\pm$ 1,7 (0,8; 0,6-5,1)	0,8 $\pm$ 0,5 (0,7; 0,1-1,6)	1,4 $\pm$ 0,8 (1,9; 0,5-2,1)	1,0 $\pm$ 1,3 (0,7; 0,0-6,0)	1,3 $\pm$ 0,9 (1,1; 0,0-3,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	3,2 $\pm$ 3,9 (2,2; 0,5-11,7)	5,0 $\pm$ 9,3 (1,4; 0,5-29,5)	2,1 $\pm$ 1,4 (1,5; 0,5-4,3)	1,6 $\pm$ 1,2 (1,3; 0,2-4,1)	2,5 $\pm$ 1,4 (2,1; 1,1-5,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,9 $\pm$ 1,3 (0,4; 0,1-3,7)	0,9 $\pm$ 1,3 (0,4; 0,0-4,0)	1,1 $\pm$ 0,7 (1,0; 0,3-2,2)	0,8 $\pm$ 0,8 (0,5; 0,2-3,4)	0,7 $\pm$ 0,6 (0,7; 0,1-2,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	7,1 $\pm$ 5,3 (5,7; 2,1-17,6)	17,8 $\pm$ 18,6 (11,2; 2,2-53,7)	18,7 $\pm$ 15,1 (11,0; 7,7-49,4)	14,2 $\pm$ 9,4 (11,7; 2,2-37,3)	9,7 $\pm$ 6,2 (7,4; 3,5-24,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	11,5 $\pm$ 4,1 (12,2; 4,9-15,6)	9,2 $\pm$ 10,6 (4,4; 0,7-32,0)	12,6 $\pm$ 5,4 (12,1; 6,1-20,4)	14,2 $\pm$ 13,9 (9,7; 0,8-56,9)	28,0 $\pm$ 13,9 (32,1; 1,1-44,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	30,2 $\pm$ 18,8 (27,0; 10,8-57,1)	26,7 $\pm$ 24,4 (18,6; 2,2-81,8)	30,1 $\pm$ 36,6 (10,6; 3,6-85,1)	28,5 $\pm$ 22,3 (20,6; 5,3-81,4)	33,5 $\pm$ 8,9 (36,1; 23,2-47,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	7,5 $\pm$ 4,8 (6,2; 1,9-15,3)	13,1 $\pm$ 11,2 (7,0; 0,8-27,9)	12,0 $\pm$ 8,6 (11,8; 1,4-25,9)	9,7 $\pm$ 11,6 (5,5; 1,2-54,4)	21,8 $\pm$ 10,1 (19,3; 12,3-45,3)
	[%] TNF $\alpha$ +	27,9 $\pm$ 17,7 (21,4; 7,3-52,7)	38,2 $\pm$ 28,9 (34,8; 3,4-92,8)	36,9 $\pm$ 28,1 (20,4; 14,7-77,7)	33,1 $\pm$ 23,7 (22,9; 3,6-91,8)	35,8 $\pm$ 5,9 (35,2; 28,4-46,7)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	7,7 $\pm$ 3,2 (6,8; 4,6-13,6)	3,8 $\pm$ 1,7 (3,3; 1,9-6,3)	6,8 $\pm$ 5,0 (7,0; 1,4-16,1)	7,4 $\pm$ 4,5 (6,7; 0,3-19,9)	10,8 $\pm$ 7,8 (11,8; 0,3-27,0)
	[%] IFN $\gamma$ +	17,6 $\pm$ 7,2 (13,6; 11,4-30,3)	20,7 $\pm$ 21,6 (15,2; 8,3-77,0)	20,2 $\pm$ 10,9 (22,1; 6,6-36,7)	15,9 $\pm$ 7,8 (16,0; 3,1-30,5)	26,5 $\pm$ 11,1 (21,0; 14,8-45,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,1 $\pm$ 4,7 (3,9; 3,4-16,4)	4,8 $\pm$ 3,3 (5,0; 0,6-11,1)	4,6 $\pm$ 3,0 (3,6; 1,8-9,4)	5,6 $\pm$ 4,2 (4,3; 1,2-19,2)	6,5 $\pm$ 4,4 (6,1; 1,1-15,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	51,2 $\pm$ 18,3 (48,8; 29,6-80,6)	53,7 $\pm$ 26,2 (60,2; 3,6-84,9)	63,2 $\pm$ 19,9 (64,7; 38,8-84,1)	58,8 $\pm$ 20,7 (65,4; 20,2-89,7)	62,9 $\pm$ 14,5 (64,7; 35,2-84,1)

a) Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)



**Tab. 14:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IL-1 $\beta$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	7,9 $\pm$ 8,0 (5,3; 3,1-25,7)	6,0 $\pm$ 4,3 (4,6; 0,5-14,4)	12,0 $\pm$ 14,4 (7,0; 1,6-43,2)	10,0 $\pm$ 8,3 (8,8; 0,2-33,2)	8,0 $\pm$ 4,8 (8,6; 0,6-13,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	29,3 $\pm$ 16,0 (30,6; 7,9-55,5)	34,1 $\pm$ 17,4 (26,5; 18,2-67,1)	34,8 $\pm$ 25,6 (30,1; 5,7-84,4)	23,2 $\pm$ 15,8 (19,6; 3,2-62,0)	23,9 $\pm$ 8,5 (23,0; 11,3-35,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	4,8 $\pm$ 3,9 (3,8; 2,7-13,6)	3,9 $\pm$ 2,7 (3,6; 1,3-8,4)	2,8 $\pm$ 1,6 (2,8; 0,7-5,5)	3,2 $\pm$ 2,8 (2,3; 0,9-11,4)	3,5 $\pm$ 1,8 (2,8; 1,3-6,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	36,2 $\pm$ 17,6 (35,8; 6,9-58,4)	40,0 $\pm$ 21,3 (39,3; 2,5-80,2)	36,5 $\pm$ 20,7 (32,0; 15,5-78,0)	31,8 $\pm$ 16,3 (27,1; 5,8-62,9)	37,5 $\pm$ 19,9 (38,4; 11,2-66,2)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	11,7 $\pm$ 6,0 (10,8; 4,5-20,4)	5,2 $\pm$ 6,3 (2,7; 1,0-20,0)	14,3 $\pm$ 12,5 (11,5; 0,4-34,0)	7,8 $\pm$ 7,0 (7,1; 0,1-26,8)	6,1 $\pm$ 3,1 (5,5; 2,2-11,8)
	[%] CD69+ IL-6+	5,0 $\pm$ 5,5 (3,0; 1,6-17,2)	3,1 $\pm$ 3,6 (1,5; 0,3-10,6)	8,1 $\pm$ 11,2 (4,6; 0,4-32,7)	6,2 $\pm$ 6,0 (5,2; 0,1-22,9)	4,0 $\pm$ 2,5 (4,1; 0,5-8,3)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,7 $\pm$ 3,3 (2,6; 1,5-10,9)	1,9 $\pm$ 1,6 (1,2; 0,6-5,5)	1,8 $\pm$ 1,3 (1,6; 0,3-3,7)	1,8 $\pm$ 1,9 (1,3; 0,3-7,0)	2,1 $\pm$ 1,5 (1,4; 0,6-4,2)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	15,1 $\pm$ 7,8 (16,3; 3,4-27,0)	5,0 $\pm$ 3,7 (3,6; 2,4-14,0)	9,8 $\pm$ 10,1 (4,9; 1,9-25,6)	5,3 $\pm$ 4,3 (3,9; 1,4-15,9)	7,6 $\pm$ 4,5 (5,9; 2,7-14,6)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	53,9 $\pm$ 23,4 (56,6; 26,7-97,7)	35,1 $\pm$ 27,6 (27,4; 0,8-81,8)	52,8 $\pm$ 30,7 (43,0; 8,1-98,4)	58,6 $\pm$ 28,0 (65,3; 1,3-84,7)	52,4 $\pm$ 32,7 (45,8; 6,2-92,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	79,2 $\pm$ 21,8 (86,0; 35,3-100)	70,2 $\pm$ 21,2 (66,4; 32,5-94,1)	86,9 $\pm$ 11,4 (88,6; 67,3-99,1)	81,4 $\pm$ 16,8 (88,1; 40,9-100)	80,4 $\pm$ 13,6 (83,1; 57,0-96,0)
	[%] IL-1 $\beta$ +	46,3 $\pm$ 32,2 (39,7; 9,8-95,5)	23,7 $\pm$ 23,6 (14,4; 3,3-70,0)	38,4 $\pm$ 28,8 (37,6; 2,6-88,9)	26,5 $\pm$ 21,5 (17,9; 2,4-82,9)	29,4 $\pm$ 18,6 (26,3; 2,0-60,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	81,7 $\pm$ 23,7 (92,3; 43,5-100)	66,5 $\pm$ 24,8 (73,2; 16,3-98,0)	84,5 $\pm$ 16,1 (90,4; 61,6-100)	71,2 $\pm$ 20,5 (73,7; 14,3-97,3)	80,8 $\pm$ 10,3 (80,7; 61,9-91,6)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,3 $\pm$ 0,6 (1,1; 0,5-2,3)	0,6 $\pm$ 0,6 (0,6; 0,0-1,9)	2,0 $\pm$ 1,3 (1,4; 0,6-4,4)	1,1 $\pm$ 0,8 (1,1; 0,0-3,4)	1,7 $\pm$ 1,3 (1,4; 0,1-4,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	10,5 $\pm$ 11,2 (6,1; 1,1-34,8)	11,6 $\pm$ 6,8 (12,4; 2,5-20,6)	11,1 $\pm$ 14,8 (6,1; 2,1-43,9)	7,0 $\pm$ 7,7 (5,8; 0,7-32,7)	7,5 $\pm$ 3,0 (7,6; 2,9-12,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,4 $\pm$ 0,1 (0,4; 0,2-0,6)	0,6 $\pm$ 0,5 (0,6; 0,0-1,4)	0,9 $\pm$ 0,8 (0,5; 0,3-2,4)	0,7 $\pm$ 0,6 (0,5; 0,2-2,3)	0,4 $\pm$ 0,2 (0,5; 0,1-0,7)
	[%] TNF $\alpha$ +	15,7 $\pm$ 12,3 (9,9; 2,4-36,8)	20,2 $\pm$ 13,3 (17,5; 2,4-37,6)	21,1 $\pm$ 17,5 (13,6; 2,4-53,8)	14,3 $\pm$ 8,9 (13,5; 1,3-33,6)	16,5 $\pm$ 13,5 (10,9; 3,6-36,1)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	5,6 $\pm$ 1,4 (5,6; 3,7-7,8)	3,1 $\pm$ 1,7 (3,1; 0,3-4,9)	8,1 $\pm$ 6,5 (6,1; 3,3-22,3)	4,7 $\pm$ 4,5 (3,2; 0,0-16,7)	9,8 $\pm$ 6,3 (9,7; 0,0-17,4)
	[%] IFN $\gamma$ +	59,0 $\pm$ 21,1 (52,7; 32,8-83,2)	43,8 $\pm$ 20,5 (38,5; 22,7-89,7)	55,0 $\pm$ 25,3 (54,0; 19,5-93,7)	38,6 $\pm$ 22,9 (36,4; 3,7-81,9)	51,3 $\pm$ 14,7 (43,4; 38,1-82,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,5 $\pm$ 3,4 (4,9; 1,7-12,6)	7,3 $\pm$ 8,4 (3,4; 0,0-23,0)	8,0 $\pm$ 9,9 (5,5; 0,9-29,8)	6,3 $\pm$ 6,1 (4,7; 0,5-24,0)	8,3 $\pm$ 4,5 (8,4; 1,5-14,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	65,5 $\pm$ 19,3 (69,8; 41,1-84,9)	54,0 $\pm$ 24,5 (51,7; 8,2-95,3)	62,3 $\pm$ 22,1 (72,8; 26,9-82,4)	49,6 $\pm$ 22,7 (47,1; 5,5-89,3)	61,4 $\pm$ 15,3 (62,3; 39,9-85,2)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	19,2 $\pm$ 12,6 (18,3; 7,4-44,4)	14,7 $\pm$ 7,6 (15,6; 0,7-27,2)	22,9 $\pm$ 16,1 (23,4; 3,7-44,5)	19,2 $\pm$ 13,0 (16,9; 2,2-46,9)	20,0 $\pm$ 9,7 (21,1; 1,7-30,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	48,5 $\pm$ 21,7 (37,6; 21,2-76,5)	46,9 $\pm$ 17,6 (43,3; 24,8-79,6)	51,8 $\pm$ 27,0 (56,1; 15,1-87,8)	37,7 $\pm$ 21,3 (33,7; 7,2-78,8)	47,2 $\pm$ 13,6 (42,4; 32,3-68,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	16,6 $\pm$ 11,4 (10,5; 7,1-34,1)	15,6 $\pm$ 10,6 (12,3; 3,2-30,4)	15,1 $\pm$ 14,0 (10,6; 2,8-44,1)	15,0 $\pm$ 12,1 (10,7; 2,0-52,6)	12,9 $\pm$ 7,3 (13,0; 1,8-25,8)
	[%] TNF $\alpha$ +	71,7 $\pm$ 18,7 (79,1; 49,0-89,6)	70,2 $\pm$ 24,0 (71,5; 19,1-97,8)	79,1 $\pm$ 16,7 (87,2; 53,6-95,1)	74,0 $\pm$ 15,9 (76,4; 46,8-93,9)	80,5 $\pm$ 7,5 (81,3; 65,6-91,1)

a) Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)



**Tab. 15:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD4+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD4+	[%] IL-6	1,9 ± 1,9 (1,0; 0,4-6,0)	1,0 ± 0,8 (0,7; 0,3-2,6)	1,5 ± 1,2 (1,8; 0,2-3,4)	3,1 ± 3,8 (2,4; 0,1-17,9)	3,8 ± 2,8 (3,7; 0,2-7,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	11,0 ± 9,5 (8,6; 1,0-30,5)	14,1 ± 10,7 (9,0; 3,1-33,1)	10,3 ± 8,4 (6,0; 1,4-25,2)	9,2 ± 6,9 (7,3; 1,2-27,9)	13,0 ± 4,7 (12,5; 7,2-21,2)
	[%] IL-1 $\beta$ +	2,2 ± 0,9 (2,3; 0,6-3,4)	2,2 ± 1,4 (2,4; 0,4-4,7)	1,7 ± 0,9 (1,5; 0,7-3,4)	2,0 ± 1,7 (1,6; 0,5-6,0)	3,2 ± 2,3 (2,4; 0,7-8,6)
	[%] TNF $\alpha$ +	25,8 ± 10,9 (25,8; 8,4-42,7)	36,6 ± 19,0 (37,8; 1,7-69,1)	36,2 ± 15,0 (41,8; 19,0-54,8)	32,0 ± 12,4 (32,1; 11,0-52,3)	36,3 ± 12,9 (35,2; 13,2-53,0)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	6,1 ± 9,4 (2,8; 0,4-27,3)	1,5 ± 1,2 (1,0; 0,6-4,5)	2,6 ± 2,1 (2,3; 0,1-6,6)	3,0 ± 3,8 (2,1; 0,3-17,9)	3,6 ± 1,9 (3,9; 1,1-6,1)
	[%] CD69+ IL-6+	2,6 ± 1,8 (2,4; 0,6-6,3)	1,0 ± 0,7 (0,9; 0,0-1,9)	1,3 ± 0,9 (1,1; 0,1-2,3)	2,9 ± 3,4 (2,2; 0,0-16,0)	3,1 ± 2,1 (3,5; 0,1-5,8)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	2,5 ± 2,0 (2,1; 0,6-6,7)	1,6 ± 1,7 (0,9; 0,1-5,7)	1,1 ± 0,5 (0,9; 0,6-1,8)	1,9 ± 1,5 (1,6; 0,2-5,7)	2,6 ± 2,3 (2,1; 0,4-8,3)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	6,4 ± 5,1 (5,3; 2,1-17,4)	2,5 ± 2,3 (1,7; 0,6-7,9)	4,2 ± 4,6 (3,2; 0,6-14,0)	3,1 ± 2,1 (2,3; 1,0-8,3)	5,1 ± 2,6 (4,8; 2,3-11,3)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	47,8 ± 14,1 (48,9; 23,7-68,7)	20,6 ± 15,6 (19,5; 0,5-50,0)	41,9 ± 29,1 (42,0; 7,7-93,0)	49,7 ± 29,1 (55,4; 0,4-88,2)	53,2 ± 31,7 (58,0; 1,3-95,5)
	[%] IFN $\gamma$ +	74,9 ± 13,6 (77,7; 55,3-89,1)	51,5 ± 18,7 (47,5; 21,4-87,8)	55,3 ± 34,2 (58,9; 7,7-90,7)	61,0 ± 26,0 (61,3; 17,3-92,6)	65,2 ± 20,2 (70,6; 26,5-92,5)
	[%] IL-1 $\beta$ +	33,3 ± 12,3 (36,4; 14,8-50,0)	26,8 ± 18,9 (25,7; 0,5-59,6)	25,0 ± 13,8 (23,4; 6,4-52,6)	23,5 ± 16,1 (22,8; 0,7-57,7)	37,5 ± 18,9 (44,9; 6,8-58,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	69,0 ± 15,0 (66,7; 49,8-88,8)	60,6 ± 24,9 (62,7; 3,2-93,5)	52,7 ± 29,6 (47,4; 20,0-91,5)	60,7 ± 20,7 (67,8; 10,7-95,7)	59,9 ± 11,5 (59,7; 40,9-76,1)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,7 ± 2,0 (1,2; 0,2-6,1)	1,7 ± 3,4 (0,6; 0,0-10,7)	1,2 ± 0,8 (0,8; 0,5-2,6)	0,8 ± 0,8 (0,8; 0,0-3,4)	1,1 ± 0,9 (1,0; 0,0-2,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	2,9 ± 4,7 (1,0; 0,2-13,3)	3,2 ± 3,4 (1,8; 0,6-10,6)	1,8 ± 1,1 (1,6; 0,6-3,4)	1,1 ± 0,6 (0,9; 0,3-2,6)	2,3 ± 1,3 (2,4; 0,5-4,8)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,7 ± 0,5 (0,5; 0,3-1,7)	1,3 ± 2,4 (0,6; 0,2-7,6)	1,1 ± 0,9 (0,8; 0,2-2,8)	1,0 ± 1,3 (0,6; 0,0-5,1)	0,9 ± 0,7 (0,7; 0,1-2,1)
	[%] TNF $\alpha$ +	6,6 ± 5,3 (5,6; 0,9-15,5)	18,3 ± 16,5 (12,4; 0,7-48,2)	14,0 ± 11,1 (10,9; 3,4-35,1)	12,5 ± 7,5 (11,6; 2,5-33,5)	11,9 ± 7,2 (10,0; 2,4-24,4)
TEMRA T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	12,6 ± 8,0 (9,9; 3,6-26,5)	12,3 ± 13,2 (5,7; 0,2-35,2)	18,4 ± 11,6 (15,3; 1,8-37,5)	15,3 ± 12,9 (11,4; 0,0-46,5)	26,0 ± 15,9 (29,7; 1,0-49,7)
	[%] IFN $\gamma$ +	28,3 ± 12,6 (27,9; 14,0-46,9)	29,1 ± 25,8 (15,5; 3,3-87,1)	33,0 ± 29,2 (21,1; 6,3-72,6)	26,7 ± 21,4 (19,3; 4,0-83,0)	31,4 ± 13,0 (30,6; 13,2-54,0)
	[%] IL-1 $\beta$ +	9,1 ± 7,8 (8,2; 1,4-20,0)	12,8 ± 12,5 (7,3; 0,3-31,8)	15,5 ± 11,5 (15,0; 1,0-32,4)	13,2 ± 11,6 (8,8; 2,3-50,7)	24,1 ± 12,9 (21,9; 8,9-54,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	31,4 ± 20,9 (21,0; 12,7-71,0)	37,0 ± 30,6 (26,4; 2,0-92,7)	36,2 ± 31,0 (26,9; 9,2-80,8)	36,0 ± 23,2 (27,0; 12,0-92,2)	39,0 ± 6,5 (37,0; 30,2-47,9)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	6,4 ± 6,1 (3,9; 3,3-20,1)	4,2 ± 4,0 (2,5; 0,6-13,6)	5,2 ± 4,5 (4,7; 1,0-14,5)	7,5 ± 6,3 (5,1; 0,3-27,8)	9,6 ± 6,1 (10,5; 0,6-18,4)
	[%] IFN $\gamma$ +	16,5 ± 12,8 (11,1; 7,5-44,1)	19,1 ± 13,2 (13,6; 9,3-52,8)	16,2 ± 10,3 (18,5; 5,0-31,2)	14,8 ± 9,8 (13,1; 1,2-42,3)	22,9 ± 7,5 (23,2; 11,8-33,9)
	[%] IL-1 $\beta$ +	6,2 ± 3,7 (5,6; 2,8-13,6)	5,6 ± 4,1 (4,9; 0,3-13,2)	5,1 ± 3,7 (3,6; 0,8-10,7)	5,3 ± 4,8 (4,2; 1,0-19,4)	7,4 ± 5,2 (5,9; 1,2-15,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	47,2 ± 19,8 (47,2; 17,5-78,2)	58,0 ± 25,6 (68,6; 2,9-85,0)	56,6 ± 18,9 (68,9; 30,4-71,8)	56,3 ± 19,2 (63,3; 14,6-83,0)	61,7 ± 18,3 (63,7; 29,6-86,1)

a) Mittelwert ± Standardabweichung(Median; Minimum-Maximum)

**Tab. 16:** Zytokinproduktionen der Patienten mit VZV-Stimulus und IFN $\gamma$  Blockade [Angaben in Prozent]<sup>a)</sup>

CD8+		Adalimumab	Methotrexat	Rituximab	Tocilizumab	Gesunde Kontrollen
CD8+	[%] IL-6	7,2 ± 4,9 (4,5; 2,4-15,8)	5,3 ± 4,3 (4,1; 0,4-15,3)	7,4 ± 5,6 (6,7; 1,7-14,1)	11,1 ± 11,8 (7,3; 0,2-50,7)	8,1 ± 5,8 (7,6; 0,5-18,6)
	[%] IFN $\gamma$ +	30,7 ± 18,0 (32,0; 5,4-59,8)	33,0 ± 14,4 (31,5; 19,5-67,0)	27,0 ± 24,7 (18,0; 5,6-78,9)	23,0 ± 17,0 (17,8; 1,2-68,6)	23,2 ± 8,7 (20,8; 11,3-35,7)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,4 ± 4,0 (3,8; 1,5-12,4)	4,2 ± 3,1 (3,4; 0,8-9,8)	3,2 ± 2,3 (2,9; 0,8-7,3)	3,5 ± 3,3 (2,2; 0,7-12,2)	4,3 ± 2,9 (3,1; 1,6-9,4)
	[%] TNF $\alpha$ +	38,9 ± 19,1 (36,4; 5,7-58,1)	42,3 ± 20,0 (42,5; 0,8-75,3)	34,2 ± 20,6 (25,0; 12,1-74,2)	31,5 ± 14,9 (28,6; 5,0-61,1)	37,7 ± 19,6 (39,8; 10,9-65,3)
	[%] CD69+ IFN $\gamma$ +	10,4 ± 5,4 (10,4; 2,9-18,1)	2,5 ± 0,8 (2,0; 1,6-3,9)	8,5 ± 8,1 (5,3; 0,2-20,6)	7,7 ± 8,2 (5,3; 0,3-34,9)	6,0 ± 3,9 (5,2; 1,8-14,7)
	[%] CD69+ IL-6+	4,0 ± 3,1 (2,3; 1,1-9,0)	1,3 ± 0,6 (1,2; 0,3-2,1)	4,4 ± 4,2 (2,7; 0,3-10,3)	6,3 ± 7,3 (3,8; 0,1-31,5)	3,7 ± 2,9 (3,0; 0,4-9,7)
	[%] CD69+ IL-1 $\beta$ +	3,8 ± 2,5 (3,3; 0,7-8,3)	2,0 ± 1,6 (1,3; 0,3-5,0)	1,8 ± 1,4 (1,0; 0,4-4,2)	2,0 ± 2,4 (1,1; 0,2-8,2)	2,5 ± 2,1 (1,5; 0,6-6,4)
	[%] CD69+ TNF $\alpha$ +	13,9 ± 6,7 (13,3; 2,2-23,3)	5,3 ± 3,5 (5,3; 0,6-13,1)	8,6 ± 9,9 (4,3; 0,8-28,6)	5,3 ± 5,0 (3,5; 1,1-18,2)	8,1 ± 5,1 (6,8; 1,7-18,0)
Effektor T-Zellen (CD45RO+ CD28-)	[%] IL-6+	56,4 ± 21,7 (59,5; 30,9-83,1)	21,3 ± 17,4 (19,3; 1,7-57,2)	41,4 ± 31,8 (42,8; 9,7-93,5)	58,9 ± 30,4 (72,7; 0,8-92,2)	52,7 ± 32,4 (56,5; 3,4-94,9)
	[%] IFN $\gamma$ +	86,1 ± 11,8 (83,3; 70,5-100)	62,0 ± 19,7 (67,2; 30,1-92,4)	81,5 ± 15,7 (85,2; 52,0-97,7)	76,9 ± 23,6 (86,5; 25,0-99,1)	81,1 ± 17,9 (83,7; 39,3-97,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	52,2 ± 26,3 (40,7; 22,2-88,4)	17,9 ± 17,1 (13,9; 0,0-52,6)	29,2 ± 18,3 (30,9; 2,5-55,5)	31,2 ± 25,7 (23,1; 1,9-85,7)	33,9 ± 16,8 (40,1; 3,8-50,0)
	[%] TNF $\alpha$ +	92,0 ± 4,9 (95,2; 84,5-96,6)	71,7 ± 28,2 (72,7; 8,7-100,0)	77,8 ± 18,1 (83,8; 50,5-98,7)	73,8 ± 21,2 (82,5; 30,2-100)	82,3 ± 7,9 (81,8; 70,5-97,7)
Naive T-Zellen (CD45RO- CD28+)	[%] IL-6+	1,1 ± 0,8 (0,7; 0,4-2,6)	1,9 ± 3,0 (0,9; 0,0-9,6)	1,9 ± 1,7 (1,4; 0,4-4,3)	1,0 ± 0,8 (0,9; 0,0-3,7)	1,2 ± 1,2 (1,0; 0,0-4,3)
	[%] IFN $\gamma$ +	9,9 ± 11,5 (5,0; 0,9-34,2)	12,1 ± 8,0 (10,0; 1,9-28,2)	8,9 ± 12,6 (3,0; 1,5-36,6)	5,8 ± 5,9 (4,6; 0,3-26,0)	6,0 ± 2,8 (6,3; 2,6-10,1)
	[%] IL-1 $\beta$ +	0,7 ± 0,9 (0,3; 0,2-2,7)	0,6 ± 0,7 (0,5; 0,0-2,0)	0,9 ± 0,6 (1,0; 0,0-1,8)	0,7 ± 0,7 (0,5; 0,0-2,1)	0,5 ± 0,3 (0,3; 0,2-0,9)
	[%] TNF $\alpha$ +	16,7 ± 13,3 (16,5; 1,9-40,7)	21,1 ± 14,6 (22,3; 0,2-39,8)	17,2 ± 15,8 (10,0; 2,2-48,9)	13,6 ± 9,2 (11,4; 1,8-37,1)	15,8 ± 10,9 (12,9; 2,7-33,0)
TEMRA T-Zellen (CD45RO- CD28-)	[%] IL-6+	5,6 ± 3,2 (5,4; 0,4-10,1)	5,9 ± 6,9 (4,0; 0,0-22,7)	7,5 ± 6,6 (5,9; 1,3-21,2)	6,6 ± 6,5 (3,9; 0,3-20,8)	12,0 ± 8,4 (11,1; 0,2-23,8)
	[%] IFN $\gamma$ +	61,0 ± 17,6 (60,0; 36,5-80,4)	52,2 ± 18,5 (53,0; 29,4-89,3)	54,5 ± 21,6 (60,7; 17,0-85,3)	38,2 ± 24,7 (37,1; 4,6-82,1)	54,2 ± 17,3 (52,3; 30,2-89,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	5,6 ± 5,0 (3,0; 0,9-15,1)	7,1 ± 7,4 (6,0; 0,1-24,4)	8,4 ± 11,0 (4,7; 2,0-33,2)	9,7 ± 12,3 (5,4; 0,2-47,4)	10,6 ± 6,4 (9,3; 2,5-21,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	69,5 ± 12,4 (63,7; 54,5-88,6)	60,7 ± 25,7 (65,3; 3,2-92,8)	56,7 ± 21,0 (65,3; 23,7-77,9)	51,7 ± 20,8 (53,8; 6,7-84,8)	64,8 ± 15,6 (64,6; 42,7-90,8)
Memory T-Zellen (CD45RO+ CD28+)	[%] IL-6+	16,7 ± 9,4 (13,6; 6,7-31,1)	13,5 ± 10,1 (11,3; 0,8-35,9)	18,8 ± 13,7 (15,8; 4,8-38,0)	19,8 ± 16,8 (16,5; 1,7-63,5)	19,5 ± 11,9 (18,3; 1,7-37,1)
	[%] IFN $\gamma$ +	47,6 ± 23,0 (40,2; 21,8-80,3)	43,8 ± 12,6 (46,3; 19,2-61,8)	43,8 ± 26,8 (47,3; 12,0-86,5)	37,2 ± 22,1 (35,0; 2,8-82,9)	44,5 ± 13,6 (37,9; 31,9-64,4)
	[%] IL-1 $\beta$ +	17,9 ± 8,9 (13,5; 11,3-32,3)	17,8 ± 14,0 (13,1; 1,6-38,5)	16,0 ± 16,6 (10,3; 1,4-50,6)	14,3 ± 12,7 (8,9; 1,5-53,5)	14,2 ± 8,2 (15,2; 3,0-28,5)
	[%] TNF $\alpha$ +	73,6 ± 14,9 (78,9; 43,9-88,5)	70,9 ± 26,2 (75,0; 6,3-92,6)	72,7 ± 19,0 (78,0; 44,1-94,5)	72,1 ± 15,0 (75,8; 41,7-94,1)	79,2 ± 10,6 (83,8; 60,4-90,7)

a) Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum-Maximum)