

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik**

**der Universität Würzburg**

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

**Impfstatus von Patienten mit Juveniler idiopathischer Arthritis**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Marlene Barbara Bieber**

**aus Stuttgart**

**Würzburg, Mai 2019**

Referentin: Prof. Dr. med. Martina Prelog

Koreferent: Prof. Dr. med. Ulrich Vogel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	1
1.1.1	Definition .....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	3
1.1.3	Klinik, Symptome und Differentialdiagnose.....	4
1.1.4	Klassifikation.....	7
1.1.5	Pharmakotherapie .....	11
1.2	Impfungen.....	24
1.2.1	Allgemeines .....	24
1.2.2	Impfungen bei Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) .....	26
2	Fragestellung .....	34
3	Material und Methoden.....	36
3.1	Ethikkommission.....	36
3.2	Studiendesign.....	36
3.3	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten .....	36
3.3.1	Impfdaten und allgemeine Patientendaten .....	37
3.3.2	Blutprobe .....	38
3.4	Kontrollpersonen .....	38
3.5	Titer Tests und Antikörper-Konzentration.....	39
3.5.1	Tetanus .....	39
3.5.2	Diphtherie.....	40
3.5.3	Pertussis.....	41
3.5.4	FSME .....	42
3.6	Fragebogen .....	43

3.7	Statistische Auswertung .....	44
4	Ergebnisse .....	45
4.1	Fallzahlen .....	45
4.1.1	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten.....	45
4.1.2	Kontrollkollektiv.....	45
4.2	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patientenkollektiv .....	47
4.3	Vergleich der Grundimmunisierungsraten und der Anzahl der Impfungen von Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten und Kontrollpersonen .....	53
4.3.1	Tetanus .....	54
4.3.2	Diphtherie.....	56
4.3.3	Pertussis.....	58
4.3.4	Poliomyelitis .....	60
4.3.5	<i>Haemophilus influenzae b</i> .....	62
4.3.6	Hepatitis B .....	64
4.3.7	FSME .....	66
4.3.8	Pneumokokken .....	68
4.3.9	Masern Mumps Röteln .....	71
4.3.10	Varizella Zoster Virus .....	73
4.3.11	Meningokokken .....	75
4.3.12	Humane Papillomaviren .....	78
4.3.13	Influenza .....	80
4.4	Impfungen unter Therapie bei Patienten mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) .....	81
4.5	Antikörper-Konzentrationen von JIA Patienten und Kontrollpersonen .....	90
4.5.1	Auffrischungsempfehlungen .....	92

4.6	Einflussgrößen auf die spezifischen Antikörper-Konzentrationen innerhalb der JIA Patienten Gruppe .....	94
4.6.1	Alter bei Erstdiagnose.....	94
4.6.2	Dauer der Erkrankung.....	98
4.6.3	Abstand zwischen letzter Auffrischung und Blutentnahme.....	102
4.7	Fragebogen zur Einschätzung des Impfrisikos impfpräventabler Erkrankungen .....	105
4.7.1	Fragebogen von JIA Patienten .....	105
4.7.2	Fragebogen von Kontrollpersonen.....	110
4.7.3	Ergebnisse des Fragebogens .....	115
5	Diskussion.....	117
5.1	Diskussion der Methodik .....	117
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	117
5.2.1	Diskussion der Fallzahlen.....	117
5.2.2	Diskussion der Grundimmunisierungsraten und der Anzahl der Impfungen .....	119
5.2.3	Diskussion der Impfungen unter Therapie bei Patienten mit JIA .....	123
5.2.4	Diskussion der Antikörperkonzentrationen .....	125
5.2.5	Diskussion des Fragebogens.....	129
6	Konklusion .....	131
7	Zusammenfassung.....	132
8	Abstract .....	134
9	Quellenverzeichnis .....	137

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten der bundesdeutschen Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher, 2011.....	4
Tabelle 2: Differentialdiagnosen der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) .....	5
Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoidtherapie .....	17
Tabelle 4: Antikörper-Konzentration Tetanus .....	39
Tabelle 5: Empfehlung für Auffrischungsimpfung Tetanus.....	39
Tabelle 6: Antikörper-Konzentration Diphtherie .....	40
Tabelle 7: Empfehlung für Auffrischungsimpfung Diphtherie .....	40
Tabelle 8: Antikörper-Konzentration Pertussis .....	41
Tabelle 9: Antikörper-Konzentration FSME.....	42
Tabelle 10: Empfehlung für Auffrischungsimpfung FSME.....	42
Tabelle 11: Anzahl der durchgeführten Bestimmungen der Impfantikörper-Konzentrationen und vorhandene Impfdaten von JIA Patienten und Kontrollpersonen .....	46
Tabelle 12: JIA Subgruppenverteilung nach der ILAR Klassifikation der JIA Patienten und nach Geschlecht [2] .....	47
Tabelle 13: JIA Subgruppenverteilung nach ILAR Klassifikation und nach ANA Nachweis und HLA-B27 Nachweis .....	48
Tabelle 14: Vergleich deskriptive Daten JIA Patienten und Kontrollpersonen .....	49
Tabelle 15: Medikamente zum Zeitpunkt der Blutentnahme der JIA Patienten .....	50
Tabelle 16: Übersicht eingenommener Medikamente der JIA Patienten.....	51
Tabelle 17: Verteilung Impfungen mit Totimpfstoffen .....	82
Tabelle 18: Impfungen unter Therapie bei JIA Patienten, Totimpfstoffe .....	88
Tabelle 19: Impfungen unter Therapie bei JIA Patienten, Lebendimpfstoffe.....	89
Tabelle 20: Impfantikörper Konzentration von JIA Patienten und Kontrollpersonen ...	90
Tabelle 21: Grenzwerte der Antikörper-Konzentration .....	91
Tabelle 22: Auffrischungsempfehlungen.....	93
Tabelle 23: Auffrischungsempfehlung Tetanus für JIA Patienten gruppiert.....	95
Tabelle 24: Vergleich Alter bei Erstdiagnose/ Auffrischungsempfehlungen .....	97

Tabelle 25: Vergleich Dauer der Erkrankung/ Auffrischungsempfehlungen .....	101
Tabelle 26: Anzahl der Patienten mit Daten zum Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme .....	102
Tabelle 27: Vergleich Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme/ Auffrischungsempfehlungen.....	104
Tabelle 28: Fragebogen ausgefüllt von, JIA Patienten .....	105
Tabelle 29: Personen die mit im Haushalt leben, JIA Patienten .....	106
Tabelle 30: Impfdokumentation, JIA Patienten.....	106
Tabelle 31: Fragebogen ausgefüllt von, Kontrollpersonen .....	110
Tabelle 32: Personen die mit im Haushalt leben, Kontrollpersonen .....	111
Tabelle 33: Impfdokumentation, Kontrollpersonen.....	111
Tabelle 34: Frage 1, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRIKICO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht““, JIA Patienten.....	155
Tabelle 35: Frage 2, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRIKICO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht““, JIA Patienten.....	156
Tabelle 36: Frage 3,„Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein“, JIA Patienten .....	157
Tabelle 37: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, JIA Patienten .....	158
Tabelle 38: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, JIA Patienten .....	159
Tabelle 39: Frage 5, „Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten?“, JIA Patienten.....	160
Tabelle 40: Frage 1, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRIKICO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht““, Kontrollpersonen.....	161



Tabelle 41: Frage 2, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRISSIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht““, Kontrollpersonen.....	162
Tabelle 42: Frage 3, „Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein“, Kontrollpersonen .....	163
Tabelle 43: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, Kontrollpersonen.....	164
Tabelle 44: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, Kontrollpersonen.....	165
Tabelle 45: Frage 5, „Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten?“, Kontrollpersonen.....	166

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher des deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) .....	2
Abbildung 2: Therapieschema für Oligoarthritis .....	21
Abbildung 3: Therapieschema für Polyarthritits.....	22
Abbildung 4: Therapieschema für systemische Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ...	23
Abbildung 5: Impfpfempfehlung nach STIKO Empfehlung .....	25
Abbildung 6: Grundimmunisierung Tetanus .....	54
Abbildung 7: Anzahl der Impfungen Tetanus .....	55
Abbildung 8: Grundimmunisierung Diphtherie .....	56
Abbildung 9: Anzahl der Impfungen Diphtherie.....	57
Abbildung 10: Grundimmunisierung Pertussis.....	58
Abbildung 11: Anzahl der Impfungen Pertussis .....	59
Abbildung 12: Grundimmunisierung Poliomyelitis .....	60
Abbildung 13: Anzahl der Impfungen Poliomyelitis .....	61
Abbildung 14: Grundimmunisierung <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	62
Abbildung 15: Anzahl der Impfungen <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	63
Abbildung 16: Grundimmunisierung Hepatitis B.....	64
Abbildung 17: Anzahl der Impfungen Hepatitis B .....	65
Abbildung 18: Grundimmunisierung FSME .....	66
Abbildung 19: Anzahl der Impfungen FSME.....	67
Abbildung 20: Grundimmunisierung Pneumokokken .....	69
Abbildung 21: Anzahl der Impfungen Pneumokokken.....	70
Abbildung 22: Grundimmunisierung Masern Mumps Röteln .....	71
Abbildung 23: Anzahl der Impfungen Masern Mumps Röteln.....	72
Abbildung 24: Grundimmunisierung Varizella Zoster Virus .....	73
Abbildung 25: Anzahl der Impfungen Varizella Zoster Virus.....	74
Abbildung 26: Grundimmunisierung Meningokokken .....	76
Abbildung 27: Anzahl der Impfungen Meningokokken.....	77
Abbildung 28: Grundimmunisierung Humane Papillomaviren .....	78

Abbildung 29: Anzahl der Impfungen Humane Papillomaviren .....	79
Abbildung 30: Impfungen erhalten Influenza .....	80

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Auffrischungsempfehlung
AI	Auffrischungsimpfung
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BE	Blutentnahme
Bzw.	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
ED	Erstdiagnose
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League against Rheumatism
FHA	Filamentöses Hämagglutinin
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
GI	Grundimmunisierung
GK	Glukokortikoide
Hep B	Hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HPF	Periodische Fiebersyndrome
HPV	Humane Papillomaviren
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IAS	Intraartikuläre Steroidtherapie
IATH	Intraartikuläre Therapie
ID	Impfdokumentation

Ig	Immunglobulin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IU	International Units
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Impfprävention
mg	Milligramm
mL	Milliliter
MTX	Methotrexat
MYO	Dermato-, Polymyositis
n	Fallzahl
NBO	Nicht-bakterielle Osteitiden
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCV7	7-valent pneumococcal conjugate vaccine
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SKL	Sklerodermiforme Erkrankungen
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
STIKO	Ständige Impfkommission
TNF	Tumor Nekrose Faktor
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
u.v.m.	und vieles mehr
VAS	Vaskulitiden
VE	Virotech Einheiten
VIEU	Vienna International Units

# **1 Einleitung**

## **1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)**

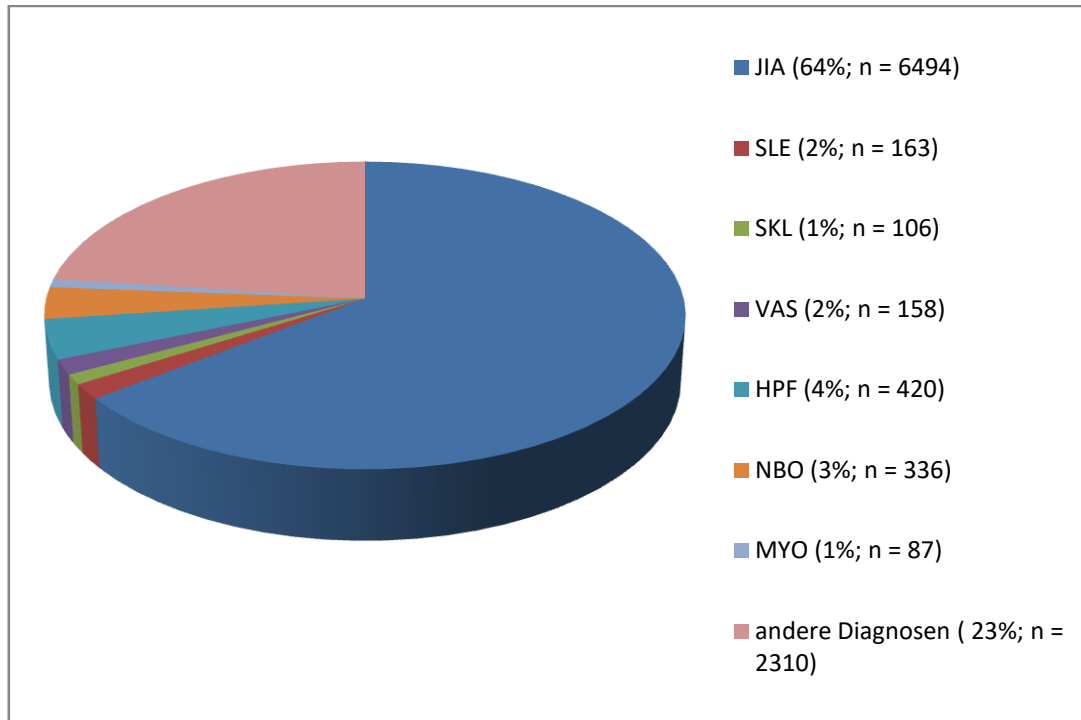
Die Beschreibung von Kindern mit chronischer Arthritis geht bis in das 19. Jahrhundert zurück. Schon 1896 beschrieb der britische Pädiater George Frederic Still Kinder mit chronischer Gelenkentzündung. Dabei fiel ihm auf, dass es sich hierbei aufgrund unterschiedlicher Klinik und morbider Anatomie scheinbar um eine eigenständige Krankheit handle und nicht um die kindliche Form der bereits bekannten Rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen [1].

### **1.1.1 Definition**

Die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatische Gelenkerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Sie subsumiert eine heterogene Gruppe von Gelenkerkrankungen, allen gemeinsam ist eine chronische Gelenkentzündung unbekannter Herkunft, die erstmals vor dem 16. Lebensjahr auftritt.

Nach Definition der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) ist allen Subtypen gemeinsam, dass die Gelenkentzündung für mindestens 6 Wochen vorliegen muss [2].

Die Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) belegt, dass die JIA unter allen erhobenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bei Kindern die Häufigste darstellt [3]. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Krankheitsbilder aus dem rheumatischen Formenkreis bei Kindern.



nach: Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher [3], n = 10074

Systemischer Lupus Erythematodes (SLE), Sklerodermiforme Erkrankungen (SKL), Periodische Fiebersyndrome (HPF), Nicht-bakterielle Osteitiden (NBO), Dermato-, Polymyositis (MYO), Vaskulitiden (VAS)

Abbildung 1: Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher des deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ)

### 1.1.2 Epidemiologie

Angaben zur Inzidenz variieren von 0,8 bis 22,6 pro 100.000 Kindern, Angaben zur Prävalenz von 7 bis 401 pro 100.000 Kindern unter 16 Jahren [4]. Die unterschiedlichen Angaben zu Inzidenz und Prävalenz liegen vor allem an Unterschieden in den untersuchten Populationen und der Art der Fallermittlung und weniger an der Anwendung verschiedener Klassifikationssysteme, wie eine Metaanalyse epidemiologischer Studien ergab [5]. Die JIA ist zwar eine weltweit vorkommende Erkrankung, tritt regional jedoch unterschiedlich häufig auf [6][7][8].

Sowohl die Häufigkeiten der Subgruppen, als auch das Erkrankungsalter und die Geschlechterverteilung der JIA Subgruppen variieren. Generell erkranken Mädchen häufiger an einer JIA als Jungen, mit einem Verhältnis von 2-3:1. Diese Verteilung trifft jedoch nicht auf alle Subgruppen gleichermaßen zu. An der Oligoarthritis, Polyarthritits und Psoriasisarthritis erkranken häufiger Mädchen, von der systemischen Form sind beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen und die Enthesitis-assoziierte Arthritis tritt bei Jungen 2- bis 3-mal häufiger auf [9].

Auch das Alter bei Erstmanifestation ist unterschiedlich. An der Oligoarthritis und der Rheumafaktor(RF)-negativen Polyarthritits erkranken Kinder durchschnittlich im Kleinkindalter, wohingegen der Erkrankungsgipfel der Enthesitis-assoziierten Arthritis und der Rheumafaktor(RF)-positiven Polyarthritits im späten Kindesalter liegt [9].

Das DRFZ aktualisiert die Kerndokumentation aller rheumakranken Kinder regelmäßig, um so Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen aktuelle und verlässliche Daten zur Verfügung zu stellen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Subgruppen der JIA.



Tabelle 1: Daten der bundesdeutschen Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher, 2011

JIA- Subgruppen	relativer Anteil (%)	Mädchen (%)	Beginnalter (in Jahren)*	Antinukleäre Antikörper (%)	HLA-B27-Positivität (%)
Oligoarthritis	54	71	4	65	9
Rheumafaktor-negative Polyarthritis	16	77	7	51	11
Enthesitis-assoziierte Arthritis	13	34	11	28	64
Psoriasisarthritis	7	62	8	42	20
Systemische Arthritis	5	52	5	21	7
Rheumafaktor-positive Polyarthritis	2	82	12	40	12
andere Arthritis	3	62	9	34	25
JIA gesamt	100	66	6	53	19

n= 5664 \*=Median

Nach: Wagner und Dannecker, Pädiatrische Rheumatologie, 2014[9]

### 1.1.3 Klinik, Symptome und Differentialdiagnose

Der Begriff JIA fasst eine klinisch heterogene Gruppe von Gelenkentzündungen ungeklärter Herkunft zusammen. Bis heute ist die genaue Entstehung der Erkrankung nicht aufgeklärt. Es werden sowohl genetische als auch umgebungsbedingte Faktoren vermutet, aus denen die Heterogenität der Subgruppen resultiert [10].

Die klinischen Symptome der JIA können sehr unterschiedlich sein. Eine genaue Anamnese liefert bereits erste wichtige Hinweise für die Diagnose.

Primär betroffen sind meist große Gelenke, die oft überwärmt, geschwollen und im Bewegungsumfang eingeschränkt sind [11]. Diese Symptome sind aber nicht spezifisch für eine JIA, sodass Differentialdiagnosen mit ähnlicher Symptomatik ausgeschlossen werden müssen. Tabelle 2 fasst die Differentialdiagnosen der JIA zusammen.

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

Differentialdiagnosen der JIA
Septische Arthritis
Postinfektiöse/reaktive Arthritis
Systemische Lupus erythematodes
Akute lymphatische Leukämie
Hypermobilität der Gelenke
Fibromyalgie
Schmerzsyndrom
Osteomyelitis
Knochen Tumore
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Purpura Schönlein-Henoch oder andere
Vaskulitiden
Rheumatisches Fieber

Nach: Boros und Whitehead, "Juvenile idiopathic arthritis," 2010 [11]

Eltern berichten von Gelenkschwellungen, deren Herkunft oft mit Traumen des Kindes in Verbindung gebracht werden, die aber bei der Krankheitsentstehung keine entscheidende Rolle spielen [12]. Weiter wird Morgensteifigkeit beobachtet [11], die von Eltern oftmals als Beobachtung verminderter Bewegungslust, weniger flüssiger Bewegungsabläufe und das wieder Verlernen motorischer Fähigkeiten berichtet wird [12].

Die Diagnose der JIA ist meist eine klinische, weshalb die Kinder sorgfältig und über einen längeren Zeitraum untersucht und beobachtet werden sollten. Auch die Subtypen der JIA zeigen sich in ihrer Klinik unterschiedlich, zusätzlich tragen das Alter und der Entwicklungsfortschritt des Kindes erheblich zu dessen Kommunikationsfähigkeit über die Symptomatik bei [11]. Daher ist ein sorgfältiges Vorgehen notwendig. Ein kompletter internistischer Status sowie ein Gelenkstatus inklusive Bewegungsumfang sollte erhoben werden, wie auch eine ausführliche Labordiagnostik. Diese kann die Diagnose unterstützen, Hinweise auf Entzündungsreaktionen liefern und die möglichen Nebenwirkungen der Therapie

kontrollieren, in dem Basiswerte von potentiell betroffenen Organen wie z.B. der Leber erhoben werden [13]. Die Labordiagnostik umfasst u.a. ein Differential-Blutbild, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leber und Nierenwerte. Zu welchem Zeitpunkt rheumaspezifische Laborparameter wie Antinukleäre Antikörper (ANA) oder HLA-B27 Status erhoben werden wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Eine Bestimmung dieser Werte gehört jedoch zu jeder umfassenden Diagnose einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises.

Aufgrund des unterschiedlichen Erscheinungsbildes der JIA kann sie sich sowohl als gutartige, selbstlimitierende Erkrankung darstellen als auch als gravierende chronische Erkrankung, aus der sich erhebliche Morbidität ergeben kann [14].

Nachdem die Klinik über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde, in Frage kommende Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und ergänzende Laborparameter erhoben wurden, kann es schließlich zur Diagnose einer JIA, später zu einer Zuordnung zu einer Subgruppe kommen.

#### **1.1.4 Klassifikation**

Bei der zweiten Revision der Klassifikation der JIA definierte die ILAR die Subtypen der Erkrankung wie folgt [2], die ICD-10 Klassifikation befindet sich in Klammern [15]:

##### **Ausschlusskriterien**

- a bekannte Psoriasis oder Psoriasis in der Krankengeschichte des Patienten oder eines Verwandten 1. Grades
- b Arthritis eines HLA-B27 positiven Jungen mit Beginn nach dem 6. Lebensjahr
- c Spondylitis ankylosans, Enthesitis assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Reiter Syndrom oder akute anteriore Uveitis beim Patienten oder bei einem Verwandten 1. Grades
- d Rheumafaktor vom IgM Typ, in mindestens 2 Tests mit einem Mindestabstand von 3 Monaten
- e systemische Form der JIA beim Patienten

##### **Kategorien der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)**

###### **Systemische Arthritis (ICD-10: M08.2-)**

- Arthritis eines oder mehrerer Gelenke
- Vorausgegangenes oder begleitendes Fieber, von mindestens zwei Wochen Dauer, mit täglichen Fieberspitzen  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  („quotidian“)
- zusätzlich eines oder mehrere folgender Symptome:
  - unbeständiger, erythematöser Hautausschlag
  - generalisierte Lymphknotenschwellung
  - Hepato- und/oder Splenomegalie
  - Serositis

Ausschlusskriterien: a, b, c, d

### **Oligoarthritis (ICD-10: M08.4-)**

Entzündung von ein bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate

Subtypen

- Persistierende Oligoarthritis: Entzündung von maximal 4 Gelenken während gesamter Krankheitsdauer
- Erweiterte (extended) Oligoarthritis: Entzündung von mehr als 4 Gelenken nach Ablauf der ersten 6 Krankheitsmonate

Ausschlusskriterien: a, b, c, d, e

### **RF- negative Polyarthritis (ICD-10: M08.3-)**

- Entzündung von 5 oder mehr Gelenken innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate
- Negativer Test auf Rheumafaktoren

Ausschlusskriterien: a, b, c, d, e

### **RF-positive Polyarthritis (ICD-10: M08.0-)**

- Entzündung von 5 oder mehr Gelenken innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate
- Positiver Nachweis von Rheumafaktoren in 2 Tests, mit mindestens 3 Monaten Abstand innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate

Ausschlusskriterien: a, b, c, e

### **Psoriasisarthritis (ICD-10: L40.5/M09.0-)**

- Arthritis und Psoriasis
- Oder Gelenkentzündung und mindestens zwei der folgenden Symptome
  - Daktylitis
  - Tüpfelnägel oder Onycholyse
  - Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades

Ausschlusskriterien: b, c, d, e

### **Enthesitis- assoziierte Arthritis (ICD10: M08.1-)**

- Arthritis und Enthesitis
- Oder Arthritis oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Symptome
  - Akuter oder früherer Druckschmerz über dem Iliosakralgelenk und/oder entzündlicher lumbosakraler Schmerz
  - Positives HLA-B27 Antigen
  - Beginn der Arthritis bei einem Jungen über 6 Jahren
  - Akute (symptomatische) anteriore Uveitis
  - Spondylitis ankylosans, Enthesitis assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Reiter Syndrom oder akute anteriore Uveitis in der Krankengeschichte eines Verwandten 1. Grades

Ausschlusskriterien: a, d, e

### **Undifferenzierte Arthritis (ICD-10: M08.8-)**

Arthritis die keine oder mehrere der obigen Kriterien erfüllt

### **Begriffserklärung**

Arthritis: Gelenkschwellung oder schmerzhafte Bewegungseinschränkung eines Gelenks für mindestens 6 Wochen, welche von einem Arzt beobachtet wird und nicht auf eine mechanische oder anderweitig definierbare Ursache zurückzuführen ist

Daktylitis: Schwellung von einem oder mehreren Fingern, für gewöhnlich mit asymmetrischem Befall und über den Gelenkspalt hinaus ragend

Enthesitis: Druckschmerz am Ansatzpunkt von Sehne, Ligament, Gelenkkapsel oder Faszie am Knochen

Entzündlicher lumbosakraler Schmerz:

Schmerz am lumbosakralen Bereich der Wirbelsäule in Ruhe, mit Morgensteifigkeit, nachlassend bei Bewegung

Tüpfelnägel: mindestens zwei Tüpfel auf einem oder mehreren Nägeln

Entzündete Gelenke: Gelenke, die klinisch unterschieden werden können zählen als einzelne Gelenke

Psoriasis: ärztliche Diagnose, nicht zwingend dermatologische Diagnose

Quotidianes Fieber: Fieber  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  einmal am Tag, mit Temperaturabfall auf  $\leq 37^{\circ}\text{C}$  zwischen den Fieberspitzen

Serositis: Perikarditis und/oder Pleuritis und/oder Peritonitis

Uveitis: chronische anteriore Uveitis, vom Ophthalmologen diagnostiziert

Aufgrund der Definition der Erkrankung wird die Diagnose JIA nicht vor Ablauf der ersten sechs Wochen der Gelenkentzündung gestellt, eine Unterteilung in die Subtypen erfolgt meist erst nach sechs Monaten [2].

### **1.1.5 Pharmakotherapie**

Kinder mit JIA berichten laut einer sehr interessanten Studie über eine relevante Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden [16]. Daraus ergibt sich ein wichtiges Ziel der Pharmakotherapie bei Kindern mit JIA: kontinuierliche Therapie zum Erhalt einer möglichst uneingeschränkten Lebensqualität.

Dies beinhaltet eine effektive Entzündungsbehandlung, die akut zur Linderung von Schmerzen und Erhaltung der Mobilität führen sollte. Langfristig ist eine Vermeidung von Folgeschäden (z.B. Gelenkkontrakturen, Wachstumsstörungen mit Fehlstellungen zur Folge, Organschäden, Sehkraftminderung u.v.m.), Kontrolle der Grunderkrankung und möglichst eine Remissionsinduktion anzustreben [17].

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) hat eine S2-Therapieleitlinie für die JIA herausgegeben, die genau diese Ziele verfolgt. Sie ist vom Stand 31.10.2011 und gültig bis zum 31.10.2016 [17]. Aktuell wird sie überarbeitet.

Die Therapie der JIA setzt sich aus mehreren Arzneimittelgruppen zusammen.

#### **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)**

Zu den NSAIDs zählen u.a. Ibuprofen, Naproxen, Acetylsalicylsäure (ASS) und Diclofenac. Sie sind die am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe in der Therapie der JIA und stellen den ersten Teil der Stufentherapie der JIA dar [9].

Allen NSAIDs ist gemeinsam, dass ihre Wirkung auf der Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) und dem damit einhergehenden Eingriff in die Prostaglandinsynthese beruht. Daraus ergeben sich die analgetische, antipyretische und auch antiphlogistische Wirkung. Gerade die analgetische sowie die antiphlogistische Wirkung wird in der Therapie der JIA genutzt, wobei die antiphlogistische Wirkung erst bei höheren Dosen erreicht wird [9].

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen gehören v.a. gastrointestinale Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen und eine verlängerte Blutungszeit [18]. Generell ist es



den NSAIDs nur möglich, die Symptome der Erkrankung abzufangen, im Gegensatz zu den DMARDs.

ASS ist die bekannteste und älteste Substanz dieser Gruppe, wird aber aufgrund der Nebenwirkungen (Reye-Syndrom, hepatische Enzephalopathie) kaum noch in der Dauertherapie der JIA eingesetzt [9]. Eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie konnte keinen Unterschied in der Ansprechrate und der Gelenkverbesserung zwischen einer Therapie mit ASS und Ibuprofen feststellen [19]. Eine weitere, ebenfalls randomisierte Doppelblindstudie fand, dass ASS einen leichten Vorteil gegenüber Naproxen in Bezug auf die Wirksamkeit haben könnte, jedoch werden bei beiden Therapien die gleichen Änderungen in Bezug auf die Krankheitsaktivität beobachtet [20]. Dies begründet den heute bevorzugten Gebrauch von u.a. Ibuprofen (30-40 mg KG in mindestens 4 Dosen/Tag [9]) und Naproxen (10-20 mg/kg KG in 2 Dosen/Tag [9]) aus der Gruppe der NSAIDs.

Neue Substanzen dieser Klasse, die Cyclooxygenase-2 (COX-2) Hemmstoffe wie z.B. Celecoxib und Etoricoxib, wirken selektiver in ihrer Enzymhemmung. Die Schädigung der Magenschleimhaut durch COX-2 Hemmstoffe ist geringer als bei den üblichen NSAIDs mit unselektiver COX Hemmung [18]. Eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie konnte den Nutzen von Celecoxib auch in der Therapie bei Kindern mit JIA belegen [21]. Jedoch ist Celecoxib für die Anwendung bei Kindern nicht zugelassen [22], Etoricoxib ist bei Kindern unter 16 Jahren kontraindiziert [23]. Aufgrund der Kontraindikationen für die meisten Substanzen sind vor allem Ibuprofen und Naproxen für die Therapie der Kinder geeignet.

### **Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)**

Zu den DMARDs werden u.a. Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, und Sulfasalazin gezählt.

Methotrexat (MTX) ist das am häufigsten eingesetzte Basistherapeutikum in der Kinderrheumatologie [9]. Pharmakologisch ist MTX als Derivat der Folsäure ein Hemmstoff des Enzyms Dihydrofolat-Reductase [18] – ein Folsäureantagonist. In der Folge ist vor allem die Bildung von Thymidin und Purinbasen vermindert, wodurch es aufgrund von gestörter RNA- und DNA-Synthese zu Funktionsverlust und Zelltod kommt. T-Lymphozyten scheinen weniger empfindlich gegenüber MTX zu sein als B-Lymphozyten [18]. Daraus ergibt sich, dass klinisch eine größere Empfindlichkeit bei der Antikörperbildung als bei der zellulären Immunreaktion gefunden werden konnte [18]. Bei niedrigeren Dosierungen (7,5-20 mg/Woche, das ist 1/5 bis 1/10 der immunsuppressiven Dosis) werden Immunreaktionen nicht messbar beeinflusst, in dieser Dosierung wirkt MTX hemmend auf Entzündungszellen und damit antiinflammatorisch [18]. Damit wird der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst.

In der Therapie der JIA wird MTX einmal wöchentlich in einer Dosis von 10-15 mg/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche) verabreicht. Es kann oral oder subkutan gegeben werden. Die Wirkung tritt 2-3 Monate verzögert ein [12]. Eine randomisierte Studie zeigte, dass das Effizienzplateau bei einer parenteralen Gabe von 15 mg/m<sup>2</sup>/Woche erreicht ist und eine weitere Dosissteigerung zu keinem weiteren therapeutischem Vorteil führt [24].

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen sowie eine Aversion gegen das Medikament [12]. Bei leichter Unverträglichkeit kann der Einsatz von Folsäure empfohlen werden; 1x1 mg pro Tag oder 1x5 mg pro Woche 24-48 Stunden nach der MTX Gabe [17]. Die Einnahme von Folsäure wurde vielfach untersucht und kann vertreten werden [25][26]. Außerdem können u.a. ein Anstieg der Leberenzyme, Thrombozytopenien und Leukopenien auftreten. Deswegen sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbilds, der Leber- und Nierenwerte erfolgen [27].

Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie konnte nachweisen, dass MTX einmal wöchentlich gegeben eine effektive Therapie für Kinder mit resistenter JIA darstellt

[28]. Der Einsatz von MTX führt zudem zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vor allem im körperlichen Bereich [29].

Sulfasalazin hat Effekte auf unterschiedliche immunkompetente Zellen. Der genaue Wirkmechanismus ist aber unklar [9]. Bekannt ist, dass sowohl die inflammatorischen Zytokine wie auch die Immunglobulinsynthese herabgeregelt werden und die T-Zell-Proliferation inhibiert wird [9]. Eine placebokontrollierte Studie zeigte, dass Sulfasalazin sicher und effektiv für die Therapie der JIA ist, aber etwa ein Drittel der Patienten habe die Substanz nicht gut vertragen [30]. Eine Nachfolgestudie zu den mit Sulfasalazin behandelten Kindern zeigte, dass die effektive Unterdrückung der Krankheitsaktivität früh im Verlauf der Erkrankung vorteilhafte Effekte auch noch nach Jahren zeigt [31]. Das bedeutet, dass das Medikament sowohl effektiv ist, als auch dass ein früher Erfolg in der Behandlung der JIA langfristig bedeutsam ist [9].

Zu den unerwünschten Wirkungen von Sulfasalazin zählen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe, Exantheme und Urtikaria, Leukopenie, Lymphopenie und Neutropenie [9]. Außerdem kann eine Agranulozytose auftreten [32], regelmäßige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden. Trotzdem gilt es wegen seiner mäßigen Toxizität vor allem bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) als gut einsetzbar [9]. Sulfasalazin ist für Kinder unter sechs Jahren nicht zugelassen [32]. Sulfasalazin sollte zum Start mit 20 mg/kg KG [9] dosiert werden.

Leflunomid ist ein Pyrimidin-Antagonist, es hemmt die *de-novo*-Pyrimidin-Synthese. Da aktivierte T-Lymphozyten zur Herstellung von Nukleotiden Pyrimidinbasen benötigen, führt die eingeschränkte Pyrimidinbasenproduktion unter Leflunomid zu einer Verminderung der T-Lymphozyten Produktion und wirkt daher immunsuppressiv [9]. Häufig wird eine leichte Blutdruckerhöhung als unerwünschte Wirkung beobachtet [17]. In randomisierten Doppelblindstudien an erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis war Leflunomid signifikant besser als Placebo und zeigte vergleichbare Wirksamkeit mit MTX und Sulfasalazin [33][34]. Eine doppelblind durchgeführte Studie an 94 Kindern mit polyartikulärer JIA zeigte, dass Leflunomid

wirksam, aber etwas schwächer als MTX ist [35]. Bislang wird in den Fachinformationen empfohlen, Leflunomid nicht bei Patienten unter 18 Jahren anzuwenden [36].

Azathioprin gehört zur Gruppe der Purinanaloga. Es hat mehrere Wirkmechanismen, die wichtige immunsuppressive Wirkung kommt über eine Hemmung der zellulären sowie der humoralen Immunantwort zustande [9].

In der Kinder- und Jugendrheumatologie wird Azathioprin vielfältig eingesetzt, z.B. beim systemischen Lupus erythematoses, beim Morbus Behçet und auch bei der JIA [9]. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin geprüft, nach acht Wochen war die Krankheitsaktivität der JIA leicht reduziert [37]. Eine weitere Studie belegte den effektiven und Steroid-sparenden Nutzen von Azathioprin bei Kindern mit JIA [38].

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen u.a. Leukopenie und Thrombopenie, Übelkeit, Erbrechen und Infektionen [9]. Bislang liegen nicht genug Daten vor, um eine Behandlung von Kindern mit Azathioprin zu empfehlen [39].

Cyclophosphamid bindet an die DNA, verhindert damit die DNA-Replikation und wirkt zytotoxisch und proliferationshemmend. Während es bei Erwachsenen mit RA, unterstützt durch die Ergebnisse einiger Studien, eingesetzt wird, werden in der Therapie der JIA aufgrund der Toxizität der Substanz andere DMARDs bevorzugt [9]. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören u.a. Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und hämorrhagische Cystitis [18]. Außerdem betreffen weitere Nebenwirkungen die Fertilität [9]. Cyclophosphamid ist nicht für die Behandlung der JIA zugelassen [40].

Cyclosporin wirkt über eine intrazelluläre Blockade der Phosphatase Calcineurin, diese ist für die Genregulation verschiedener Zytokine wichtig. Daher wird die T-Zell-abhängige humorale Immunantwort durch Cyclosporin beeinträchtigt, die B-Zell-Antwort bleibt unverändert [9]. Kontrollierte Studien belegen eine Wirksamkeit für

den Einsatz von Cyclosporin bei Erwachsenen mit RA [9]. Bislang wird eine Therapie nur bei Kindern mit Transplantationsindikation empfohlen [41].

### **Glukokortikoide (GK)**

Glukokortikoide können sowohl oral als auch intraartikulär verabreicht werden.

Die intraartikuläre Injektion stellt eine wirksame und komplikationsarme Therapieoption dar [17]. Die Behandlungsergebnisse von Triamcinolonhexacetonid sind sowohl im Kurzzeit- sowie im Langzeitverlauf signifikant besser als die von Triamcinolonacetonid [42], unbeeinflusst vom Ausmaß der Entzündung und der Dauer der Erkrankung [43].

Eine typische Indikation ist die Oligoarthritis großer Gelenke, im Idealfall kann die intraartikuläre Steroidtherapie (IAS) allein eingesetzt werden [12]. Bei Aktivitätspersistenz von einzelnen Gelenken kann die IAS auch zusätzlich zu einer Basistherapie eingesetzt werden und erzielt dann oft eine vollständige Remission [12]. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen u.a. Fettgewebnekrosen. Gelenkinfektionen treten nur selten auf, wenn die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Impfprävention (KRINKO) zu „Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen“ [44] eingehalten werden [17].

Glukokortikoide stehen neben der intraartikulären auch zur systemischen Anwendung zur Verfügung. Von der AWMF S2-Therapieleitlinie werden sie als „schnell wirksame Substanzen bei hoher Krankheitsaktivität“ empfohlen, indiziert seien sie z.B. bei „systemischer Manifestation (systemische JIA), Organmanifestation (z.B. Herz, Auge), seropositiver JIA und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von DMARDs“. Von einem längerfristigen Einsatz von  $\geq 0,2$  mg Prednisolon-Äquivalent/kg/d wird wegen der unerwünschten Nebenwirkungen abgeraten [17]. Bei der Glukokortikoidtherapie korreliert Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen vor allem mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis [18]. Es kann eine Reihe von

unerwünschten Wirkungen während oder auch nach der Glukokortikoidtherapie auftreten, diese werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoidtherapie

<b>Auftreten während oder nach Glukokortikoidentzug</b>
Nebennierenrinden-Insuffizienz Exazerbation der Grunderkrankung Glukokortikoid-Entzugssyndrom
<b>Auftreten unter hoch dosierter Langzeittherapie</b>
iatrogenes Cushing-Syndrom Osteoporose aseptische Knochennekrose Magen, Darmulzera mit Blutungen erhöhte Infektanfälligkeit diabetische Stoffwechsellage Blutdruckanstieg, Hybernatriämie, Hypokaliämie Thromboseneigung Myopathie Verhaltens- und Wesensänderungen erhöhte Erregbarkeit des ZNS Kataraktbildung, Glaukom Atrophie des subkutanen Fettgewebes Ekchymosen Akne bei Kindern: Wachstumshemmung

Nach: Aktories et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2009 [18]

## **Biologika**

Biologika werden aus lebenden Zellkulturen gewonnen und sind gentechnisch hergestellte Eiweißstoffe [45]. Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der Biologika muss vor Therapiebeginn eine Infektionserkrankung sicher ausgeschlossen werden [45].

Innerhalb der Biologika unterscheidet man verschiedene Wirkmechanismen über die die immunsuppressive Wirkung zustande kommt. Zu den TNF- $\alpha$  Inhibitoren zählen u.a. Infliximab, Adalimumab und Etanercept. Tocilizumab gehört zur Gruppe der Interleukin-6-Rezeptorantikörper, Anakinra zu der der Interleukin-1-Inhibitoren. Canakinumab ist ein Interleukin-1 $\beta$  hemmender Antikörper. Abatacept ist ein Kostimulationsantagonist.

TNF- $\alpha$  und IL-1 gehören zu den proinflammatorischen Zytokinen und aktivieren inflammatorische Effektorzellen. Sie sind damit an der Entstehung einer Entzündung beteiligt, wodurch sie Substanzen zur Behandlung einer immunologischen Erkrankung anbieten, die die Wirkung der Zytokine hemmen.

Mittlerweile finden eine Reihe entsprechender Substanzen Einsatz in der Rheumatherapie. Bei Kindern sind es v.a. Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab.

Die Wirksamkeit der Behandlung der aktiven polyartikulären JIA mit Etanercept konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie als signifikant nachgewiesen werden [46]. Langzeitstudien ergeben eine Langzeitverträglichkeit und Effektivität, die bisher über 8 Jahre anhält [47][48], jedoch scheint Etanercept für die Gruppe der systemischen JIA weniger geeignet zu sein [49].

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass sowohl eine Etanercept Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie mit MTX zur Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Kindern mit polyartikulärer JIA führte. Die Verträglichkeit war für beide Therapieregime vergleichbar. Ein Vorteil der Kombinationstherapie konnte aber nicht eindeutig belegt werden [50]. Etanercept wird als sicher eingestuft [51] und führt auch bei Kindern, die resistent gegen bisherige Medikamente waren, zu signifikanter Verbesserung [52].

Etanercept ist für die Behandlung der Polyarthritits und der erweiterten Oligoarthritits für Kinder ab 2 Jahren zugelassen [53][54]. Etanercept wird mit 0,4 mg/kg KG (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich im Abstand von 3-4 Tagen oder 0,8 mg/kg KG wöchentlich (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) dosiert [53].

Auch für Adalimumab konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen werden. Bisher konnte die Überlegenheit einer Kombinationstherapie von Adalimumab mit MTX gegenüber einer Monotherapie mit Adalimumab nicht bewiesen werden [55]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass Adalimumab auch für junge JIA Patienten (2 bis <4 Jahre oder  $\geq 4$  Jahre mit <15 kg Körpergewicht) sicher ist und von ihnen toleriert wird [56]. Für Kinder ab 2 Jahren mit aktiver polyartikulärer JIA, die auf ein oder mehrere DMARDs nicht ausreichend angesprochen haben, ist die Therapie mit Adalimumab, in Kombination mit MTX oder auch als Monotherapie, indiziert [57].

Eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie fand keine signifikante Überlegenheit von Infliximab gegenüber Placebo [58]. Eine Therapie mit Infliximab setzt eine Kombination mit MTX voraus [17], da sonst Antikörper gegen Infliximab gebildet werden. Bislang ist Infliximab bei Kindern nur zur Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa indiziert [59].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit von Tocilizumab an japanischen Kindern mit systemischer JIA nachgewiesen werden [60]. Seit 2008 ist Tocilizumab in Japan zur Therapie der systemischen und der polyartikulären JIA zugelassen [17]. Eine weitere randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie unterstützt die Wirksamkeit der Tocilizumab Therapie bei Kindern mit systemischer JIA [61]. Außerdem wurde auch die anhaltende Effektivität und Toleranz der Therapie bei Kindern mit schwer zu bewältigender polyartikulärer JIA beobachtet [62]. Tocilizumab ist für die Therapie bei Kindern mit polyartikulärer JIA und erweiterter Oligoarthritits, die unzureichend auf eine Therapie mit MTX reagiert haben, empfohlen. Es kann in Kombination mit MTX gegeben werden, bei MTX Unverträglichkeit oder wenn die



Fortsetzung der MTX Therapie nicht sinnvoll erscheint, kann es auch zur Monotherapie eingesetzt werden [63].

Ausreichende Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Anakinra konnte für die Therapie der polyartikulären JIA in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nachgewiesen werden [64]. Eine Studie aus Frankreich zeigte, dass Anakinra auch bei einem Teil der Patienten mit systemischer JIA wirksam ist [65]. Bisher liegt keine Zulassung für die Therapie bei Kindern mit JIA vor [66].

Canakinumab ist ein menschlicher, monoklonaler Interleukin 1 $\beta$  Antikörper, der durch seine Bindung die Signalwege des Interleukins 1 $\beta$  inaktiviert [67]. Zwei placebokontrollierte Studien zeigen die Wirkung von Canakinumab in der Behandlung der systemischen Form der JIA [67], für die es ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen ist [68].

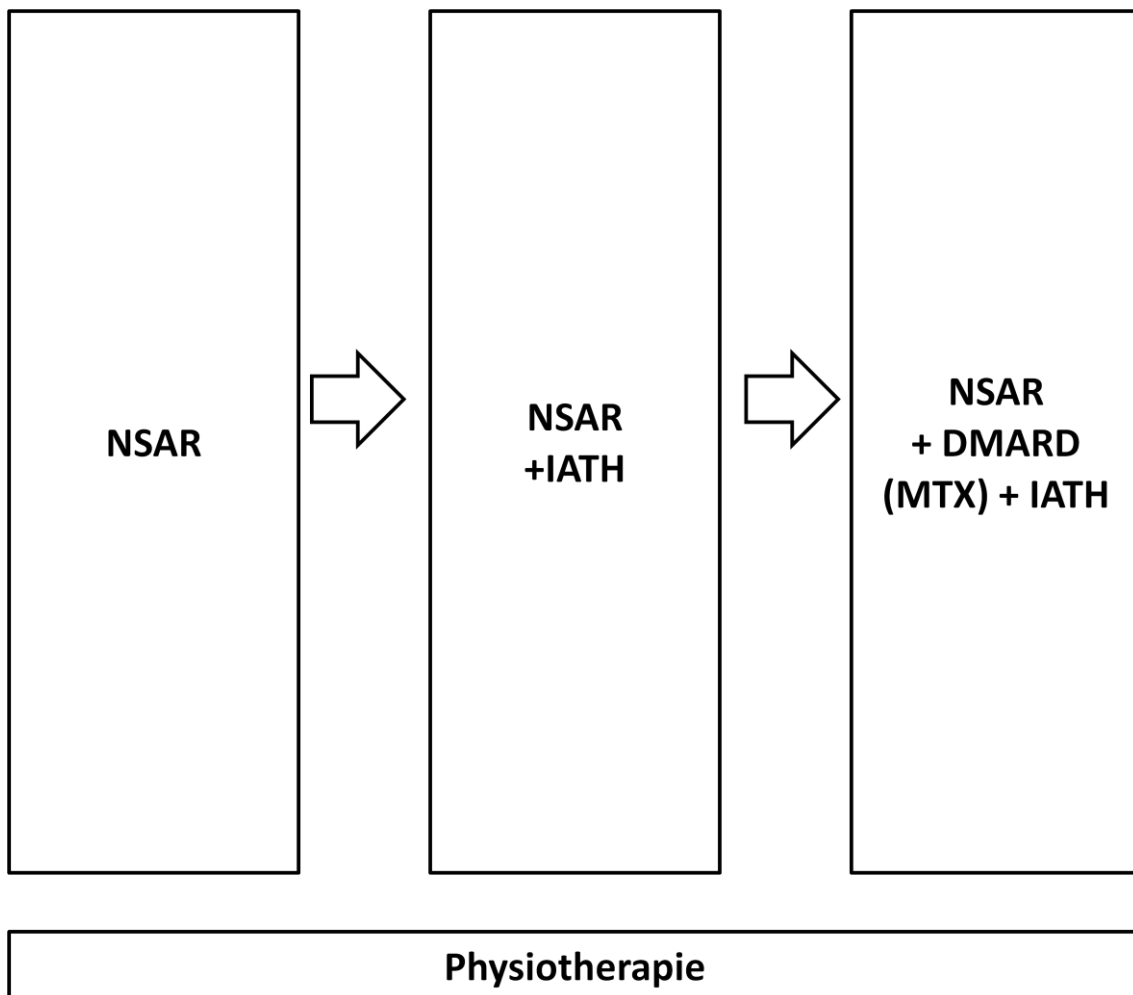
Eine Metaanalyse randomisierter Studien ergab, dass sowohl Canakinumab wie auch Tocilizumab zu effektiven Biologika in der Therapie der systemischen Form der JIA gehören und zumindest in der kurzen Beobachtungszeit keine schweren Nebenwirkungen verursachen [69].

Die Wirkung von Abatacept bei Kindern mit polyartikulärer JIA, die auf mindestens ein DMARD inadäquat oder intolerant reagiert hatten, konnte in einer randomisierten-kontrollierten Doppelblindstudie festgestellt werden [70]. Einige Patienten reagieren nicht initial auf Abatacept, sondern erfahren den klinischen Vorteil des Medikaments erst im Verlauf der verlängerten Therapie [71]. Die AWMF Therapieleitlinie der JIA stimmt einem Gebrauch von Abatacept bei Patienten mit polyartikulärer JIA ohne systemische Manifestation zu, sofern MTX und TNF- $\alpha$  Inhibitoren versagt haben [17]. Die Anwendung von Abatacept für Kinder mit JIA wird erst ab einem Alter von 6 Jahren empfohlen [72].

2011 wurden vom American College of Rheumatology ebenfalls Empfehlungen zur Therapie der JIA herausgegeben [73].

Die verschiedenen Arzneimittelgruppen, die in der Therapie der JIA zur Verfügung stehen werden in den Leitlinien zu drei Therapieschemata zusammengefasst, welche sich auf die Oligoarthritis, die Polyarthritis und die systemische JIA beziehen.

### Therapieschema für Oligoarthritis

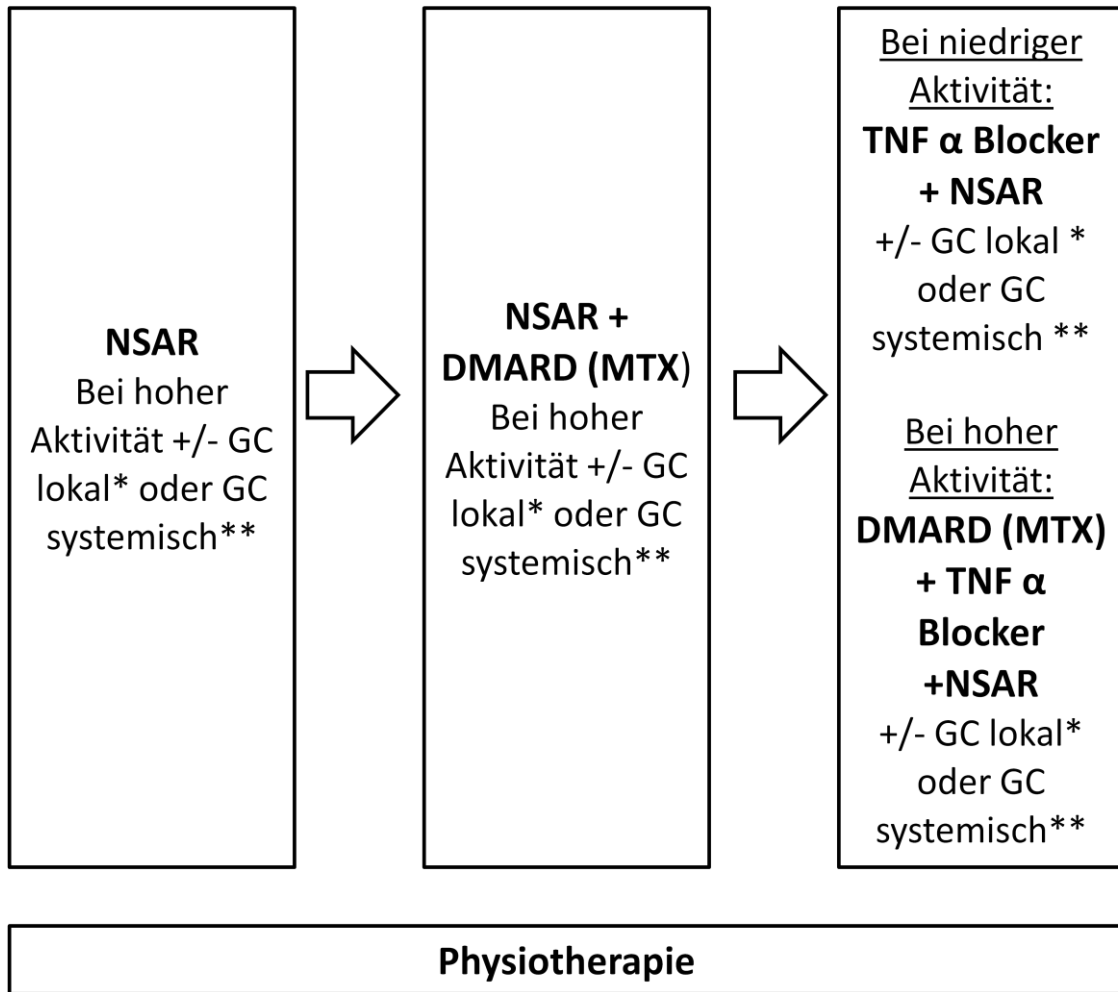


IATH= intraartikuläre Therapie

nach: AWMF, "Leitlinie Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis", 2011 [17]

Abbildung 2: Therapieschema für Oligoarthritis

## Therapieschema für Polyarthrit

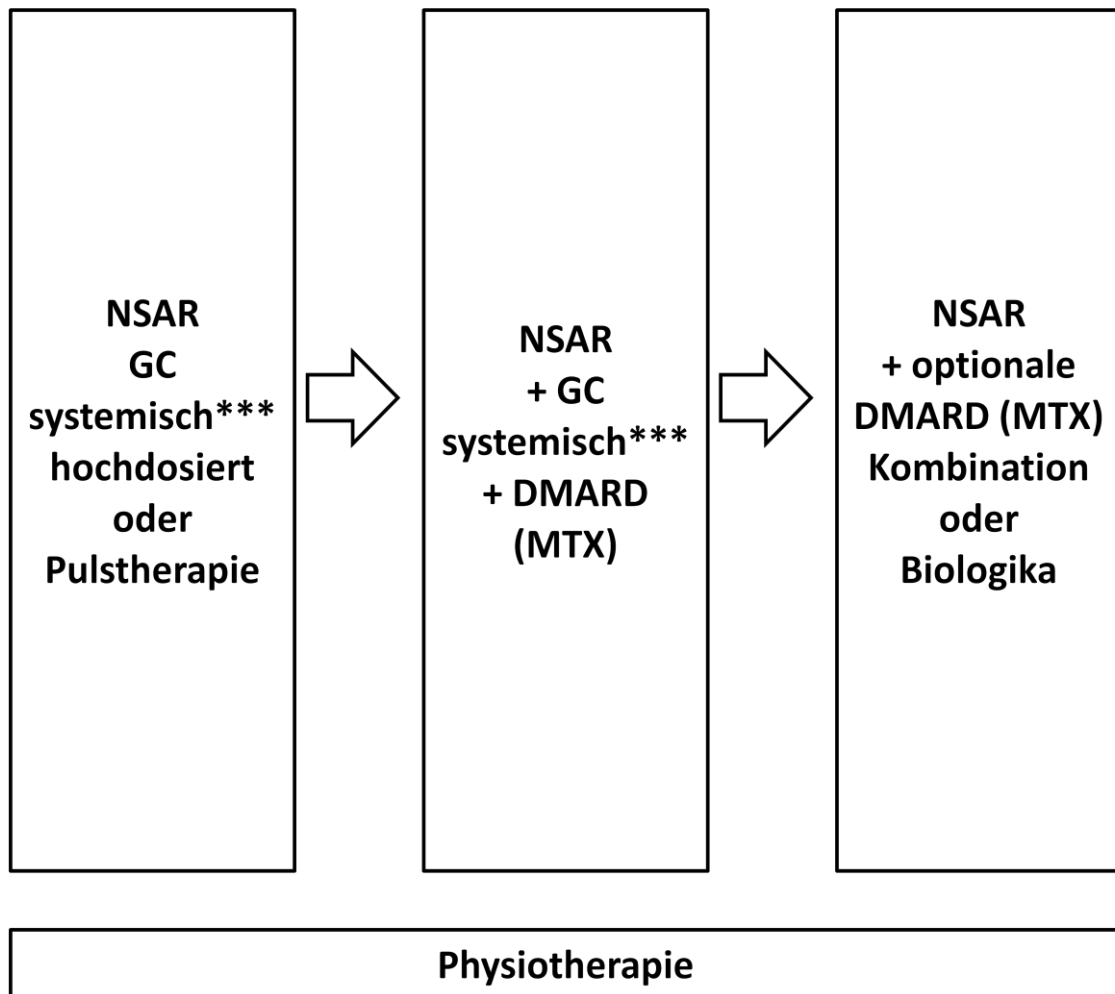


\*= lokal bevorzugt bei Eskalation; \*\*= systemisch: so niedrig wie möglich

nach: AWMF, "Leitlinie Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis", 2011 [17]

Abbildung 3: Therapieschema für Polyarthrit

## Therapieschema systemische Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)



\*\*\*= hochdosiert nach Puls oder systemisch bei Arthritis

nach: AWMF, "Leitlinie Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis", 2011 [17]

Abbildung 4: Therapieschema für systemische Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

## **1.2 Impfungen**

### **1.2.1 Allgemeines**

Die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch Institut (RKI) veröffentlicht jährlich im Epidemiologischen Bulletin ihre Empfehlungen, darin sind u.a. der Impfkalender enthalten. Er gibt einen Überblick über die empfohlenen Impfungen im Säuglings- und Kindesalter sowie deren Auffrischung im Jugend- und Erwachsenenalter. Genauere Informationen zu den einzelnen Impfungen sind auf der Internetseite des Robert Koch Institut zu finden [74].

Der Impfkalender ist als Impfempfehlung anzusehen und wurde in dieser Arbeit als Grundlage für eine vollständige Impfung verwendet, eine nachempfundene Grafik wird in der folgenden Abbildung Nr. 5 gezeigt. Aufgrund des Datenerhebungszeitraums wurde der Impfkalender vom 2012 verwendet.

Impfung	Alter in Monaten					Alter in Jahren					
	2	3	4	11–14	15–23	2–4	5–6	9–11	12–17	ab 18	ab 60
Tetanus	G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
Diphtherie	G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
Pertussis	G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
<i>H. influenzae Typ b</i>	G1	G2 <sup>a</sup>	G3	G4	N	N					
Poliomyelitis	G1	G2 <sup>a</sup>	G3	G4	N	N	A1		ggf. N		
Hepatitis B	G1	G2 <sup>a</sup>	G3	G4	N	N					
Pneumokokken	G1	G2	G3	G4	N						S <sup>b</sup>
Meningokokken C				G1 (ab 12 Monaten)		N					
Masern				G1	G2	N					S <sup>c</sup>
Mumps, Röteln				G1	G2	N					
Varizellen				G1	G2	N					
Influenza											S (jährlich)
HPV <i>Humane Papillomaviren</i>											S <sup>e</sup>

- G** Grundimmunisierung (in bis zu vier Teilimpfungen G1 - G4)
- A** Auffrischimpfung
- S** Standardimpfung
- N** Nachholimpfung (Grundimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. Komplettierung einer unvollständigen Impfserie)
- a** Bei Anwendung eines monovalenten Impfstoffes kann diese Dosis entfallen
- b** Einmalige Impfung mit Polysaccharid-Impfstoff, Auffrischung nur für bestimmte Indikationen empfohlen
- c** Einmalige Impfung für alle nach 1970 geborenen Personen  $\geq 18$  Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder nur mit einer Impfung in der Kindheit, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff
- d** Td-Auffrischung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung
- e** Mädchen und junge Frauen

Nach: Impfkalendar der STIKO, Stand 30. Juli 2012, Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 [75]

Abbildung 5: Impfpfempfehlung nach STIKO Empfehlung

Generell gilt in der Bundesrepublik Deutschland keine Impfpflicht. Impfungen werden von den obersten Gesundheitsbehörden der Länder aufgrund der Empfehlungen der STIKO als „öffentlich empfohlen“ eingestuft, gemäß § 20 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) [76]. Das Paul Ehrlich Institut kontrolliert alle in Deutschland verfügbaren Impfstoffe. Seit 2001 müssen außerdem übermäßige Impfreaktionen gemeldet werden [77]. Impfkritische Einwände wurden in einer Übersichtsarbeit von 2008 als unbegründet dargestellt [78], sie werden aber immer wieder in der Laienpresse und im Internet hervorgehoben. So wird beispielsweise in einem Fallbericht von einem Jungen berichtet, welcher nach der Masern-Mumps-Röteln Impfung an einer Masern Einschlusskörperchen Enzephalitis erkrankt sei [79]. Ebenso zeigen Untersuchungen die neurologischen Nebenwirkungen von Impfungen auf oder demonstrieren eine steigende Mortalität nach Tetanus, Diphtherie, Pertussis Impfung in afrikanischen Gemeinden [80], [81] was zu Impfmüdigkeit und großer Verunsicherung beiträgt, obwohl diese Studien bis dato nicht unabhängig verifiziert werden konnten.

### **1.2.2 Impfungen bei Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)**

Impfungen bei Kindern mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gestalten sich aus vielen Gründen problematisch. Kinder mit JIA haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, im Vergleich zu Gesunden sogar ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für Infektionserkrankungen. Dies ist wahrscheinlich auf einen immunvermittelten Entzündungsprozess der Erkrankung zurückzuführen [82].

Des Weiteren haben die meisten, der in der Therapie der JIA eingesetzten Medikamente eine immunsuppressive Wirkung. Dies hat zusätzlichen Einfluss auf das Infektionsrisiko. Bei Kindern mit JIA war das Infektionsrisiko bei einer Therapie mit

Methotrexat oder TNF Inhibitoren nicht erhöht, jedoch die Einnahme von Kortikosteroiden erhöht das Infektionsrisiko [82].

Schon die Grundbedingungen der Erkrankung und deren Therapie stellen ein erhöhtes Risiko an Infektionen, sowohl impfpräventablen als auch nicht impfpräventablen Krankheiten, zu erkranken dar. Gerade deshalb sind Impfungen für Kinder mit JIA eine wichtige präventive Maßnahme [76]. Zum einen leiden sie selber unter einem erhöhten Infektionsrisiko, zum anderen leiden sie besonders unter den teilweise rückläufigen bzw. unvollständigen Impfquoten der sie umgebenden Bevölkerung.

Kontinuierliche Ausbrüche von impfpräventablen Erkrankungen wie Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b oder Masern in den USA sind ein Zeichen für inadäquate Impfquoten [83]. Auch die STIKO beobachtet „Handlungsbedarf bei der Verbesserung des Impfschutzes bei einzelnen Impfungen“ bei der Untersuchung der Impfquoten beim Schuleingang 2013 [84].

Da der Nutzen von Impfungen für die Gesellschaft gezeigt werden konnte [85], ergeben sich eine Reihe von Fragen, Unklarheiten und Vorbehalte im Umgang von Impfungen mit an JIA erkrankten Kindern. Zum Einen bezüglich der Sicherheit der Impfung zum Anderen auch zu deren Effektivität, speziell bei immunsuppressiver Therapie. All diese Faktoren führen zu inadäquaten Impfquoten bei Kindern mit JIA.

Untersuchungen haben gezeigt, dass nicht alle Kinder mit JIA vollständig geimpft wurden, Werte liegen zwischen 52 % und 68 % vollständig Geimpften, nach Alter schwankend [86]. Dies mag u.a. daran liegen, dass nicht einheitlich geklärt ist, inwiefern sie genauso geimpft werden können wie gesunde Kinder. Können Impfungen auch unter immunsuppressiver Therapie verabreicht werden? Sollte ein gewisser Abstand zum Therapie Beginn eingehalten werden? Inwieweit wirkt sich die Therapie auf den Impferfolg aus? Diese und noch weitere Fragen sind bezüglich der Impfeempfehlungen für an JIA erkrankten Kindern teilweise ungeklärt und führen zu Unsicherheit im Umgang mit diesem Thema, mutmaßlich zum Nachteil der jungen Patienten.



Bisher gibt es auch von der STIKO keine speziellen Empfehlungen im Umgang mit Impfungen von an Rheuma erkrankten Kindern. Es liegen lediglich Empfehlungen zum Umgang mit Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz vor; Impfungen unter Methotrexat, welches in der Therapie des kindlichen Rheumas häufig Anwendung findet [17], wurden nicht berücksichtigt [87].

Es bestehen weiterhin Bedenken, ob Impfungen in der Entstehung des kindlichen Rheumas ein auslösender Effekt zukommt. Es gibt isolierte Fallberichte, die diese Bedenken unterstützen [88][89][90]. Ebenso haben Infektionen auslösende Effekte auf Autoimmunerkrankungen [91]. Diese Vermutung wird durch Beobachtungsstudien scheinbar unterstützt [89][92]. Auch wurde ein Rezidiv nach Impfung bei einem Kind, was sich bis dahin in Remission befand, beobachtet [93]. Die genannten Fallbeispiele können eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen Impfungen und JIA jedoch nicht belegen und bleiben letztlich nur Einzelfallbetrachtungen. Impfkritiker argumentieren mit einer Überlastung des Immunsystems und Epidemien von Typ I Diabetes mellitus und Metabolischem Syndrom [94]. Nichtsdestotrotz widersprechen die bis dato verfügbaren kontrollierten Studien einem Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten der JIA und auch einer Zunahme von JIA assoziierten Schüben.

Im Gegenzug zu den Fallberichten, Impfungen seien an der Auslösung des kindlichen Rheumas beteiligt, liegen Untersuchungen vor, dass Schübe der Rheumaerkrankung durch impfpräventable Erkrankungen ausgelöst werden können [76]. Das Risiko für Arthritiden nach einer Rötelninfektion, also einer Autoimmunerkrankung nach einer Wildtypinfektion, ist deutlich höher als nach einer Impfung [88][95]. Von einigen Autoren wird sogar postuliert, dass „einige Impfungen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Autoimmunerkrankung verhindern oder modifizieren, als dass sie diese verursachen oder verschlimmern“ (Offit and Jew 2003) [76]. Weiter konnte gezeigt werden, dass von den Zusatzstoffen der Impfungen kein generelles Risiko besteht, bis auf die seltene Auslösung einer allergischen Reaktion auf Gelatine und Eiweißproteine [96].

Diese widersprüchlichen Aussagen und Beobachtungen zusammen mit den wenigen Empfehlungen machen das Impfen bei Kindern mit JIA nicht einfach.

Mittlerweile gibt es Untersuchungen zu Impfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Die Ergebnisse der Erwachsenen sind u.a. deswegen auch für die Impfungen bei Kindern mit JIA interessant, da die Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis (RA) derer der JIA ähnlich ist und auch die immunsuppressive Therapie mitunter dieselben Medikamente verwendet. Des Weiteren kommt es bei einigen Patienten zu einer Persistenz der JIA bis ins Erwachsenenalter [9], Impfungen bleiben also ein lebensbegleitendes Thema. Außerdem haben Erwachsene mit einer RA ebenfalls ein erhöhtes Infektionsrisiko, was zum einen von der Erkrankung oder auch von deren Therapie herrühren mag [97].

Eine Studie an Erwachsenen mit RA konnte keine Aktivierung der Grunderkrankung nach Influenza Impfung feststellen [98]. Weitere Studien an Erwachsenen mit Erkrankungen aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis (Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasis Arthritis) zur Sicherheit von Impfungen (Influenza, Pneumokokken) fanden heraus, dass bei allen Gruppen nach Impfung ein Antikörpertiter Anstieg zu verzeichnen war [99][100][101][102]. Dennoch wird empfohlen, die Pneumokokken Impfung vor dem Start einer Therapie mit TNF- $\alpha$  Blockern durchzuführen, da manche Patienten unter Therapie weniger gut auf die Impfung reagieren könnten [99]. Polysaccharidimpfstoffe und Basisimpfungen sollten auch vor dem Start von Rituximab Infusionen gegeben werden, um eine maximale Impfantwort zu erreichen. Dies wird aufgrund einer klinischen Studie empfohlen, in der die Tetanus Antikörperimpftiter zwar nicht vermindert waren, die nach der Pneumokokkenimpfung aber schon [103].

Eine weitere Untersuchung ergab, dass Patienten mit einer Methotrexat Therapie einen weniger hohen Antikörpertiter nach Pneumokokkenimpfung aufwiesen [101][102], wohingegen Patienten unter Etanercept kein erhöhtes Risiko für eine verminderte Impfantwort aufwiesen [102]. Nach der Influenza Impfung hingegen wurde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Methotrexat Therapie eine

bessere Impfantwort beobachtet als bei Patienten unter TNF- $\alpha$  Blocker Therapie; die Impfantworten waren allerdings alle ausreichend um eine Influenza Impfung zu rechtfertigen, unabhängig von der Art der Therapie [100]. Auch bei Patienten mit RA oder Spondylitis ankylosans konnte unter Infliximab Therapie ein protektive humorale Immunantwort nach Influenza Impfung festgestellt werden [104].

Auch die Impfung gegen Hepatitis B wurde für Patienten mit RA als sicher eingestuft und führte bei 68% der Patienten zu einer Antikörper Produktion. Weitere Studien, die u.a. die ausgebliebene Antikörperantwort erklären soll, werden empfohlen [105].

Da die Datenlage nicht ganz eindeutig ist, wird in einem Review Artikel empfohlen, dass der Impfstatus von Patienten mit RA schon beim initialen Patientenkontakt aufgearbeitet werden sollte [106][107]. Denn laut einer deutschen Single Center Studie besteht eine Diskrepanz zwischen dem Bewusstsein über Impfungen und dem eigentlichen Impfstatus von Patienten mit RA, unabhängig von der Therapiegruppe [108]. Wegen der Unterschiede in den Impftiterantworten und der Unsicherheit über den Erhalt protektiver Antikörperkonzentrationen sollten für RA Patienten routinemäßige Titerkontrollen und ggf. frühere Boosterimpfungspläne veranlasst werden [107].

Mittlerweile gibt es auch einige Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei Kindern mit JIA.

Auf die Influenzaimpfung reagierten immunsupprimierte JIA Patienten genauso, wie Gesunde [109][110]. Es wurden weder ernsthafte Nebenwirkungen noch ein Aufflackern der Grunderkrankung beobachtet, unabhängig von Alter und Therapie [109]. Auch in der Langzeitbeobachtung konnten keine Nebenwirkungen gefunden werden [111]. Der Titer war adäquat [110], weder Therapie Regime noch Alter führten zu einem signifikanten Unterschied der Titer [109].

Auf die Impfung gegen Hepatitis B zeigten Kinder mit JIA eine adäquate Antwort, die weder durch eine Methotrexat noch Prednisolon Therapie beeinträchtigt wurde, noch gab es Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder innerhalb der JIA Subgruppen.

Auch wurde kein Aufflammen oder Verschlechtern der JIA nach der Impfung beobachtet. Es zeigte sich jedoch, dass die Antikörpertiter signifikant niedriger waren als die der gesunden Kontrollpersonen. Eine genauere Erklärung dafür bleibt aus [112].

Die 7-valente Konjugat-Pneumokokkenimpfung (7-valent pneumococcal conjugate vaccine PCV7) wurde auch für JIA Patienten unter immunsuppressiver Therapie, inklusive TNF- $\alpha$  Blockern, als sicher eingestuft. Die teilweise niedrigeren Antworten innerhalb der Gruppe, die mit TNF- $\alpha$  Blockern therapiert wurden, würden sich sicher nach einer zweiten Dosis der Impfung, die für die Immunisierung notwendig sei, ändern [113].

Auch nach Meningokokkenimpfung mit dem Meningokokken Serogruppe C Impfstoff (Men C) konnte keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität oder eine Zunahme an Rezidiven beobachtet werden. JIA Patienten hatten adäquate Antikörpertiter, sogar unter immunsuppressiver Therapie. Es wird geschlussfolgert, dass Kinder mit JIA sicher und effektiv gegen Meningokokken geimpft werden können [114].

Auch zu den Lebendimpfstoffen liegen mittlerweile Studien vor. Studien zur Booster Impfung gegen Masern Mumps Röteln kamen zu dem Schluss, dass die Impfung keine Verschlechterung der Krankheit oder eine Erhöhung der Medikation nach sich zog [115][116]. S. Borte et al. [115] untersuchten neben den virusspezifischen IgG Antikörpern zusätzlich T-Zellen. Sie fanden heraus, dass weder eine niedrig dosierte Methotrexat noch eine Etanercept Therapie während der Impfung störend auf die virusspezifische T-Zell Generation einwirkte. Auch ein protektives Level an IgG Antikörpern wurde von keiner der Therapien negativ beeinflusst [115].

Mit Methotrexat therapierte, an JIA erkrankte, Kinder, die gegen Varizellen geimpft wurden, zeigten weder schwerwiegende Nebenwirkungen, noch wurde eine Verschlechterung des Rheumas beobachtet, noch wurde eine Veränderung der Medikamentendosierung notwendig [117]. Die Autoren halten eine Varizellenimpfung für Kinder mit JIA auch unter Methotrexattherapie für sicher, solange eine prospektive Überwachung von Nebenwirkungen durchgeführt werde [117].

Eine Arbeit von W. Mannharft-Laakmann [118] fasst zusammen, dass das Impfrisiko von JIA Patienten bei Totimpfstoffen, auch unter Immunsuppression, nicht gesteigert sei und ein sicherer Impfschutz auch unter Immunsuppression, ggf. nach Boosterimpfung zu erreichen sei. Das Impfrisiko bei Lebendimpfstoffen sei allerdings ohne Kenntnisse über die individuelle Immunfunktion nicht absehbar. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bisheriger Studien zu Impfrisiken von Lebendimpfstoffen seien randomisiert prospektive Impfstudien nötig. Bis dahin empfiehlt die Autorin eine Absprache der Impfindikationen zwischen Kinderärzten und Kinderrheumatologen [118].

Im Jahr 2011 gab die European League against Rheumatism (EULAR) Empfehlungen für Impfungen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen heraus. Als Grundlage dafür wurden über 200 Artikel überprüft und zusammengefasst [119]. Eine weitere Arbeit von 2014 fasst bisher vorhandene Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei rheumakranken Kindern zusammen und gibt Handlungsempfehlungen [120].

U.a. wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen [119][120]:

- Totimpfstoffe können an Kinder mit rheumatischen Erkrankungen verabreicht werden, auch unter Therapie mit Glukokortikoiden, DMARDs und/oder TNF- $\alpha$  Blockern
- Für Patienten unter Hochdosis Glukokortikoidtherapie ( $\geq 2$  mg/kg oder Gesamtdosis  $\geq 20$  mg/Tag für 2 Wochen oder mehr) oder Rituximab wird eine Bestimmung von Pathogen-spezifischen Antikörperkonzentrationen nach Impfungen empfohlen, für Patienten unter TNF- $\alpha$  Blockern kann eine Antikörperbestimmung zum Impfzeitpunkt überlegt werden
- Indizierte Pneumokokken oder Influenza Impfungen sollten, wenn möglich, vor der Rituximab Therapie gegeben werden
- Lebendimpfstoffe sollten Patienten unter Hochdosis Glukokortikoidtherapie, Hochdosis DMARD Therapie oder Biologika vorenthalten werden, dennoch

kann eine Impfung von Fall zu Fall überlegt werden, jeweils nach Risikoabwägung von Infektion versus hypothetischem Impfrisiko

- Nationale Impfleitlinien sollten eingehalten werden, außer die Patienten sind mit Hochdosis Glukokortikoiden, Hochdosis DMARDs oder Biologika therapiert
- Boosterimpfungen gegen VZV, MMR und Gelbfieber können bei Patienten unter Methotrexattherapie unter 15 mg/m<sup>2</sup>/pro Woche oder Niedrigdosis Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden
- Eine Infektions- bzw. Impfanamnese zu VZV sollte erhoben werden, v.a. bei Patienten unter hochdosierter immunsuppressiver Therapie oder Biologika. Sollte diese negativ sein, sollte eine VZV Impfung überlegt werden, idealerweise vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie
- Nationale Impfleitlinien sollten zu folgenden Impfungen eingehalten werden: Cholera, Diphtherie, *Haemophilus influenzae* b, Hepatitis A, Hepatitis B, Japanische Enzephalitis, FSME, Meningokokken, Pertussis, Pneumokokken, Poliomyelitis, Tollwut, Tetanus, Typhus
- Jährliche Influenza Impfung sollte in Betracht gezogen werden
- Wenn Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* b, Pneumokokken und Meningokokken in den nationalen Impfleitlinien nicht enthalten sind, dann werden sie für Patienten mit niedrigem Komplement Level oder funktioneller Asplenie empfohlen. Für Patienten unter immunsuppressiven Medikamenten oder Biologika können diese Impfungen vor Therapie in Betracht gezogen werden
- Das Einhalten nationaler Impfleitlinien wird auch für die Impfung gegen Humane Papilloma Viren empfohlen
- Es gibt keine Hinweise auf eine relevante Aktivierung der Grunderkrankung
- Auffrischungen von *Haemophilus influenzae* b und Hepatitis B Impfungen werden empfohlen

## 2 Fragestellung

Kinder mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) haben ein höheres Risiko für Infektionskrankheiten [82], was sowohl durch die Grunderkrankung als auch die immunsuppressive Therapie erklärt werden kann. JIA Patienten sind weniger häufig geimpft als Gesunde, was wohl auf eine allgemeine Verunsicherung in dieser Frage zurückzuführen ist [76].

Leider gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für Impfungen, weswegen das Durchführen von Impfungen in Deutschland sehr unterschiedlich gehandhabt wird [76].

In der Kerndokumentation 2003 wurden an 12 kinderrheumatologischen Einrichtungen bei 715 JIA Patienten die Immunisierungsraten erhoben. Hier zeigten sich erhebliche Impflücken bei den Patienten mit JIA [76].

Außerdem gibt es Studien, nach denen Kinder mit JIA schlechter auf Impfungen reagieren, weniger Impfschutz aufbauen als Gesunde [121].

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher:

1. Einen Überblick über die Immunisierungsraten der Kinder mit JIA zu geben, die sich in Behandlung in der Rheumasprechstunde der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg befinden bzw. befanden und
2. diese mit gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen bzw. mithilfe der Empfehlungen der STIKO zu beurteilen.
3. Die Immunogenität der durchgeführten Impfungen bei JIA Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen anhand von Impfantikörper-Konzentrationen zu beurteilen. Diese wurden beispielgebend für Tetanus, Diphtherie, Pertussis und FSME durchgeführt.
4. Einflussgrößen innerhalb der JIA Patienten zu beurteilen. Hierzu wurde das Alter bei Erstdiagnose, die Dauer der Erkrankung und der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme als Einflussgröße untersucht.
5. Abschließend wurde den Eltern der teilnehmenden Kinder ein Fragebogen mit allgemeinen Fragen zu Impfungen und deren Nebenwirkungen vorgelegt. Dieser

wurde entwickelt, um orientierende Aussagen zu Einschätzungen und Bewertungen zu Impfungen zu ermitteln.



## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Ethikkommission**

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg geprüft (Ethikvotum Nr. 243/11). Es bestanden weder rechtliche noch ethische Einwände gegen die Durchführung der Blutentnahme im Rahmen der Routinediagnostik, noch gegen das Sammeln der Impfdaten und der vorgelegten Informationsbögen an die Eltern. Die Untersuchung wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **3.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive kontrollierte Fall-Kontroll-Studie, bei der konsekutiv Patienten und Kontrollpersonen eingeschlossen wurden.

### **3.3 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten**

Vor der Erhebung aller Daten wurden Eltern und Patienten ausführlich über Nutzen, Risiken und Sinn der Studie aufgeklärt. Erst mit dem Einverständnis und der Unterschrift auf der Einverständniserklärung wurde mit dem Sammeln der Daten und Blutproben begonnen.

Das Erheben aller benötigten Fakten und Blutproben wurde von November 2010 bis August 2013 im Rahmen der Kinder- und Jugendrheumasprechstunde der Universitätskinderklinik und Poliklinik Würzburg durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die an einer rheumatischen Grunderkrankung litten und zwischen null und 18 Jahren waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen zusätzliche Erkrankungen bestanden.

### 3.3.1 Impfdaten und allgemeine Patientendaten

Zum einen wurden Impfdaten erhoben, entweder mithilfe einer Kopie des mitgebrachten Impfausweises oder einer von den Eltern ausgefüllten Tabelle. Diese bekamen sie entweder in der Sprechstunde ausgehändigt oder per Post zugesendet und schickten sie ausgefüllt in die Klinik zurück.

Außerdem wurden folgende Patientendaten aus der Krankenakte erhoben:

- Datum der Blutentnahme zur Bestimmung der Impfantikörper
- Datum der Erstdiagnose
- Klassifikation der Erkrankung
- Rheumafaktor, Antinukleäre Antikörper (ANA), HLA-B27
- Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme, sowie vorher soweit nachvollziehbar

Aus der Kopie des Impfausweises bzw. der von den Eltern ausgefüllten Kopie wurden Informationen über frühere Impfungen entnommen. Dokumentiert wurden Art und Anzahl der Impfungen, das Datum der letzten Grundimmunisierungsimpfung und das Datum der letzten Auffrischungsimpfung. Aus dem Datum der Blutentnahme und dem jeweiligen Datum zur letzten Grundimmunisierungsimpfung bzw. Auffrischungsimpfung ließ sich das Alter des Patienten zum Impfzeitpunkt berechnen sowie der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und dem Zeitpunkt der Blutentnahme.

Erhoben wurden Daten zu folgenden Impfungen: Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus Influenzae* Typ b (Hib), Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken, Masern, Mumps, Röteln, Varizella Zoster Virus, Humane Papillomaviren (HPV), Influenza.

Eine Grundimmunisierung wurde dann als vollständig erachtet, wenn sie gemäß den aktuellen Empfehlungen der STIKO durchgeführt wurde.

### **3.3.2 Blutprobe**

Nach ausführlicher Aufklärung und Unterschreiben der Einverständniserklärung wurde den Kindern im Rahmen der Routineblutuntersuchung ein zusätzliches Serumröhrchen entnommen.

Die Serumproben wurden im Labor der Arbeitsgruppe Prof. Prelog, Pädiatrische Rheumatologie und Spezielle Immunologie, Universitätskinderklinik und Poliklinik Würzburg, aufbereitet. Nach dem Zentrifugieren und Gewinnen des Serums wurden die Proben anonymisiert und mit einem Code versehen eingefroren. Zentrifugiert wurde mit der Rotixa/P Zentrifuge, 1500 rotations per minute, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland. Im weiteren Verlauf wurden sie zur Bestimmung der Impfantikörper auf die Impfungen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und FSME verwendet.

### **3.4 Kontrollpersonen**

Um eine Vergleichsgruppe für die an JIA erkrankten Kinder zu erhalten, wurden gesunde Kontrollpersonen zum Vergleich herangezogen.

Eltern, deren Kinder die Einschlusskriterien (null bis 18 Jahre, gesund) für die Kontrollgruppe erfüllten, wurden über Nutzen, Risiken und Sinn der Studie aufgeklärt. Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung begann das Sammeln von allgemeinen Daten und Blutproben.

Es wurden Kinder in die Studie aufgenommen, die weder eine Infektion, noch ein Malignom noch andere den Gesamtorganismus betreffende Erkrankungen mit Einfluss auf das Immunsystem aufzeigten, noch durften regelmäßig Medikamente eingenommen werden (Ausschlusskriterien).

Auch bei den Kontrollpersonen erfolgte die Blutentnahme im Rahmen einer Routineblutuntersuchung, es wurde ein zusätzliches Serumröhrchen entnommen. Außerdem wurden die Eltern gebeten, eine Impftabelle auszufüllen, um Informationen über die Anzahl und Daten der einzelnen Impfungen zu erhalten.

### 3.5 Titer Tests und Antikörper-Konzentration

Die Messung der Impfantikörper erfolgte durch Prof. Dr. Michael Kleines und sein Team an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen, Labordiagnostisches Zentrum, Abteilung Virologie/Serologie, akkreditiert nach ISO 15189.

#### 3.5.1 Tetanus

Zur Bestimmung der Tetanus Impfantikörper Konzentration wurde ein Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) durchgeführt. Der *VaccZyme™ Tetanus toxoid IgG* wurde für den quantitativen Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern im Serum gegen das Tetanustoxin verwendet [122]. Das Ergebnis des Tests wird in IU/mL angegeben. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse, Tabelle 5 zeigt die zugehörigen Auffrischungsempfehlungen [123].

Tabelle 4: Antikörper-Konzentration Tetanus

< 0,010 IU/mL	negativ
≥ 0,010 IU/mL	positiv
7,0 IU/mL	Obergrenze der Quantifizierung

Tabelle 5: Empfehlung für Auffrischungsimpfung Tetanus

0,0- 0,1 IU/mL	Auffrischungsimpfung sofort
> 0,1 - 0,5 IU/mL	Auffrischungsimpfung innerhalb 6 Monaten
> 0,5 - 1,1 IU/mL	Auffrischungsimpfung in ca. 2-5 Jahren
> 1,1 - 5,0 IU/ml	Auffrischungsimpfung in ca. 5-10 Jahren
> 5,0 IU/mL	Auffrischungsimpfung in ca. 10 Jahren

### 3.5.2 Diphtherie

Zur Bestimmung der Diphtherie Impfantikörper Konzentration wurde ein ELISA durchgeführt. Der *VaccZyme™ Diphtherietoxoid IgG* wurde für den quantitativen Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern gegen das Diphtherietoxin verwendet [122]. Das Ergebnis des Tests wird in IU/mL angegeben.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse, Tabelle 7 zeigt die zugehörigen Auffrischungsempfehlungen.

Tabelle 6: Antikörper-Konzentration Diphtherie

< 0,012 IU/mL	negativ
≥ 0,012 IU/mL	positiv
3,0 IU/mL	Obergrenze der Quantifizierung

Tabelle 7: Empfehlung für Auffrischungsimpfung Diphtherie

< 0,1 IU/mL	Impfschutz nicht ausreichend, Auffrischungsimpfung sofort
0,1 - 1,0 IU/mL	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung innerhalb 6 Monaten
> 1,0 IU/mL	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung in 5-10 Jahren

### 3.5.3 Pertussis

Zur Bestimmung der Pertussis Impfantikörper Konzentration wurde ebenfalls ein ELISA durchgeführt. Das Bordetella pertussis ELISA IgG/ IgA Testkit diente dem qualitativen und semiquantitativen Nachweis von IgG- und IgA-Antikörpern gegen das Pertussis Toxin und Filamentöses Hämagglutinin (FHA). Das FHA ist ein Adhärenzprotein, welches von Bordetella pertussis für die Anheftung an die Schleimhautzellen des Respirationstraktes, ein entscheidender Prozess in der Pathogenese des Keuchhustens, genutzt wird [124]. Der Test kommt von Sekisui Virotech GmbH aus Rüsselsheim, Deutschland. Für IgG liegt eine Sensitivität von >99,8 % bzw. eine Spezifität von 78,1 % und für IgA eine Sensitivität von 80,0 % bzw. eine Spezifität von 90,2 % vor [124].

Das Ergebnis des Tests wird in Viretech Einheiten (VE) angegeben. Es handelt sich dabei um willkürliche Einheiten. Es besteht keine Korrelation zwischen Antikörperkonzentrationen und Immunität. Tabelle 8 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse.

Tabelle 8: Antikörper-Konzentration Pertussis

$\geq 11,6$ VE	positiv
8,5 - 11,5 VE	grenzwertig
$\leq 8,4$ VE	negativ

### 3.5.4 FSME

Auch zur Bestimmung der Impfantikörper Konzentration für FSME wurde ein ELISA durchgeführt. Der Anti-FSME-Viren-ELISA „Vienna“ (IgG) wurde zur Überprüfung der virusspezifischen IgG im Serum als Immunantwort auf eine FSME Impfung verwendet [125]. Der Test kommt von Euroimmun aus Lübeck in Deutschland [125].

Das Ergebnis des Tests wird in VIEU/mL (Vienna International Units) angegeben. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Ergebnisse, Tabelle 10 zeigt die zugehörigen Auffrischungsempfehlungen.

Tabelle 9: Antikörper-Konzentration FSME

< 15 VIEU/mL	negativ
≥ 15 VIEU/mL	positiv
1000 VIEU/mL	Obergrenze der Quantifizierung

Tabelle 10: Empfehlung für Auffrischungsimpfung FSME

< 200 VIEU/mL	keine sichere Immunität, Auffrischungsimpfung sofort
200-500 VIEU/mL	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 1 Jahr
501 - 1000 VIEU/mL	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 2 Jahren
> 1000 VIEU/mL	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 3-5 Jahren

### **3.6 Fragebogen**

Alle Patienten sowie alle Kontrollpersonen bekamen einen Fragebogen zum Ausfüllen. Der Fragebogen ist nicht validiert, er wurde in Anlehnung an den Fragebogen von Martin Feuchtenberger et al. aus seiner Arbeit „Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study“ erstellt [108]. Diesen erhielten sie entweder direkt in der Klinik oder er wurde mit der Impftabelle nach Hause geschickt.

Insgesamt liegt von 93 Patienten und von 36 Kontrollpersonen bzw. jeweils den Eltern ein ausgefüllter Fragebogen vor, dieser befindet sich im Anhang der Arbeit.



### 3.7 Statistische Auswertung

Die Dokumentation der allgemeinen Patientendaten erfolgte mithilfe einer Microsoft Excel Version 2007 Datei. Auswertungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics 23 (Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika).

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten dargestellt. Der Häufigkeitsvergleich von dichotomen Variablen erfolgte mittels des Chi Quadrat Tests bzw. bei kleinen Fallzahlen (unter fünf) oder stark unterschiedlich großen Fallzahlen mittels Fisher's Exact Test. Stetige Variablen wurden mittels Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft. Da alle Variablen nicht normal verteilt waren, erfolgte der Vergleich dieser nicht-parametrischen Variablen mittels Mann-Whitney U Test. Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung wurde eine Korrektur auf Fehler durch multiples Testen durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Fallzahlen**

#### **4.1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten**

Die Daten zu den Impfungen und zu den Impfantikörpern wurden von 126 JIA Patienten erhoben. Von diesen 126 Patienten lag bei 81 (64,3%) Patienten die Kopie eines Impfausweises vor. Patienten, von denen keine Kopie des Impfausweises vorlag, bekamen eine Tabelle zugeschickt, in der alle Impfungen aufgelistet waren und wurden gebeten, die Daten ihrer Impfungen zu übertragen und diese Impftabelle an die Klinik zurückzuschicken. Von weiteren 12 (9,5%) Patienten lag die von den Eltern ausgefüllte Impftabelle vor. Insgesamt lagen somit von 93 Patienten (73,8%) Daten zu den stattgefundenen Impfungen vor.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden alle 126 Patienten berücksichtigt. Alle Rechnungen und Auswertungen, für die Impfdaten notwendig waren, wurden mit 93 Patienten bzw. der jeweiligen Anzahl an Patienten mit vorhandenen Impfdaten berechnet. Die Impfantikörper wurden aus technischen Gründen nicht bei allen Patienten bestimmt, sondern entsprechend einer Zufallsauswahl (Würfelprinzip) getroffen.

#### **4.1.2 Kontrollkollektiv**

Von 103 Kontrollpersonen wurden Daten erhoben, von 102 wurden Impfantikörper gemessen. Aufgrund einer geringen Rücksendequote waren lediglich von 33 (32,0%) Kontrollpersonen Impfdaten in Form von ausgefüllten Impftabellen vorhanden. Die zurückgesendeten Impftabellen waren teilweise nicht vollständig ausgefüllt. Daraus ergab sich, dass nicht von allen Kontrollpersonen, von denen eine Impftabelle vorlag, auch zu allen in dieser Arbeit betrachteten Impfungen Daten vorlagen.

Tabelle 11 gibt einen Überblick, von wie vielen Personen aus der Gruppe der JIA Patienten und den Kontrollpersonen Impfantikörper-Konzentrationen gemessen wurden und von wie vielen Personen Impfdaten vorlagen. Impfdaten meint im Folgenden immer, wann und wie oft die Personen die jeweiligen Impfungen erhalten haben und dokumentiert wurden.

Tabelle 11: Anzahl der durchgeführten Bestimmungen der Impfantikörper-Konzentrationen und vorhandene Impfdaten von JIA Patienten und Kontrollpersonen

	JIA Patienten		Kontrollpersonen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Impfantikörper-Konzentrationen	126	100%	102	100%
Impfdaten	93	73,81%	33	32,35%

## 4.2 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patientenkollektiv

Von den insgesamt 126 JIA Patienten waren 87 (69%) Mädchen und 39 (31%) Jungen.

Die Subgruppen nach der ILAR Klassifikation der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) verteilten sich wie in Tabelle 12 und 13 dargestellt. Die Gesamtzahlen in der Tabelle entsprechen nicht der Gesamtzahl an Patienten, die in unsere Studie involviert waren. Dies ergibt sich, da nicht bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung alle Merkmale der JIA Klassifizierung in der unten aufgeführten Tabelle erfüllt waren.

Tabelle 12: JIA Subgruppenverteilung nach der ILAR Klassifikation der JIA Patienten und nach Geschlecht [2]

JIA Subgruppe	absolute Zahl	relative Häufigkeit in %	Mädchen	Mädchen innerhalb der Subgruppe in %
Oligoarthritis	50	43,9	39	78,0
Polyarthritis	18	15,8	15	83,3
davon Rheumafaktor negativ	18	15,8	15	83,3
davon Rheumafaktor positiv	0	0	0	0
Enthesitis assoziierte Arthritis	10	8,8	4	40
Psoriasis Arthritis	11	9,6	8	72,7
systemische Arthritis	11	9,6	6	54,6
Nicht klassifizierbare Arthritis	14	12,3	8	57,1
Gesamt	114	100	80	

Tabelle 13: JIA Subgruppenverteilung nach ILAR Klassifikation und nach ANA Nachweis und HLA-B27 Nachweis

JIA Subgruppe	Nachweis ANA	ANA innerhalb der Subgruppe in %	HLA-B27 positiv	HLA-B27 in Subgruppe positiv in %
Oligoarthritis	34	68,0	3	6
Polyarthritis	10	55,6	0	0
davon Rheumafaktor negativ	10	55,6	0	0
davon Rheumafaktor positiv	0	0	0	0
Enthesitis assoziierte Arthritis	5	50	5	50,0
Psoriasis Arthritis	9	81,8	1	9,1
systemische Arthritis	1	9,1	0	0
andere Arthritis	11	78,6	2	14,3
Gesamt	70		11	

Tabelle 14 gibt einen Überblick über alle deskriptiven Daten der JIA Patienten bezüglich Alter, Krankheitsaktivität und Krankheitsdauer und einen Vergleich zu den Kontrollpersonen bezüglich Alter. Das Alter der JIA Patienten und der Kontrollpersonen war unterschiedlich. Bei 33 Kontrollpersonen fehlten Angaben bezüglich des Alters. Daher wurde anhand eines gemittelten Datums innerhalb des Erhebungszeitraums deren fehlendes Alter berechnet.

Der größte Teil der JIA Patienten zeigte eine Remission mit weitergeführter Medikation (remission on med) bzw. eine Restaktivität der Arthritis. 19,2% der JIA Patienten zeigten eine aktive Arthritis, nur wenige (11,7%) waren in Remission ohne weitere Medikation (remission off med).

Tabelle 14: Vergleich deskriptive Daten JIA Patienten und Kontrollpersonen

	JIA Patienten							p-Wert (Vergleich Patienten mit Kontrollpersonen)
	Anzahl	Prozent (an Gesamtzahl der Patienten)	Prozent (bezogen auf Patienten mit Angaben)	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Minimum-Maximum	
Anzahl	126	-	-	-	-	-	-	-
weiblich	87	69%	-	-	-	-	-	<0,001
Alter (in Jahren)	125	99,21%	-	12,80	13,73	4,39	2,19-20,65	0,00
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	94	-	-	7,20	6,09	4,84	0,59-17,08	-
Krankheitsdauer (in Jahren)	94	-	-	5,90	4,65	4,62	0-15,88	-
Remission off med	14	11,10%	11,70%	-	-	-	-	-
Remission on med	42	33,30%	35,00%	-	-	-	-	-
Restaktivität	39	31,00%	32,50%	-	-	-	-	-
Aktive Arthritis	23	18,30%	19,20%	-	-	-	-	-
akuter Schub der JIA	2	1,60%	1,70%	-	-	-	-	-

	Kontrollpersonen						
	Anzahl	Prozent (an Gesamtzahl der Kontrollpersonen)	Prozent (bezogen auf Kontrollpersonen mit Angaben)	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Minimum-Maximum
Anzahl	103	-	-	-	-	-	-
weiblich	44	42,72%	-	-	-	-	-
Alter (in Jahren)	101	98,06%	-	10,10	9,43	4,68	1,58-21,72

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme nahmen 15,9% der Patienten keine Medikamente, von 5,6% war es nicht bekannt. 32,5% nahmen NSAIDs ein, 14,3% DMARDs, 15,9% eine Kombinationstherapie aus NSAIDs und DMARDs. Die verbliebenen Patienten bekamen unterschiedliche Kombinationstherapien oder eine Monotherapie mit Biologika (1,6%) oder eine Monotherapie mit systemischen Glukokortikoiden (0,75%).

Tabelle 15 stellt die genaue Verteilung der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Blutentnahme dar.

Tabelle 15: Medikamente zum Zeitpunkt der Blutentnahme der JIA Patienten

Medikamente und Kombinationen	JIA		
	Anzahl	Prozent (an Gesamtzahl Patienten)	Prozent (nur Patienten mit Angaben, n=119)
Keine Medikamente	20	15,9	16,8
NSAIDs	41	32,5	34,5
DMARDs	18	14,3	15,2
Biologika	2	1,6	1,7
Glukokortikoide	1	0,75	0,8
NSAIDs+Glukokortikoide	2	1,6	1,7
NSAIDs+DMARDs	20	15,9	16,8
NSAIDs+DMARDs+Glukokortikoide	7	5,6	5,9
DMARDs+Biologika	2	1,6	1,7
NSAIDs+Biologika+Glukokortikoide	1	0,75	0,8
NSAIDs+DMARDs+Biologika	3	2,4	2,5
DMARDs+Glukokortikoide	1	0,75	0,8
NSAIDs+DMARDs+Biologika+Glukokortikoide	1	0,75	0,8
fehlende Angaben	7	5,6	
Gesamt	126	100	100

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Medikamente. Aufgrund der Kombinationstherapien ergaben sich mehr als 100%. Der größte Anteil der Patienten erhielt Methotrexat (MTX), die weiteren Anteile Ibuprofen oder Naproxen. Neun Patienten erhielten Biologika.

Tabelle 16: Übersicht eingenommener Medikamente der JIA Patienten

Medikamente	JIA		
	Anzahl	Prozent (an Gesamtzahl Patienten)	Prozent (nur Patienten mit Angaben)
Ibuprofen	37	29,4	31,09
Naproxen	38	30,2	31,9
MTX	48	38,1	40,3
Azathioprin	1	0,8	0,8
Cyclosporin	1	0,8	0,8
Sulfasalazin	8	6,3	6,7
Etanercept	5	4,0	4,2
Adalimumab	2	1,6	1,7
Tocilizumab	2	1,6	1,7
Glukokortikoide	14	11,1	11,8
Patienten mit Angaben	119		

Die einzelnen Substanzen wurden in den Standarddosierungen verabreicht.

Ibuprofen 30-40 mg/kg Körpergewicht (KG) in mindestens 4 Dosen/Tag [9].

Naproxen 10-20 mg/kg KG in 2 Dosen/Tag [9].

Sulfasalazin Start mit 20 mg/kg KG [9].

MTX 10-15 mg/m<sup>2</sup>Körperoberfläche (KOF)/Woche [9].

Azathioprin 1-3 mg/kg KG/Tag [39].

Cyclosporin 3-5 mg/kg/Tag p.o. in zwei getrennten Dosen [41].



Etanercept 0,4 mg/kg KG (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich im Abstand von 3-4 Tagen oder 0,8 mg/kg KG wöchentlich (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) [53].

Adalimumab für 2-12 jährige Patienten 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (für Patienten von 2 bis <4 Jahren maximale Einzeldosis von 20 mg, für Patienten von 4 bis 12 Jahren maximale Einzeldosis von 40 mg) jede zweite Woche subkutan, ab 13 Jahren 40 mg jede zweite Woche unabhängig von der KOF [57].

Tocilizumab Patienten mit weniger als 30 kg KG 12 mg/kg einmal alle zwei Wochen, Patienten im Alter von 2 Jahren und älter und einem Mindestgewicht von 30 kg bekommen 8 mg/kg einmal alle zwei Wochen [63].

Die Dosierung der systemischen Glukokortikoide beträgt <0,5 mg/kg KG/Tag.

### **4.3 Vergleich der Grundimmunisierungsraten und der Anzahl der Impfungen von Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Patienten und Kontrollpersonen**

Für einen ersten Überblick wurden die Grundimmunisierungsraten der einzelnen Impfungen in beiden Gruppen untersucht. Für eine vollständige Grundimmunisierung wurden die Impfempfehlungen der STIKO [75] zugrunde gelegt.

Für Tetanus, Diphtherie und Pertussis wurden 4 Impfungen für eine vollständige Immunisierung vorausgesetzt. Bei Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae b*, Hepatitis B und Pneumokokken waren 3 Impfungen für eine Grundimmunisierung notwendig. Die Masern Mumps Röteln und Varizellen Immunisierung galt nach zwei Impfungen als vollständig. Die Meningokokken C Grundimmunisierung galt bereits mit einer Impfung als vollständig. Die Anzahl der notwendigen Impfungen für eine komplette Immunisierung gegen Humane Papillomaviren richtete sich nach dem Impfstoff und dem Alter der Patienten, 2 bzw. 3 Impfungen waren notwendig [122][123].

Die Impfungen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae b* und Hepatitis B werden heute in einem 6-fach Kombinationsimpfstoff verabreicht. Trotzdem sind die Zahlen, wie viele Patienten vollständig grundimmunisiert wurden und wie viele Impfungen zu den einzelnen Erkrankungen verabreicht wurden nicht einheitlich. Dies ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass von einigen Patienten nur ausgefüllte Impftabellen (Fehlerquelle beim Ausfüllen durch die Eltern) vorlagen und nicht die Kopie des Impfausweises. Zum Anderen wurden die einzelnen Komponenten aus dem 6-fach Impfstoff unterschiedlich aufgefrischt, was ein weiterer Grund für die Diskrepanz der Zahlen der erhaltenen Impfungen sein könnte.

### 4.3.1 Tetanus

#### Grundimmunisierung

Von 37 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 89 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Tetanus war bei 84 Patienten (94,4%) vollständig, bei 5 Patienten (5,6%) unvollständig.

Von 67 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Tetanus war bei 34 Kontrollpersonen (94,4%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,8%) unvollständig und bei einer Kontrollperson (2,8%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Grundimmunisierung von JIA Patienten und Kontrollpersonen war bezüglich der Tetanusimpfung vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,416$ ) (Abbildung 6).

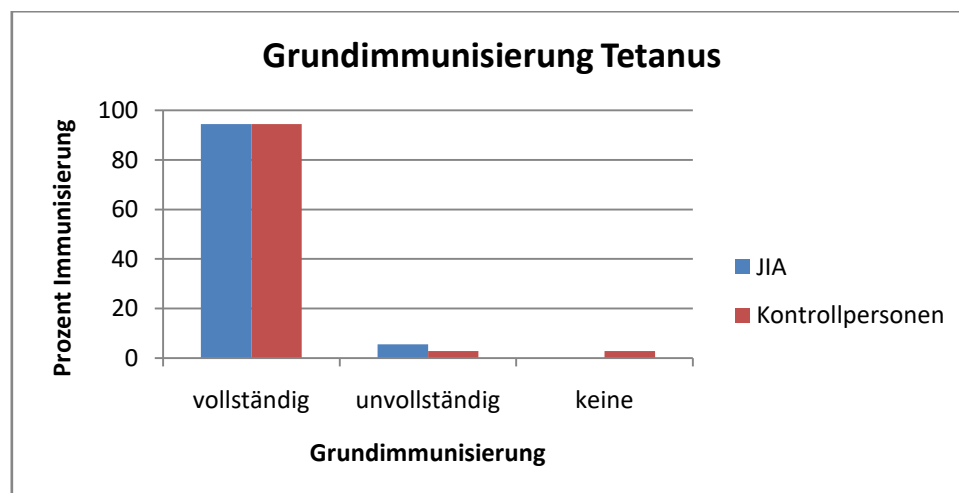


Abbildung 6: Grundimmunisierung Tetanus

## Anzahl der Impfungen

Am häufigsten waren 4 (JIA 27,0%, Kontrollpersonen 27,8%), 5 (JIA 42,7%, Kontrollpersonen 44,4%) und 6 (JIA 24,7%, Kontrollpersonen 19,4%) Tetanus-Impfungen durchgeführt worden, bei JIA Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar häufig und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,514$ ) (Abbildung 7).

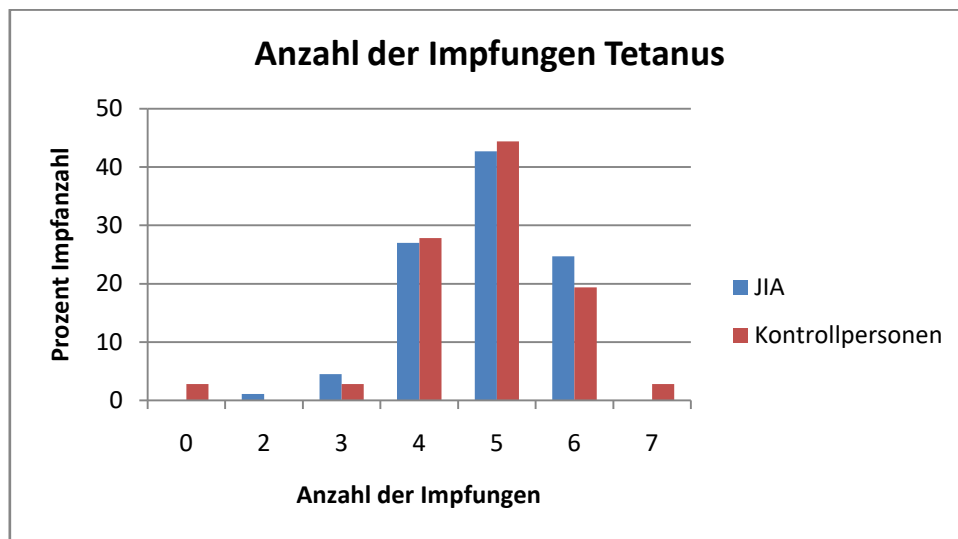


Abbildung 7: Anzahl der Impfungen Tetanus

### 4.3.2 Diphtherie

#### Grundimmunisierung

Von 37 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 89 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Diphtherie war bei 84 Patienten (94,4%) vollständig, bei 5 Patienten (5,6%) unvollständig.

Von 67 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Diphtherie war bei 33 Kontrollpersonen (91,7%) vollständig, bei zwei Kontrollpersonen (5,6%) unvollständig und bei einer Kontrollperson (2,8%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Grundimmunisierung gegen Diphtherie von JIA Patienten und Kontrollpersonen war bei der Diphtherieimpfung vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,425$ ) (Abbildung 8).

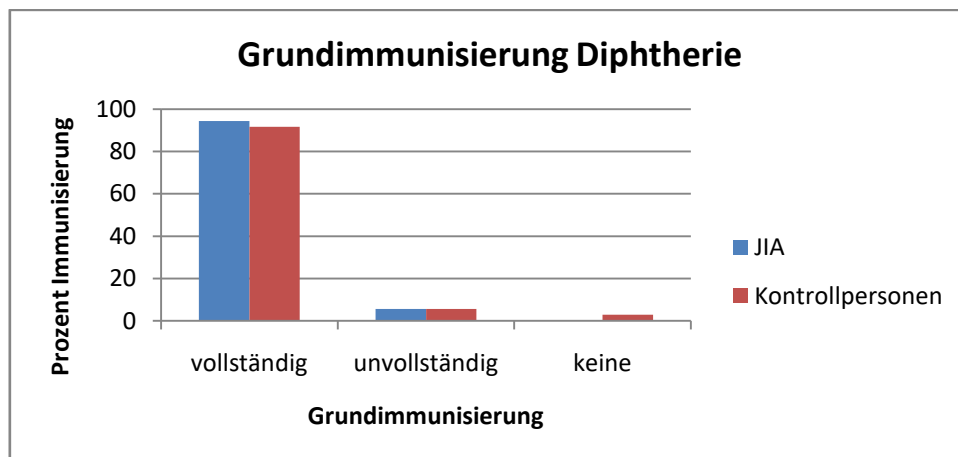


Abbildung 8: Grundimmunisierung Diphtherie

## Anzahl der Impfungen

Am häufigsten waren 4 (JIA 28,1%, Kontrollpersonen 25,0%), 5 (JIA 41,6%, Kontrollpersonen 44,4%) und 6 (JIA 24,7%, Kontrollpersonen 19,4%) Diphtherie-Impfungen durchgeführt worden, bei JIA Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar häufig und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,499$ ) (Abbildung 9).

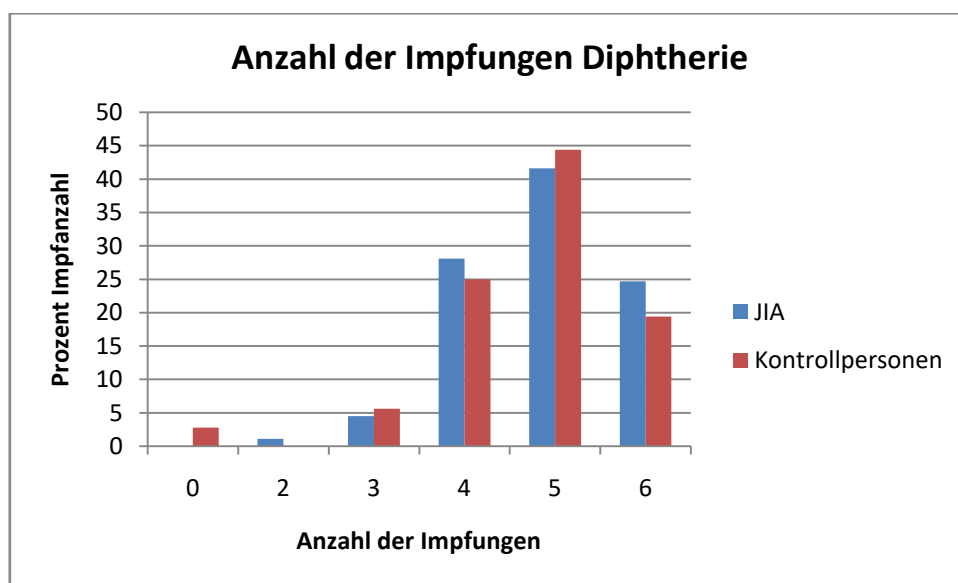


Abbildung 9: Anzahl der Impfungen Diphtherie

### 4.3.3 Pertussis

#### Grundimmunisierung

Von 38 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 88 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Pertussis war bei 79 Patienten (89,8%) vollständig, bei 8 Patienten (9,1%) unvollständig, bei einem Patienten (1,1%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 67 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Pertussis war bei 34 Kontrollpersonen (94,4%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,8%) unvollständig und bei einer Kontrollperson (2,8%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Grundimmunisierung von JIA Patienten und Kontrollpersonen war bei der Pertussis-Impfung vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,328$ ) (Abbildung 10).

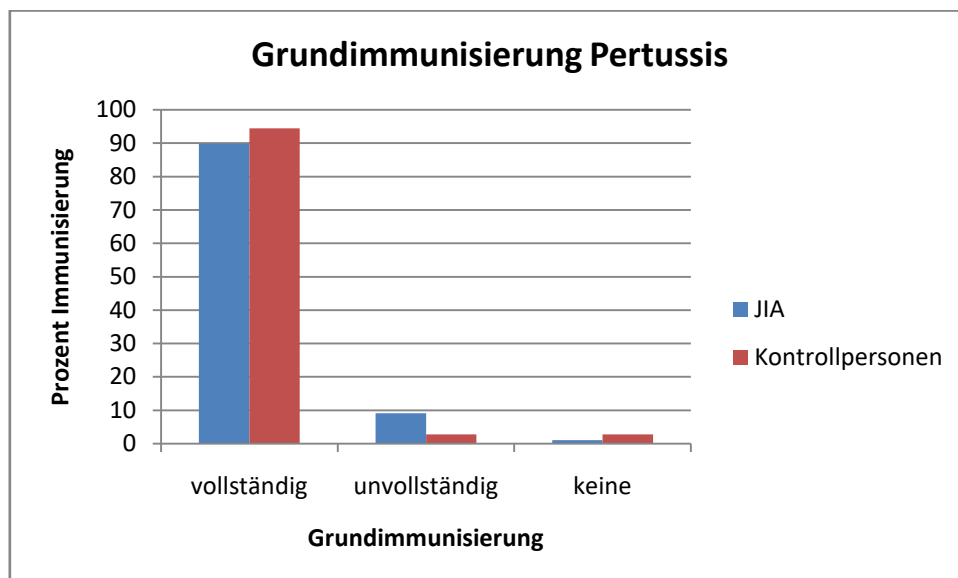


Abbildung 10: Grundimmunisierung Pertussis

## Anzahl der Impfungen

Am häufigsten waren 4 (JIA 44,3%, Kontrollpersonen 27,8%) und 5 (JIA 42,0%, Kontrollpersonen 58,3%) Pertussis-Impfungen durchgeführt worden, bei JIA Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar häufig und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,181$ ) (Abbildung 11).

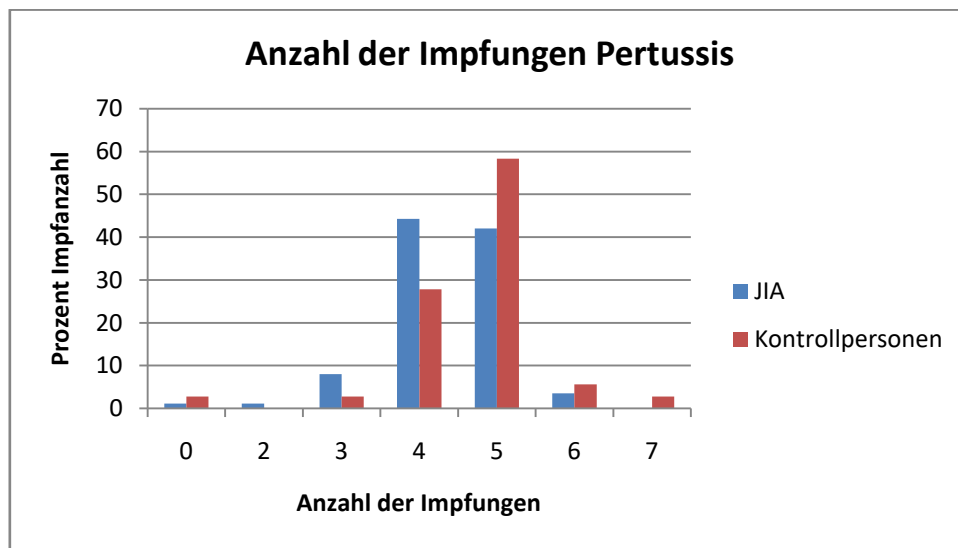


Abbildung 11: Anzahl der Impfungen Pertussis



#### 4.3.4 Poliomyelitis

##### Grundimmunisierung

Von 37 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 89 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Poliomyelitis war bei 87 Patienten (97,8%) vollständig, bei 2 Patienten (2,2%) unvollständig.

Von 67 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Poliomyelitis war bei 34 Kontrollpersonen (94,4%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,8%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei einer Kontrollperson (2,8%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Grundimmunisierung von JIA Patienten und Kontrollpersonen war bei der Poliomyelitis-Impfung vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,432$ ) (Abbildung 12).

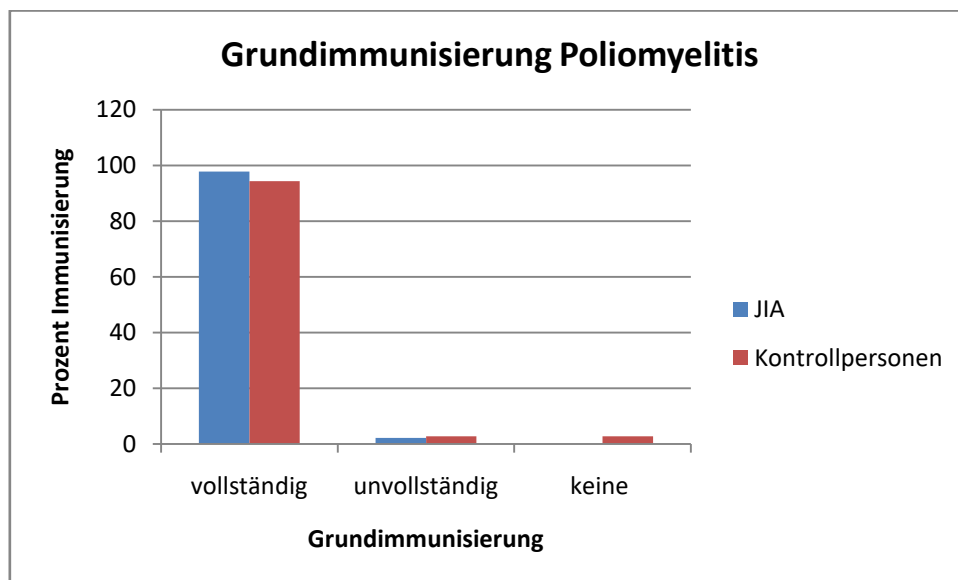


Abbildung 12: Grundimmunisierung Poliomyelitis

## Anzahl der Impfungen

JIA Patienten (60,7%) erhielten häufiger 4 Impfungen gegen Poliomyelitis als Kontrollpersonen (52,8%) ( $p=0,059$ ) (Abbildung 13).

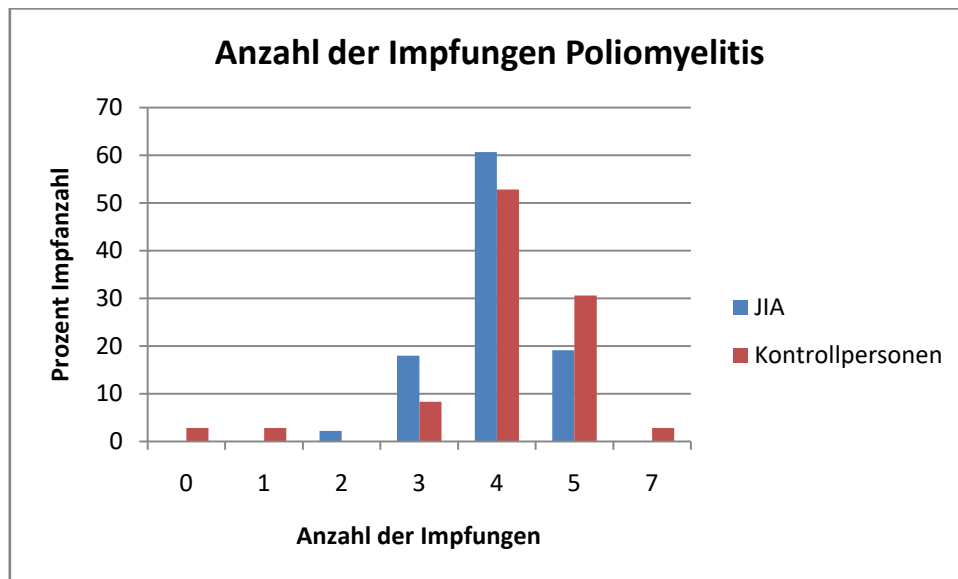


Abbildung 13: Anzahl der Impfungen Poliomyelitis

#### 4.3.5 *Haemophilus influenzae b*

##### Grundimmunisierung

Von 37 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 89 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für *Haemophilus influenzae b* war bei 84 Patienten (94,4%) vollständig, bei 2 Patienten (2,2%) unvollständig, bei 3 Patienten (3,4%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 68 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für *Haemophilus influenzae b* war bei 34 Kontrollpersonen (97,1%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,9%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Grundimmunisierung von JIA Patienten und Kontrollpersonen war bei der *Haemophilus influenzae b* Impfung vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,999$ ) (Abbildung 14).

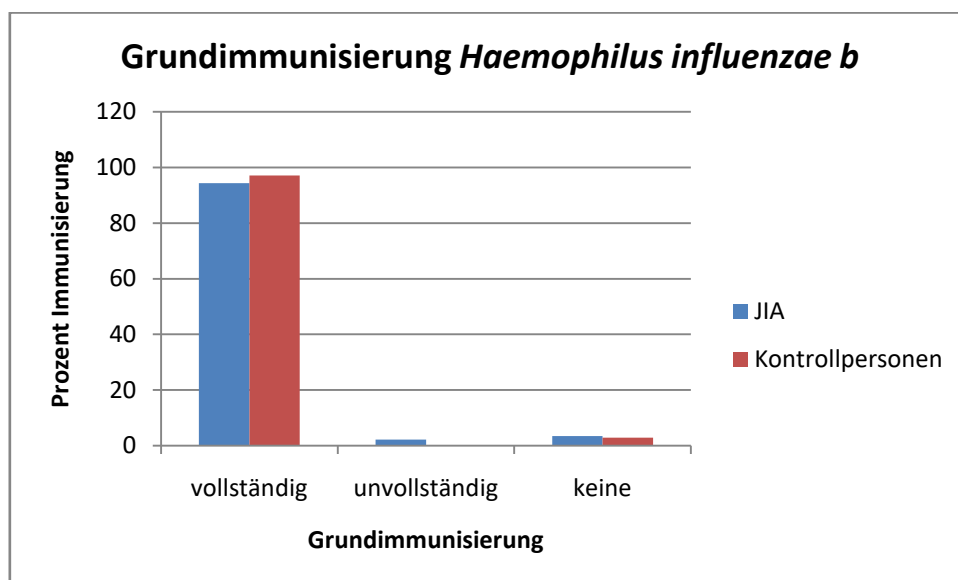


Abbildung 14: Grundimmunisierung *Haemophilus influenzae b*

## Anzahl der Impfungen

Die Kontrollpersonen erhielten mehr Impfungen als die JIA Patienten ( $p=0,004$ ) (Abbildung 15).

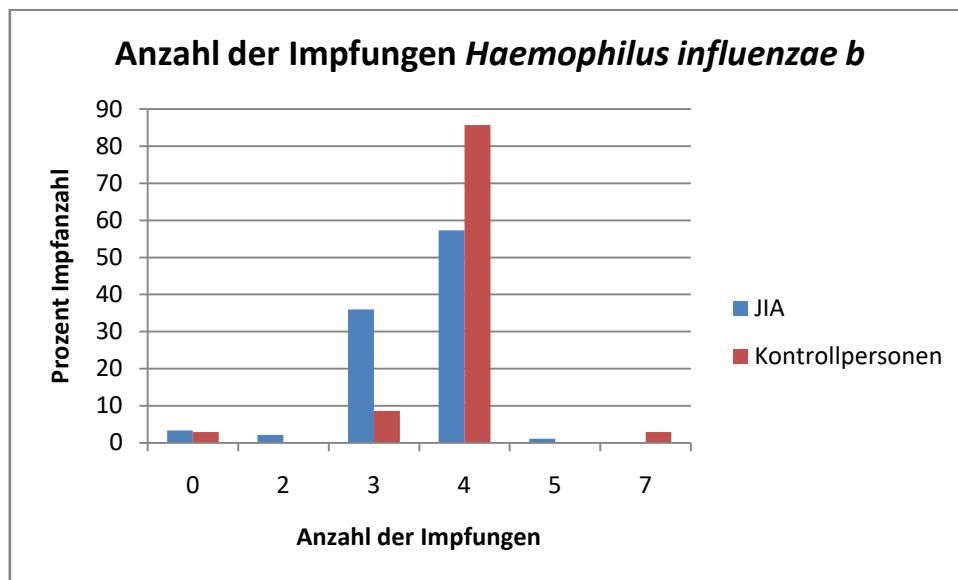


Abbildung 15: Anzahl der Impfungen *Haemophilus influenzae b*

### 4.3.6 Hepatitis B

#### Grundimmunisierung

Von 36 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 90 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Hepatitis B war bei 86 Patienten (95,6%) vollständig, bei 4 Patienten (4,4%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 64 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Hepatitis B war bei 38 Kontrollpersonen (97,4%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,6%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Die Häufigkeit der Grundimmunisierung gegen Hepatitis B von JIA Patienten und Kontrollpersonen war vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,999$ ) (Abbildung 16).

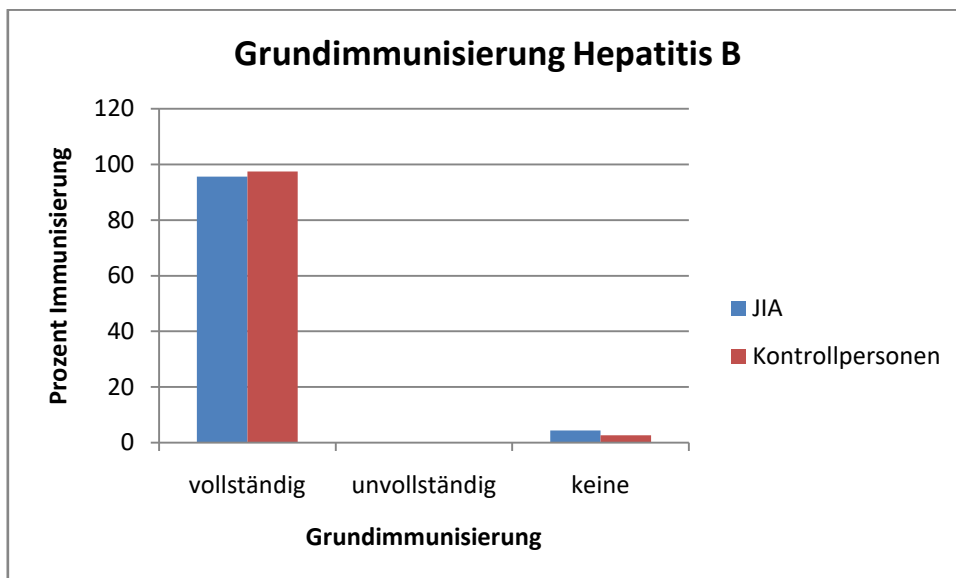


Abbildung 16: Grundimmunisierung Hepatitis B

## Anzahl der Impfungen

Die JIA Patienten erhielten am häufigsten 3 Impfungen (61,1%). Die Kontrollpersonen erhielten am häufigsten 4 Impfungen (71,8%). Die Kontrollpersonen erhielten signifikant mehr Impfungen als die JIA Patienten ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 17).

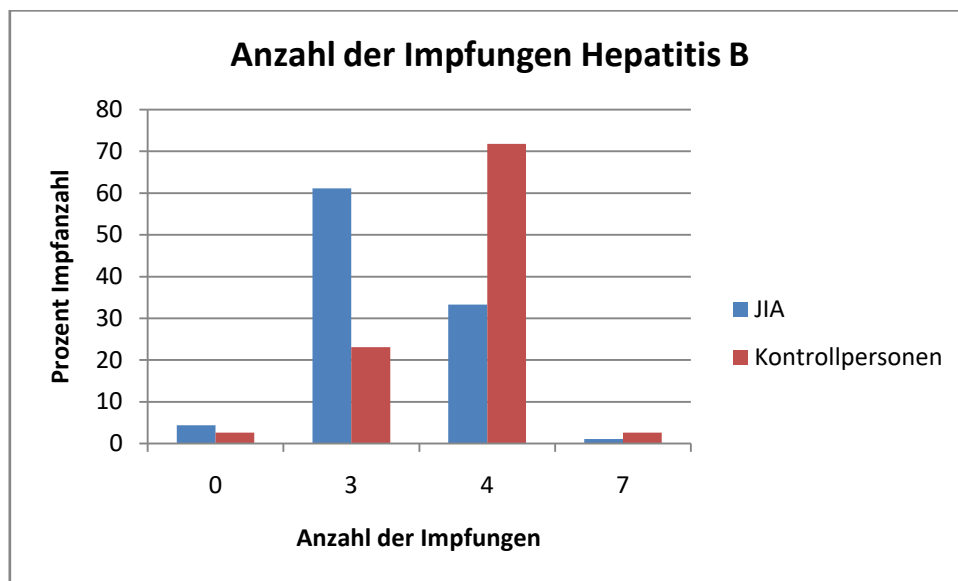


Abbildung 17: Anzahl der Impfungen Hepatitis B

#### 4.3.7 FSME

##### Grundimmunisierung

Von 36 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 90 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für FSME war bei 49 Patienten (54,4%) vollständig, bei 8 Patienten (6,3%) unvollständig, bei 33 Patienten (26,2%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 76 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für FSME war bei 26 Kontrollpersonen (96,3%) vollständig, bei einer Kontrollperson (3,7%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Insgesamt waren signifikant mehr Kontrollpersonen vollständig immunisiert (96,3%) als JIA Patienten (54,4%) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 18).

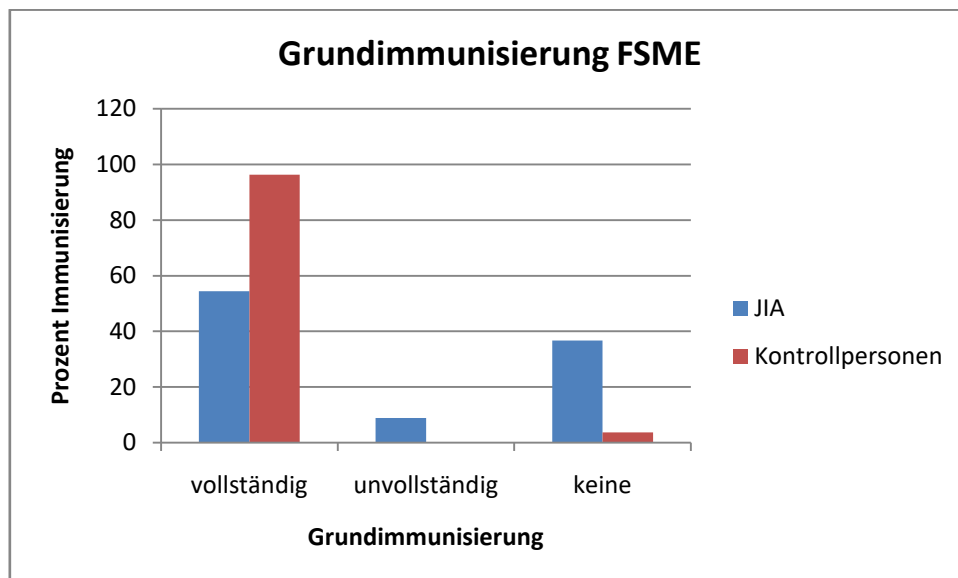


Abbildung 18: Grundimmunisierung FSME

## Anzahl der Impfungen

Kontrollpersonen erhielten mehr Impfungen als JIA Patienten. 67,7% der JIA Patienten hatten eine FSME-Grundimmunisierung und eine FSME-Booster-Impfung erhalten, während nur 32,4% der Kontrollpersonen insgesamt vier FSME-Immunisterungen erhalten hatten. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der durchgeführten Impfungen ( $p=0,002$ ) (Abbildung 19).

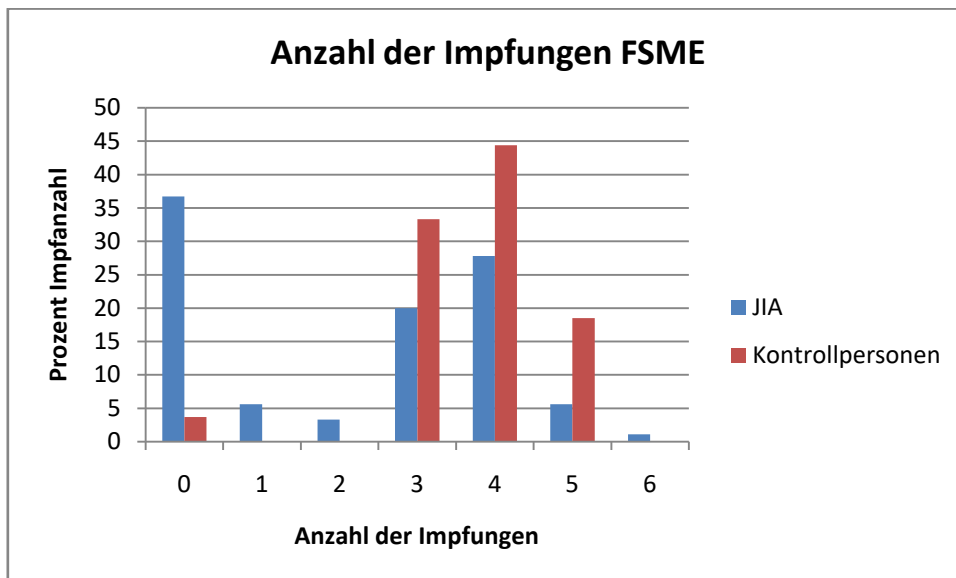


Abbildung 19: Anzahl der Impfungen FSME



#### **4.3.8 Pneumokokken**

##### **Grundimmunisierung**

Von 40 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 86 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Pneumokokken war bei 11 Patienten (12,8%) vollständig, bei einem Patienten (1,2%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei 74 Patienten (86,0%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 86 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Pneumokokken war bei 11 Kontrollpersonen (64,7%) vollständig, bei 5 Kontrollpersonen (29,4%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei einer Kontrollperson (5,9%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Eine vollständige Immunisierung war gleich häufig bei JIA Patienten und Kontrollpersonen, keine Immunisierung war bei den JIA Patienten häufiger als bei den Kontrollpersonen ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 20).

Nach Pneumokokken-Impfstoff (Konjugat-Impfstoff Prevenar (Pfizer Limited), Prevenar13 (Pfizer Limited), Synflorix (GlaxoSmithKline Biologics S.A.) bzw. Polysaccharid-Impfstoff Pneumovax 23 (mehrere Zulassungsinhaber)) wurde hierbei nicht unterschieden. Als Grundimmunisierung gegen Pneumokokken wurden 3 Impfungen definiert.

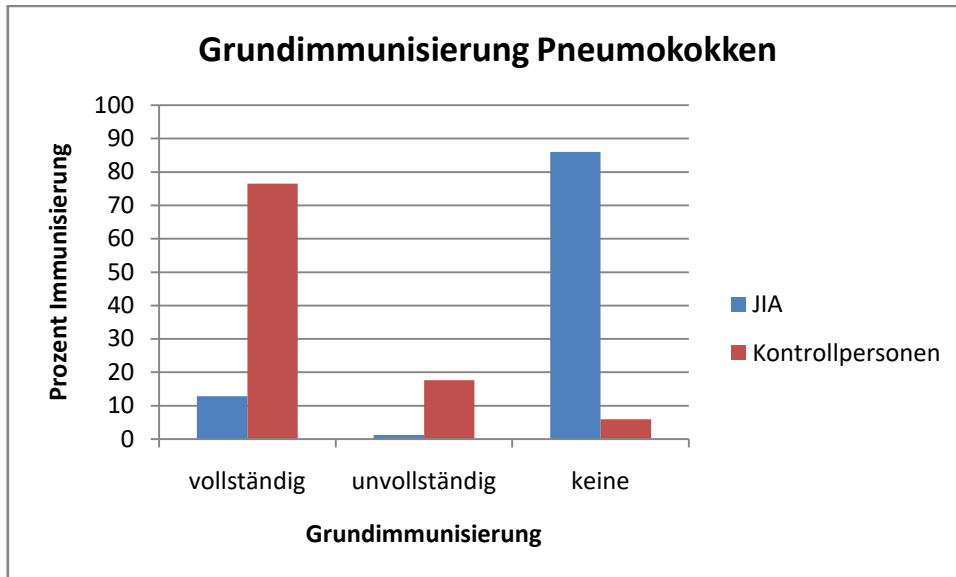


Abbildung 20: Grundimmunisierung Pneumokokken

## Anzahl der Impfungen

Innerhalb der JIA Patienten waren keine durchgeführten Pneumokokken-Impfungen am häufigsten (86,0%), innerhalb der Kontrollpersonen waren 4 Impfungen am häufigsten (64,7%) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 21).

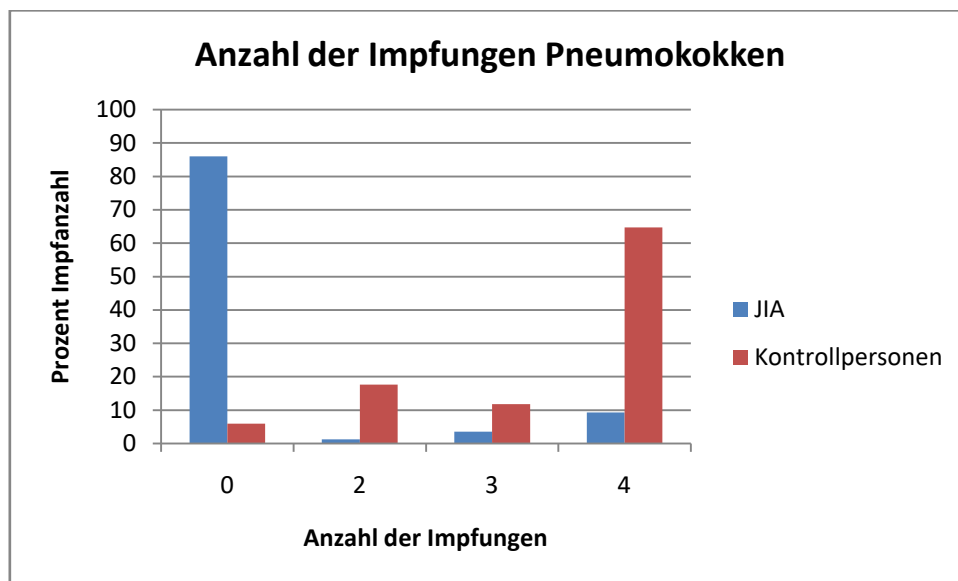


Abbildung 21: Anzahl der Impfungen Pneumokokken

### 4.3.9 Masern Mumps Röteln

#### Grundimmunisierung

Von 34 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 92 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Masern Mumps Röteln (MMR) war bei 77 Patienten (83,7%) vollständig, bei 11 Patienten (12,0%) war die Grundimmunisierung unvollständig (nur eine Impfung), bei 4 Patienten (4,3%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 62 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für MMR war bei 40 Kontrollpersonen (97,6%) vollständig, bei einer Kontrollperson (2,4%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

JIA Patienten hatten weniger häufig (83,7%) eine vollständige Immunisierung als die Kontrollpersonen (97,6%) ( $p = 0,028$ ) (Abbildung 22).

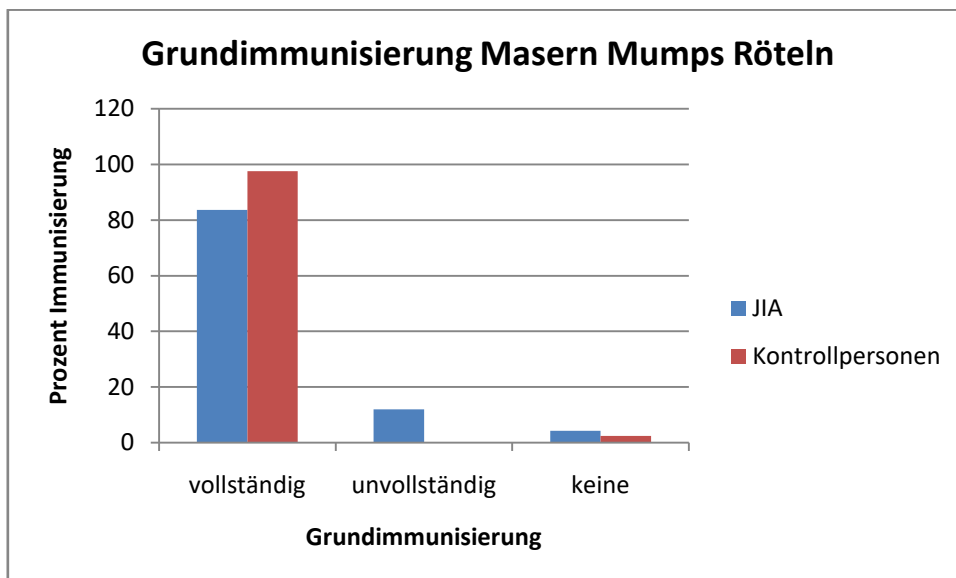


Abbildung 22: Grundimmunisierung Masern Mumps Röteln

## Anzahl der Impfungen

Die JIA Patienten erhielten weniger häufig zwei Impfungen gegen MMR als die Kontrollpersonen ( $p=0,044$ ). Obwohl unüblich, erhielten sowohl ein Patient mit JIA als auch eine Kontrollperson drei MMR-Impfungen (Abbildung 23).

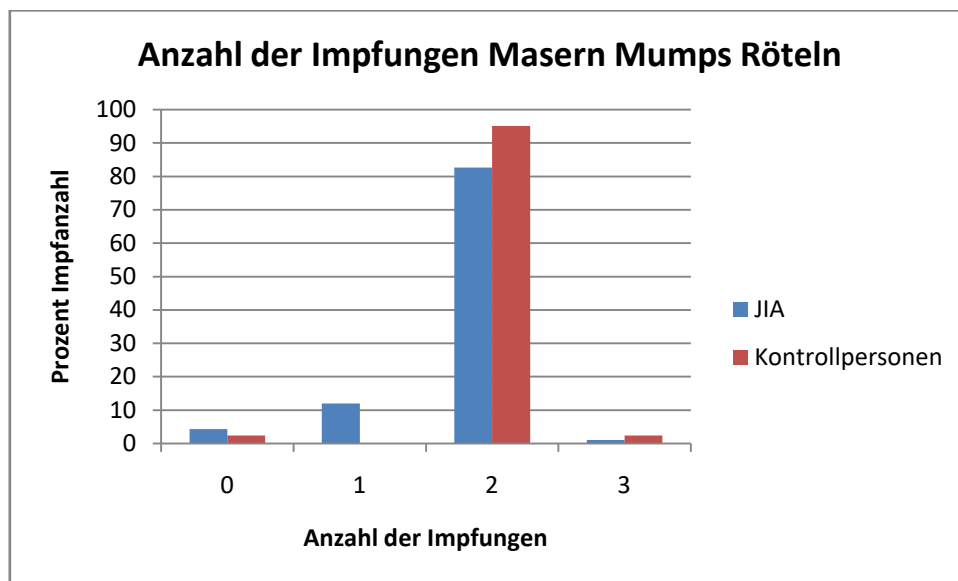


Abbildung 23: Anzahl der Impfungen Masern Mumps Röteln

### 4.3.10 Varizella Zoster Virus

#### Grundimmunisierung

Von 35 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 91 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung (zweimalige VZV Impfung) für Varizellen war bei 14 Patienten (15,4%) vollständig, bei 6 Patienten (6,6%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei 71 Patienten (78,0%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 79 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Varizellen war bei 18 Kontrollpersonen (75,0%) vollständig, bei 3 Kontrollpersonen (12,5%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei einer Kontrollperson (4,2%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden. Zwei Kontrollpersonen (8,3%) hatten Varizellen gehabt. Der Anteil der zweimalig VZV-immunisierten Patienten war somit deutlich kleiner als bei den Kontrollpersonen ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 24).

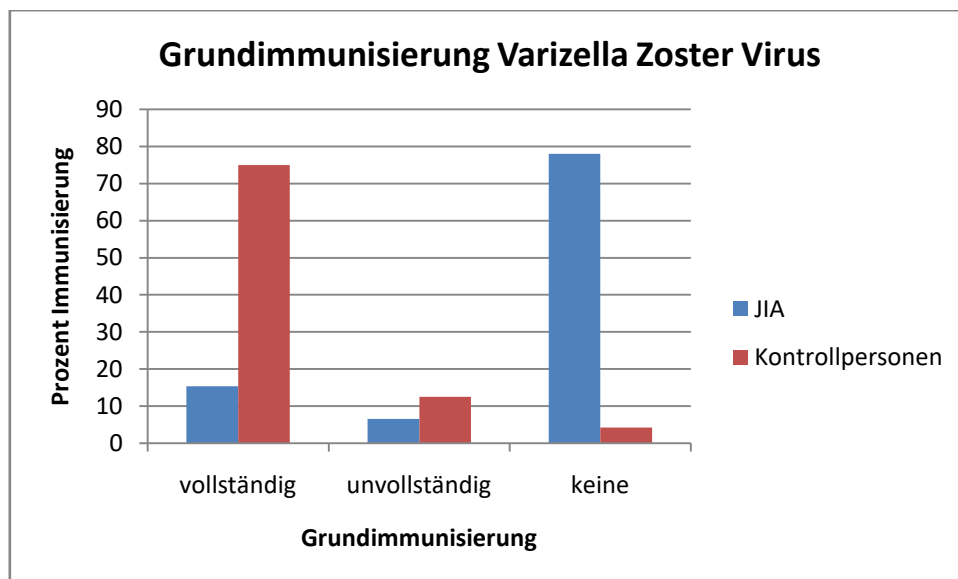


Abbildung 24: Grundimmunisierung Varizella Zoster Virus

## Anzahl der Impfungen

Mehr JIA Patienten hatten gar keine Impfung erhalten (97,3%) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 25).

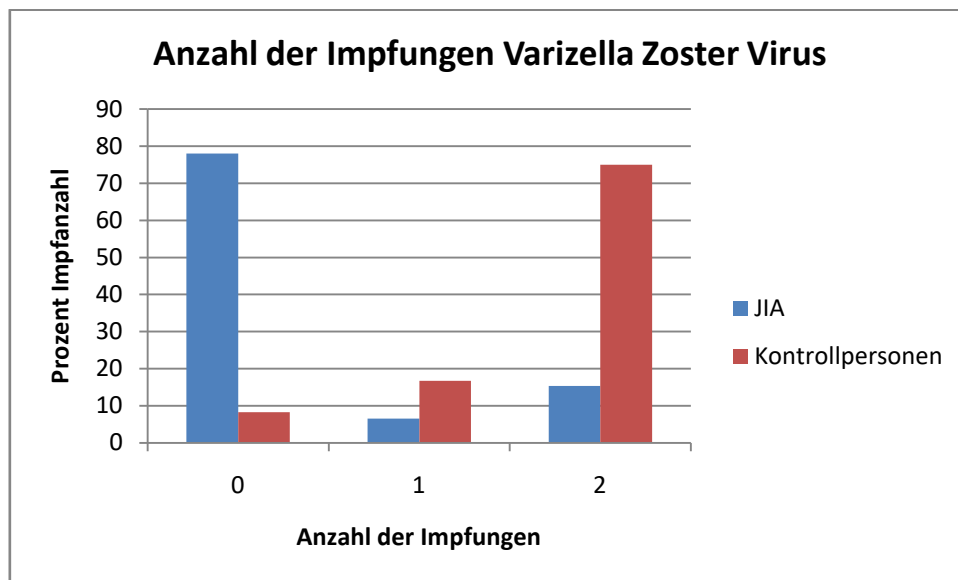


Abbildung 25: Anzahl der Impfungen Varizella Zoster Virus

### **4.3.11 Meningokokken**

#### **Grundimmunisierung**

Von 36 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 90 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Meningokokken war bei 45 Patienten (50,0%) vollständig (eine Meningokokken-Impfung), bei 45 Patienten (50,0%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 76 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Meningokokken war bei 26 Kontrollpersonen (96,3%) vollständig, bei einer Kontrollperson (3,7%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Gleich viele JIA Patienten waren gegen Meningokokken geimpft wie ungeimpft, bei den Kontrollpersonen waren mehr geimpft als ungeimpft ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 26).

Es wurde nicht zwischen den verschiedenen Impfstoffen gegen Meningokokken C, B, ACW135Y unterschieden, ebenso nicht zwischen Polysaccharid oder Konjugatimpfstoff.

Als Grundimmunisierung gegen Meningokokken zählt eine Impfung.



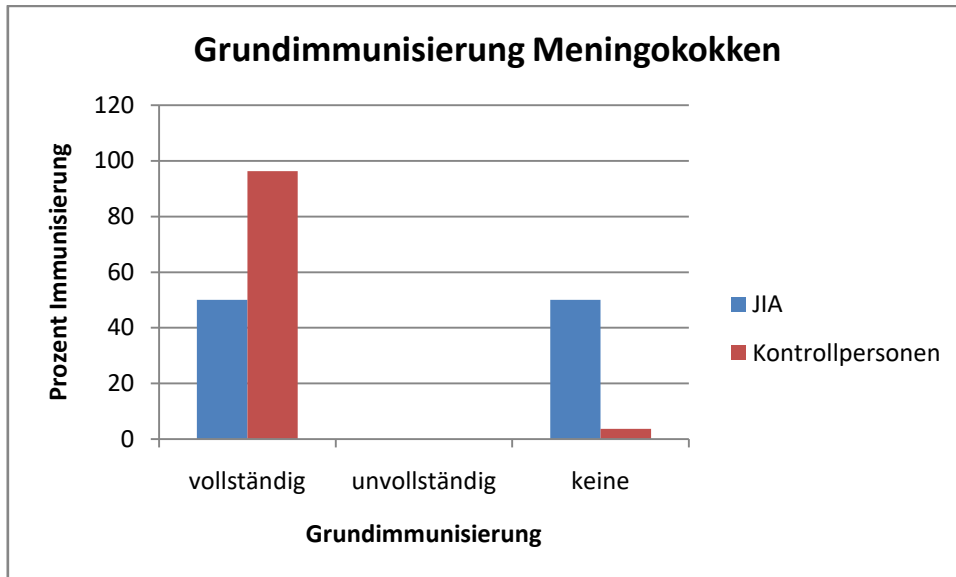


Abbildung 26: Grundimmunisierung Meningokokken

## Anzahl der Impfungen

Mehr JIA Patienten erhielten gar keine Impfung (97,8% innerhalb der Impfanzahl). Bei einer Impfung waren die Werte bei JIA Patienten und Kontrollpersonen ähnlich ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 27).

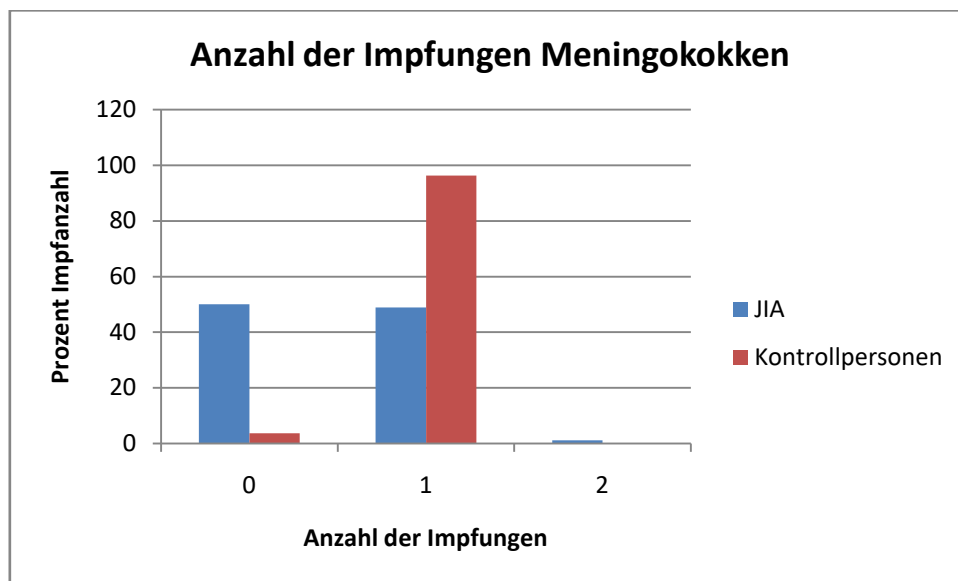


Abbildung 27: Anzahl der Impfungen Meningokokken

### 4.3.12 Humane Papillomaviren

#### Grundimmunisierung

Von 38 der 126 JIA Patienten fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die 88 Patienten mit vollständiger Dokumentation. Die Grundimmunisierung für Humane Papillomaviren war bei 10 Patienten (11,4%) vollständig (je nach Impfstoff zwei oder drei Impfungen), bei 3 Patienten (3,4%) war die Grundimmunisierung unvollständig, bei 75 Patienten (85,2%) lag keine Grundimmunisierung vor.

Von 100 der 103 Kontrollpersonen fehlte die Dokumentation der Impfungen. Die Grundimmunisierung für Humane Papillomaviren war bei 2 Kontrollpersonen (66,7%) vollständig, bei einer Kontrollperson (33,3%) war keine Grundimmunisierung durchgeführt worden.

Mehr JIA Patienten hatten eine Immunisierung gegen Humane Papillomaviren als die Kontrollpersonen ( $p=0,069$ ) (Abbildung 28).

Es wurde nicht zwischen den verschiedenen Impfstoffen unterschieden.

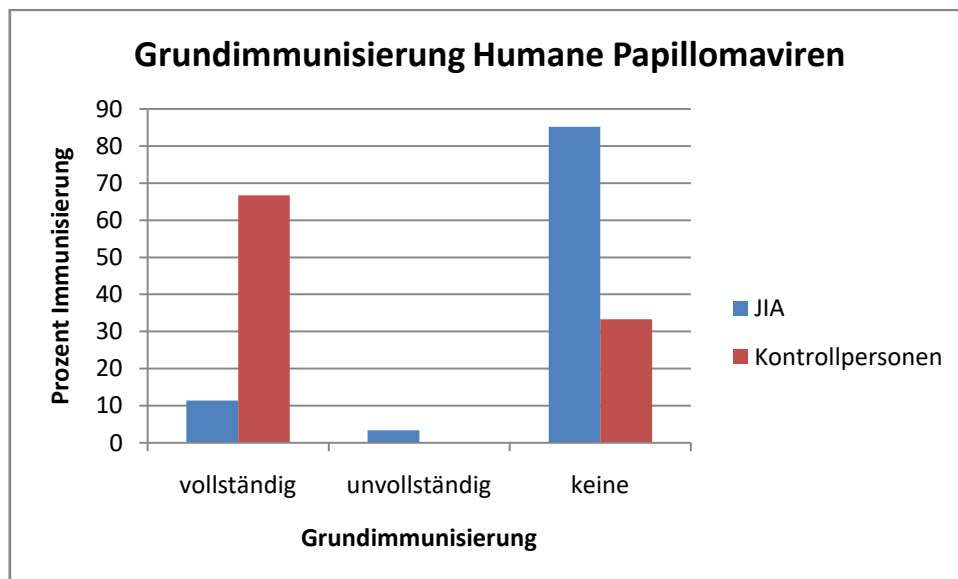


Abbildung 28: Grundimmunisierung Humane Papillomaviren

## Anzahl der Impfungen

Die JIA Patienten erhielten mehr Impfungen gegen Humane Papillomaviren als die Kontrollpersonen ( $p=0,069$ ), nicht signifikant (Abbildung 29).

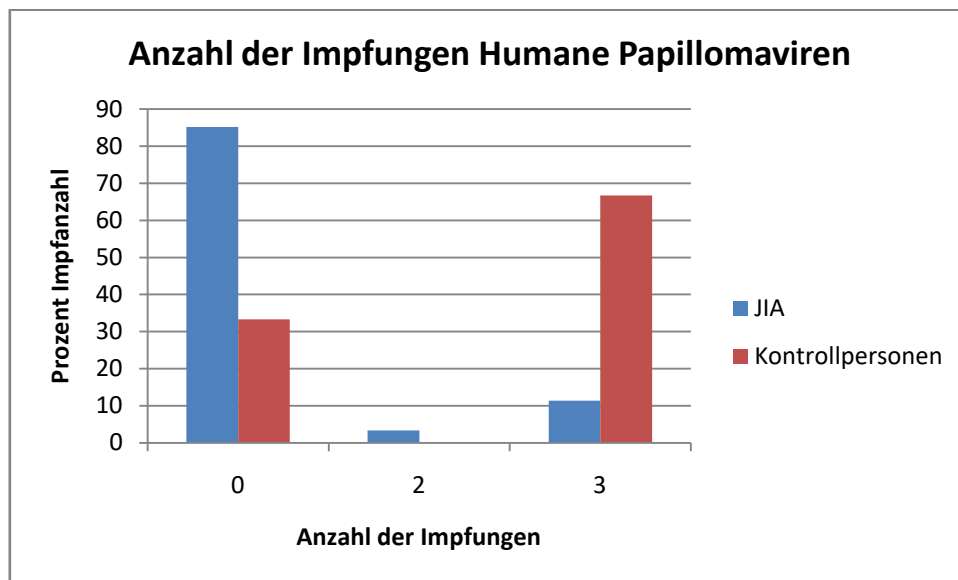


Abbildung 29: Anzahl der Impfungen Humane Papillomaviren

### 4.3.13 Influenza

Mehr JIA Patienten erhielten Impfungen gegen Influenza als Kontrollpersonen, aber nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,555$ ) (Abbildung 30).

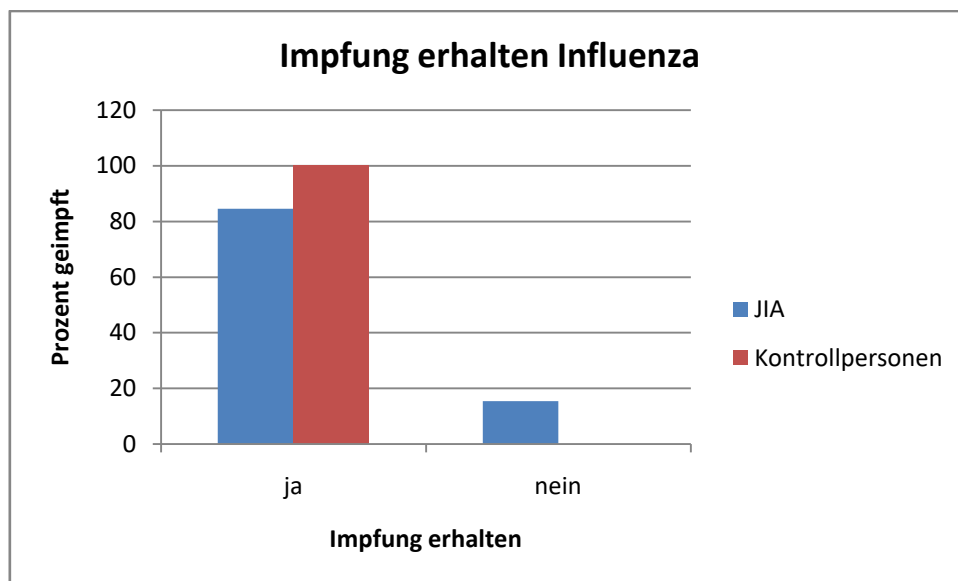


Abbildung 30: Impfungen erhalten Influenza

#### **4.4 Impfungen unter Therapie bei Patienten mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)**

Einige der Impfungen der insgesamt 126 Patienten mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) erfolgte unter laufender Therapie mit Immunsuppressiva. In den Tabellen 17 und 18 sind die Anzahl der durchgeführten Impfungen für die einzelnen Impfstoffe aufgelistet, sortiert nach der jeweils laufender Therapie zum Impfzeitpunkt. Bei den Impfungen, zu denen Antikörper-Konzentrationen vorliegen, sind diese im Text in Klammern angegeben.

Grundsätzlich wurden einzelne Impfungen gezählt. In einigen Fällen erhielt derselbe Patient mehrere Impfungen unter der gleichen Therapie bzw. aufgrund der Gabe von mehrfach Impfungen mit einer Impfung mehrere Komponenten, wobei die einzelnen Komponenten individuell gezählt wurden.

Insgesamt wurden 182 Impfungen mit Totimpfstoffen durchgeführt. Auf wie viele Kinder sich diese Impfungen verteilten, war nicht eindeutig zuzuordnen. Anhand der vorliegenden Daten kann man feststellen, dass von den 182 Impfungen 57 Impfungen zur Grundimmunisierung, 88 zur Auffrischung verabreicht wurden, sowie 37 Impfungen gegen FSME. Bei den Impfungen zur Grundimmunisierung wurde noch unterschieden, ob diese schlussendlich als vollständig zu werten war oder nicht. Diese Unterscheidung erfolgte auch bei den Auffrischungsimpfungen, ob hier vorher eine vollständige Grundimmunisierung vorgelegen hat. Diese Aufteilung ist Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Verteilung Impfungen mit Totimpfstoffen

Grundimmunisierung (GI)		Auffrischungsimpfung	
57		88	
vollst.	unvollst.	GI vollst.	GI unvollst.
48	9	82	6

n= 145

Einzel gezählt, erfolgten 17 Impfungen mit Lebendimpfstoffen. Diese wurden drei Kindern verabreicht.

### Tetanus

Ein Kind erhielt eine Grundimmunisierung unter NSAIDs und erreichte einen Antikörperkonzentration von 1,06 IU/mL. Drei Patienten erhielten eine der Impfungen der Grundimmunisierung unter NSAIDs und DMARDs (0,204; 0,731; 1,68 IU/mL). Alle Kinder hatten eine vollständige Grundimmunisierung.

Jeweils ein Kind erhielt eine Grundimmunisierungsimpfung unter NSAIDs (2,44 IU/mL) und unter NSAIDs und DMARDs (0,196 IU/mL), ihre Grundimmunisierung war unvollständig.

Mehrere Kinder erhielten eine Auffrischungsimpfung unter Therapie, nachdem sie eine vollständige Grundimmunisierung aufweisen konnten. Neun während NSAIDs (0,327; 1,01; 1,46; 1,57; 2,12; 4,09; 6,06; 7,0; 7,0 IU/mL), fünf während DMARDs (0,577; 1,29; 2,72; 3,14; 7,0 IU/mL), eines während einer Biologika Therapie mit Etanercept (0,221 IU/mL), neun unter der Kombination NSAIDs und DMARDs (0,612; 0,628; 0,754; 1,35; 1,68; 2,2; 3,48; 3,65; 7,0 IU/mL) und eines unter NSAIDs und DMARDs und Steroide (1,45 IU/mL). Ein Kind erhielt unter der Kombination aus NSAID, DMARD und Biologikum (welches ist nicht bekannt) zwei Auffrischungsimpfungen (3,41 IU/mL).

Jeweils ein Kind erhielt eine Auffrischungsimpfung, bei vorher unvollständiger Grundimmunisierung, eines unter DMARDs (0,389 IU/mL), eines unter NSAIDs und DMARDs (0,239 IU/mL) (Tabelle 18).

## **Diphtherie**

Zwei Kinder erhielten eine Grundimmunisierungsimpfung unter Therapie, eines unter NSAIDs (0,642 IU/mL), eines unter NSAIDs und DMARDs (0,243 IU/mL), ihre Grundimmunisierung war vollständig.

Ebenso erhielt jeweils ein Kind unter NSAIDs (2,0 IU/mL) und eines unter NSAIDs und DMARDs (0,12 IU/mL) eine Grundimmunisierungsimpfung, ihre Grundimmunisierung war unvollständig.

Eine Auffrischungsimpfung erhielten sechs Kinder unter NSAIDs (0,098; 0,54; 0,546; 0,615; 0,725; 3,0 IU/mL), zwei unter DMARDs (0,256; 0,357 IU/mL), eines unter Biologika (0,172 IU/mL), neun Kinder unter einer Kombination aus NSAIDs und DMARDs (0,076; 0,08; 0,084; 0,604; 0,807; 1,54; 1,87; 1,87; 3,0 IU/mL), eines unter NSAIDs, DMARDs und Steroiden (0,73 IU/mL). Eines erhielt unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Biologikum (welches ist nicht bekannt) zwei Auffrischungsimpfung (0,352 IU/mL). Sie hatten alle eine vollständige Grundimmunisierung.

Ein Kind erhielt eine Auffrischungsimpfung unter DMARDs (0,2 IU/ml) und eines unter der Kombination aus NSAIDs und DMARDs (0,082 IU/ml). Beide hatten eine unvollständige Grundimmunisierung (Tabelle 18).



## **Pertussis**

Ein Kind erhielt eine Grundimmunisierungsimpfung unter NSAIDs (8,2 Virotech Einheiten), zwei unter NSAIDs und DMARDs (3,5; 23,1 VE), alle hatten eine vollständige Grundimmunisierung.

Ein Kind erhielt eine der Grundimmunisierungsimpfung unter NSAIDs und DMARDs (11,1 VE), die Grundimmunisierung war unvollständig.

Auffrischungsimpfungen, bei vorher vollständiger Grundimmunisierung, wurden viermal unter NSAIDs gegeben (8,7; 8,8; 12,9; 25,5 VE), einmal unter DMARDs (17,1 VE), einmal unter Biologikum Etanercept (12 VE), sechs mal unter der Kombination aus NSAIDs und DMARDs (4,0; 9,5; 12,6; 14,1; 18; 18,2; 23,1 VE) und einmal unter NSAIDs, DMARDs und Steroiden (10,2 VE). Ein Kind erhielt unter NSAIDs und DMARDs (3,2 VE) eine Auffrischungsimpfung bei vorher unvollständig erfolgter Grundimmunisierung (Tabelle 18).

## **FMSE**

Drei JIA Patienten (Anti-FSME-IgG jeweils >1000 VIEU/mL) erhielt eine Impfung unter NSAIDs, einer (>1000 VIEU/mL) zwei Impfungen, zwei Patienten (>1000; >1000 VIEU/mL) erhielten drei Impfungen und ein weiterer Patient (>1000 VIEU/mL) erhielt vier Impfungen unter NSAIDs Therapie.

Unter DMARDs wurde ein Kind (>1000 VIEU/mL) einmal gegen FSME geimpft, ein Kind erhielt drei (138 VIEU/mL) und ein Kind (45,7 VIEU/mL) vier Impfungen gegen FSME unter DMARDs.

Ein Kind (220 VIEU/mL) wurde unter einer Biologika Therapie mit Etanercept einmal gegen FSME geimpft.

Unter der Kombination aus NSAIDs und DMARDs wurden vier Patienten (152; >1000; >1000; >1000 VIEU/mL) einmal gegen FSME geimpft, ein Kind (>1000 VIEU/mL) erhielt

zwei Impfungen, eins (>1000 VIEU/mL) drei und ein weiteres (>1000 VIEU/mL) vier Impfungen (Tabelle 18).

### **Poliomyelitis**

Vier JIA Patienten erhielten eine Grundimmunisierung gegen Poliomyelitis unter NSAIDs mit DMARDs kombiniert, ihre Grundimmunisierung war vollständig. Ein Patient erhielt eine Grundimmunisierung unter NSAIDs und DMARDs, die Grundimmunisierung bei diesem Patient war unvollständig.

Eine Auffrischungsimpfung bei vollständiger Grundimmunisierung erhielten vier Kinder unter NSAIDs, eines unter DMARD Therapie, sieben unter der Kombination aus NSAIDs und DMARDs und wiederum sieben unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Steroiden.

Nach unvollständiger Grundimmunisierung erhielt ein Kind unter NSAIDs und DMARDs eine Auffrischungsimpfung (Tabelle 18).

### **Hib**

Eine Grundimmunisierungsimpfung erhielt ein Kind unter DMARDs und drei Kinder unter der Kombination aus NSAIDs und DMARDs, ihre Grundimmunisierung war vollständig. Ein Kind wurde unter NSAIDs und DMARDs geimpft, die Grundimmunisierung dieses Kindes war unvollständig.

Eine Auffrischungsimpfung erhielten zwei Kinder unter NSAIDs und DMARDs, vorher hatten sie eine vollständige Grundimmunisierung erhalten (Tabelle 18).

## **Hepatitis B**

Eine Grundimmunisierungsimpfung erhielten zwei Kinder unter NSAIDs und sechs Kinder unter NSAIDs und DMARDs, ihre Grundimmunisierung war vollständig. Ein Kind mit unvollständiger Grundimmunisierung wurde ebenfalls unter NSAIDs und DMARDs geimpft (Tabelle 18).

## **Pneumokokken**

Drei JIA Patienten wurde unter Therapie gegen Pneumokokken (Impfstoff nicht erfasst) geimpft. Zwei mit vollständiger Grundimmunisierung, eines davon unter NSAIDs und eines unter NSAIDs und DMARDs. Ein weiteres hatte keine vollständige Grundimmunisierung, die Impfung erfolgte unter NSAIDs und DMARDs (Tabelle 18).

## **Meningokokken**

Sechs JIA Patienten erhielten eine Impfung gegen Meningokokken unter NSAIDs. Fünf Patienten erhielten zum Impfzeitpunkt DMARDs, vier NSAIDs und DMARDs. Jeweils ein JIA Patient erhielt eine Meningokokken Impfung unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Steroiden und unter NSAIDs, DMARDs und Biologika. Alle Kinder hatten eine vollständige Grundimmunisierung gegen Meningokokken (Tabelle 18).

## **HPV**

Vier Kinder wurden gegen HPV unter laufender Therapie geimpft. Zwei Kinder wurden unter DMARD Therapie geimpft, eines unter NSAIDs und DMARDs und eines unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Biologika. Alle Kinder hatten eine vollständige Grundimmunisierung (Tabelle 18).

## **Masern**

Drei JIA Patienten erhielten eine ihrer Grundimmunisierungsimpfungen gegen Masern unter NSAIDs. Ein Kind wurde unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Biologika geimpft. Alle waren vollständig grundimmunisiert (Tabelle 19).

## **Mumps**

Drei Kinder erhielten eine ihrer Grundimmunisierungsimpfungen gegen Mumps unter NSAIDs. Ein JIA Patient wurde unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Biologika geimpft. Alle waren vollständig grundimmunisiert (Tabelle 19).

## **Röteln**

Drei Grundimmunisierungsimpfungen gegen Röteln wurde unter NSAIDs verabreicht. Ein Kind erhielt unter NSAIDs und DMARDs eine seiner Impfungen zur vollständigen Grundimmunisierung. Ein JIA Patient wurde unter der Kombination aus NSAIDs, DMARDs und Biologika geimpft. Alle waren vollständig grundimmunisiert (Tabelle 19).

## **Varizella-Zoster-Virus**

Ein Kind erhielt eine Grundimmunisierungsimpfung unter NSAIDs, eines unter NSAIDs und DMARDs, ihre Grundimmunisierung war vollständig. Zwei JIA Patienten wurden unter NSAIDs und DMARDs geimpft, ihre Grundimmunisierung war unvollständig (Tabelle 19).

Tabelle 18: Impfungen unter Therapie bei JIA Patienten, Totimpfstoffe

			NSAIDs	DMARDs	Biologika (Etanercept)	NSAIDs + DMARDs	NSAIDs + DMARDs + Steroide	NSAIDs + DMARDs + Biologika
Tetanus	GI	vollst.	1			3		
		unvollst.	1			1		
	AI	GI vollst.	9	5	1	9	1	2
		GI unvollst.		1		1		
Diphtherie	GI	vollst.	1			1		
		unvollst.	1			1		
	AI	GI vollst.	6	2	1	9	1	2
		GI unvollst.		1		1		
Pertussis	GI	vollst.	1			2		
		unvollst.				1		
	AI	GI vollst.	4	1	1	6	1	
		GI unvollst.				1		
FSME		1 Impfung	3	1	1	4		
		2 Impfungen	1			1		
		3 Impfungen	2	1		1		
		4 Impfungen	1	1		1		
Poliomyelitis	GI	vollst.				4		
		unvollst.				1		
	AI	GI vollst.	4	1		7	7	
		GI unvollst.				1		
Hib	GI	vollst.		1		3		
		unvollst.				1		
	AI	GI vollst.				2		
		GI unvollst.						
Hep B	GI	vollst.	2			6		
		unvollst.				1		
Pneu	GI	vollst.	1			1		
		unvollst.				1		
Men	GI	vollst.	6	5		4	1	1
		unvollst.						
HPV	GI	vollst.		2		1		1
		unvollst.						

n = 182, GI = Grundimmunisierung, AI = Auffrischungsimpfung

Tabelle 19: Impfungen unter Therapie bei JIA Patienten, Lebendimpfstoffe

			NSAIDs	NSAIDs + DMARDs	NSAIDs + DMARDs + Biologika
Masern	GI	vollst.	3		1
		unvollst.			
Mumps	GI	vollst.	3		1
		unvollst.			
Röteln	GI	vollst.	3	1	1
		unvollst.			
VZV	GI	vollst.	1	1	
		unvollst.		2	

n=17, GI = Grundimmunisierung

## 4.5 Antikörper-Konzentrationen von JIA Patienten und Kontrollpersonen

Es wurden Impfantikörper Konzentrationen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und FSME Impfung aus dem Serum von 126 JIA Patienten und 102 Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Sinne einer Querschnittsuntersuchung bestimmt. Dabei zeigten sich vergleichbare Werte für die Antikörperkonzentrationen für JIA Patienten und Kontrollpersonen bei Tetanus ( $p=0,58$ ), Pertussis ( $p=0,82$ ) und FSME ( $p=0,12$ ). Die Impfantikörper Konzentrationen für Diphtherie zeigten einen signifikanten Unterschied, wobei JIA Patienten eine niedrigere Konzentration aufwiesen als Kontrollpersonen ( $p=0,03$ ) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Impfantikörper Konzentration von JIA Patienten und Kontrollpersonen

	<b>JIA Patienten</b>	<b>Kontrollpersonen</b>	<b>p-Wert</b>
Tetanus	2,21 IU/mL $\pm$ 2,15 (1,45, 0,08-7)	2,65 IU/mL $\pm$ 2,6 (1,61, 0,01-7)	0,58
Diphtherie	0,64 IU/mL $\pm$ 0,73 (0,35, 0,012-3)	0,92 IU/mL $\pm$ 0,99 (0,53, 0,01-3)	0,03
Pertussis	12,75 VE $\pm$ 7,47 (11,75, 2,2-31,9)	13,05 VE $\pm$ 7,89 (11,8, 1,5-35,4)	0,82
FSME	503,51 VIEU/mL $\pm$ 464,08 (423,5, 15-1000)	602,11 VIEU/mL $\pm$ 444,34 (978,5, 15-1000)	0,12
n	126	102	

Angaben in Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung (Median, Minimum – Maximum)

Die gemessenen Antikörper-Konzentrationen wurden entsprechend der Herstellerangaben wie in Tabelle 21 dargestellt in positive, negative und grenzwertige Ergebnisse stratifiziert. Die Obergrenze des verwendeten Detektionssystems wird ebenfalls in Tabelle 21 angegeben.

Tabelle 21: Grenzwerte der Antikörper-Konzentration

	<b>Grenzwert negatives Ergebnis</b>	<b>Grenzwert positives Ergebnis</b>	<b>grenzwertige Ergebnisse</b>	<b>Detektionsobergrenze</b>
Tetanus	< 0,010 IU/mL	≥ 0,010 IU/mL		7,0 IU/mL
Diphtherie	< 0,012 IU/mL	≥ 0,012 IU/mL		3,0 IU/mL
Pertussis	≤ 8,4 VE	≥ 11,6 VE	8,5 - 11,5 VE	
FSME	< 15 VIEU/mL	≥ 15 VIEU/mL		1000 VIEU/mL

IU= International Unit, VE= Virotech Einheit, VIEU= Vienna International

Die Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung von Tetanus sind in Tabelle 5 auf Seite 40 zusammengefasst [123].

Die Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung von Diphtherie sind in Tabelle 7 auf Seite 41 zusammengefasst [128].

Das Ergebnis des Tests wird in Virotech Einheiten (VE) angegeben. Es handelt sich dabei um willkürliche Einheiten. Es besteht keine Korrelation zwischen Antikörperwerten und protektiver Immunität.

Die Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung von FSME sind in Tabelle 10 auf Seite 43 zusammengefasst.



#### **4.5.1 Auffrischungsempfehlungen**

##### **Tetanus**

Ein Teil der JIA Patienten (43,7%) erhielt die Empfehlung, die Auffrischung in den nächsten 5-10 Jahren durchzuführen, vergleichbar wie bei den Kontrollpersonen (32,4%) aber nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,095$ ).

##### **Diphtherie**

Die größte Anzahl an JIA Patienten ( $n=78$ , 61,9%) erhielt die Empfehlung, die Diphtherie Impfung innerhalb von 6 Monaten auffrischen zu lassen. Die Empfehlung galt vergleichbar häufig auch für die Kontrollpersonen (61,8%), der Unterschied war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,436$ ).

##### **Pertussis**

Der größte Teil der JIA Patienten (50,8%) hatte positive Antikörperkonzentrationen, auch die Kontrollpersonen (51,0%) hatten hier den größten Anteil ( $p=0,844$ ).

##### **FSME**

Der größte Anteil der JIA Patienten (48,4%) erhielt die Empfehlung, die Auffrischung in einem Jahr durchzuführen, vergleichbar bei den Kontrollpersonen (58,8%) ( $p=0,184$ ).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 aufgelistet.

Tabelle 22: Auffrischungsempfehlungen

Auffrischungsempfehlungen		JIA		Kontrollpersonen	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
<b>Tetanus</b>	Auffrischungsimpfung sofort	1	0,8	4	3,9
	Auffrischungsimpfung innerhalb 6 Monaten	33	26,2	23	22,6
	Auffrischungsimpfung in ca. 2-5 Jahren	20	15,9	18	17,6
	Auffrischungsimpfung in ca. 5-10 Jahren	55	43,6	33	32,4
	Auffrischungsimpfung in ca. 10 Jahren	17	13,5	24	23,5
<b>Diphtherie</b>	negativ	1	0,8	0	0
	Impfschutz nicht ausreichend, Auffrischungsimpfung sofort	20	15,9	11	10,8
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung innerhalb 6 Monaten	78	61,9	63	61,8
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung in 5-10 Jahren	27	21,4	28	27,4
<b>Pertussis</b>	positiv	64	50,8	52	51
	grenzwertig	19	15,1	18	17,6
	negativ	43	34,1	32	31,4
<b>FSME</b>	negativ	32	25,5	19	18,7
	keine sichere Immunität, Auffrischungsimpfung sofort	25	19,8	13	12,7
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 1 Jahr	8	6,3	10	9,8
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 2 Jahren	61	48,4	60	58,8
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 3-5 Jahren	0	0	0	0

## **4.6 Einflussgrößen auf die spezifischen Antikörper-Konzentrationen innerhalb der JIA Patienten Gruppe**

Nachdem die Antikörper-Konzentrationen und die Auffrischungsempfehlungen zwischen JIA Patienten und Kontrollpersonen verglichen wurden, wurden Einflussfaktoren innerhalb der JIA Patienten Gruppe untersucht.

Die untersuchten Einflussfaktoren waren:

- Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung
- Dauer der Erkrankung
- Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme

### **4.6.1 Alter bei Erstdiagnose**

Das Alter bei Erstdiagnose wurde für alle JIA Patienten berechnet, in dem der Abstand zwischen Geburtsdatum und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt wurde. Aufgrund der vielen unterschiedlichen Werte für das Alter bei Erstdiagnose wurde eine Gruppierung erstellt. Alle JIA Patienten, die im Alter von 0 bis 4 Jahren erstdiagnostiziert wurden, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Begründung für diese Stratifizierung war, dass im Alter von 4 Jahren bei regelrecht geimpften Kindern die Grundimmunisierung abgeschlossen sein sollte und ggf. notwendige Nachholimpfungen stattgefunden haben. Die Gruppe von 4 bis 18 Jahren bei Erstdiagnose, wurde zu einer zweiten Gruppe zusammengefasst.

Die erste Gruppe (Erstdiagnose von 0 bis 4 Jahren) bestand aus 36 Patienten. In der zweiten Gruppe (Erstdiagnose von 4 bis 18 Jahren) waren 58 Patienten. Aufgrund fehlender Daten bezüglich der Erstdiagnose ließ sich das Alter bei Erstdiagnose nur von 94 Patienten errechnen.

Anhand des Alters bei Erstdiagnose und der Antikörperauswertung wurden Kreuztabellen erstellt, um mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher p-Werte für die Häufigkeitsverteilung zu berechnen.

## Tetanus

Bei der Tetanusimpfung wurden zusätzlich noch die Auffrischungsempfehlungen zu zwei Gruppen zusammengefasst. Die Auffrischungsempfehlung von sofort bis zu einer Auffrischung in 5 Jahren ergab eine Gruppe, die Auffrischungsempfehlung von in 5 Jahren bis in ca. 10 Jahren ergab die zweite Gruppe (Tabelle 23).

Tabelle 23: Auffrischungsempfehlung Tetanus für JIA Patienten gruppiert

	JIA	
	Häufigkeit	Prozent
Auffrischungsimpfung von sofort bis in 5 Jahren	54	42,9
Auffrischungsimpfung von in 5 Jahren bis in ca. 10 Jahren	72	57,1
Gesamt	126	100

JIA Patienten, die bei der Erstdiagnose älter waren zeigten einen Trend zu einer Impfeempfehlung zu einer späteren Auffrischungsimpfung, als solche, die jünger waren ( $p=0,060$ ) (Tabelle 24).

## Diphtherie

Es konnte kein Trend gezeigt werden, dass Patienten, die bei Erstdiagnose älter waren, eine Impfeempfehlung für Diphtherie zu einem späteren Zeitpunkt aufwiesen, als solche, die jünger waren ( $p=0,117$ ) (Tabelle 24).

## Pertussis

JIA Patienten, die jünger waren bei der Erstdiagnose, zeigten einen Trend zu einer positiven Antikörper-Konzentration, im Gegensatz zu denen, die älter waren ( $p=0,068$ ) (Tabelle 24).

## **FSME**

JIA Patienten, die älter waren bei der Erstdiagnose zeigten einen Trend zu einer Impfeempfehlung zu einer späteren Auffrischungsempfehlung, als solche, die jünger waren ( $p=0,062$ ) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Vergleich Alter bei Erstdiagnose/ Auffrischungsempfehlungen

		Alter bei ED gruppiert				Gesamt	Signifikanz
		0 bis 4 Jahre		4 bis 18 Jahre			
Auffrischungsempfehlungen		Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	
Tetanus	Auffrischungsimpfung von sofort bis in 5 Jahren	21	58,3	22	37,9	43	0,060
	Auffrischungsimpfung von in 5 Jahren bis in ca. 10 Jahren	15	41,7	36	62,1	51	
Diphtherie	Impfschutz nicht ausreichend, Auffrischungsimpfung sofort	4	11,1	12	20,7	16	0,117
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung innerhalb 6 Monaten	27	75	31	53,4	58	
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung in 5-10 Jahren	5	13,9	15	25,9	20	
Pertussis	negativ	14	38,9	21	36,2	47	0,068
	grenzwertig	8	22,2	4	6,9	12	
	positiv	14	38,9	33	56,9	35	
FSME	negativ	15	41,7	12	20,7	27	0,062
	keine sichere Immunität, Auffrischungsimpfung sofort	7	19,4	11	19	18	
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 1 Jahr	4	11,1	4	6,9	8	
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 2 Jahren	10	27,8	31	53,4	41	

ED = Erstdiagnose

AE = Auffrischungsempfehlung

#### **4.6.2 Dauer der Erkrankung**

Für die Dauer der Erkrankung wurde der Abstand zwischen dem Datum der Blutentnahme und dem Datum der Erstdiagnose ermittelt. Danach wurden die JIA Patienten wiederum gruppiert. Die Gruppen waren wie folgt definiert:

- 0 bis 2 Jahre (23 Patienten mit JIA)
- 2 bis 5 Jahre (27 Patienten mit JIA)
- 5 bis 10 Jahre (25 Patienten mit JIA)
- mehr als 10 Jahre (19 Patienten mit JIA)

Als Begründung der Gruppeneinteilung ist festzuhalten, dass innerhalb von 2 Jahren die meisten Kinder eine Remission der Grunderkrankung erreichen. Genaue Prozentzahlen hierzu variieren je nach Subgruppe der JIA, 10 Jahre nach Krankheitsbeginn befinden sich zwischen 40-60% aller erkrankten Kinder in Remission [9]. Die weitere Einteilung erfolgte willkürlich.

Anhand der gruppierten Dauer der Erkrankung und der Antikörperauswertung wurden Kreuztabellen erstellt, um mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher p-Werte für die Häufigkeitsverteilung zu berechnen.

## **Tetanus**

Die unterschiedliche Dauer der Erkrankung verteilte sich fast gleichmäßig auf die unterschiedlichen Empfehlungen zur Auffrischung von Tetanus. Es konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $p=0,284$ ) (Tabelle 25).

## **Diphtherie**

Innerhalb jeder Gruppe zur Dauer der Erkrankung war die Auffrischungsempfehlung „in 6 Monaten mit wahrscheinlichem Impfschutz“ am häufigsten. Sowohl die Empfehlung zu einer sofortigen Auffrischung (31,3%), sowie die zu einer Auffrischung in 5 bis 10 Jahren (30,4%) kamen am häufigsten bei den JIA Patienten mit der kürzesten Krankheitsdauer vor. Es konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $p=0,828$ ) (Tabelle 25).

## **Pertussis**

Eine negative Antikörper-Konzentration kam am häufigsten bei JIA Patienten, die 2 bis 5 Jahre erkrankt waren (40,0%), vor. Grenzwertige Antikörper-Konzentrationen waren am häufigsten (33,3%) bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 5 bis 10 Jahren zu beobachten. Positive Antikörper-Konzentrationen kamen sowohl bei Patienten mit 0 bis 2 Jahren (29,8%) als auch bei Patienten mit 5 bis 10 Jahren Krankheitsdauer häufig vor. Es konnte kein signifikanter Trend gesehen werden ( $p=0,548$ ) (Tabelle 25).



## **FSME**

Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer 0 bis 2 Jahre (29,3%) und 2 bis 5 Jahre (31,7%) zeigten häufiger eine Empfehlung für eine spätere Auffrischung als Patienten mit längerer Krankheitsdauer. Patienten die länger an der Erkrankung litten, 5 bis 10 Jahre (38,9%) und mehr als 10 Jahre (33,3%), erhielten häufiger die Empfehlung zu einer sofortigen Auffrischung ( $p=0,015$ ) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Vergleich Dauer der Erkrankung/ Auffrischungsempfehlungen

		Dauer der Erkrankung gruppiert								Gesamt	Signifikanz
		0 bis 2 Jahre		2 bis 5 Jahre		5 bis 10 Jahre		mehr als 10 Jahre			
Auffrischungsempfehlungen		Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	
<b>Tetanus</b>	Auffrischungsimpfung von sofort bis in 5 Jahren	8	18,6	13	30,2	10	23,3	12	27,9	43	0,284
	Auffrischungsimpfung von in 5 Jahren bis in ca. 10 Jahren	15	29,4	14	27,5	15	29,4	7	13,7	51	
<b>Diphtherie</b>	Impfschutz nicht ausreichend, Auffrischungsimpfung sofort	5	31,3	4	25,0	4	25,0	3	18,8	16	0,828
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung innerhalb 6 Monaten	11	19,0	17	29,3	17	29,3	13	22,4	58	
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung in 5-10 Jahren	7	35,0	6	30,0	4	20,0	3	15,0	20	
<b>Pertussis</b>	negativ	6	17,1	14	40,0	7	20,0	8	22,9	35	0,548
	grenzwertig	3	25,0	3	25,0	4	33,3	2	16,7	12	
	positiv	14	29,8	10	21,3	14	29,8	9	19,1	47	
<b>FSME</b>	negativ	4	14,8	11	40,7	10	37,0	2	7,4	27	0,015
	keine sichere Immunität, Auffrischungsimpfung sofort	2	11,1	3	16,7	7	38,9	6	33,3	18	
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 1 Jahr	5	62,5	0	0	1	12,5	2	25,0	8	
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 2 Jahren	12	29,3	13	31,7	7	17,1	9	22,0	41	

AE = Auffrischungsempfehlung

### 4.6.3 Abstand zwischen letzter Auffrischung und Blutentnahme

Der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme wurde durch den Abzug der beiden Daten voneinander berechnet. Auch diese Ergebnisse wurden in zwei Gruppen unterteilt, von 0 bis 5 Jahre und mehr als 5 Jahre. Grund dafür ist, dass für die meisten Impfungen eine Auffrischungsempfehlung nach ca. 5 Jahren besteht.

Da nicht von allen JIA Patienten alle Impfdaten vorlagen, und auch bei vorliegenden Impfdaten diese teilweise lückenhaft waren, kamen in dieser Kategorie unterschiedliche Zahlen an JIA Patienten zustande, für die dieser Abstand errechnet werden konnte (Tabelle 26).

Tabelle 26: Anzahl der Patienten mit Daten zum Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme

	Tetanus		Diphtherie		Pertussis		FSME	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0 bis 5 Jahre	41	61,2	43	62,3	34	82,9	45	83,3
mehr als 5 Jahre	26	38,8	26	37,7	7	17,1	9	16,7
Gesamt	67	100,0	69	100,0	41	100,0	54	100,0

## **Tetanus**

JIA Patienten, bei denen zwischen der Blutentnahme und der letzten Auffrischungsimpfung 0 bis 5 Jahre (76,2%) lagen, hatten häufiger eine Empfehlung zu einer späteren Auffrischungsimpfung. Patienten, deren Auffrischungsimpfung länger zurücklag, hatten häufiger (64,0%) eine Empfehlung zu einer früheren Auffrischungsimpfung ( $p=0,002$ ) (Tabelle 27).

## **Diphtherie**

Innerhalb der jeweiligen Auffrischungsempfehlungen war die Gruppe der Patienten, die einen Abstand von 0 bis 5 Jahren zwischen Blutentnahme und letzter Auffrischungsimpfung aufwies, jeweils am häufigsten vertreten ( $p=0,577$ ) (Tabelle 27).

## **Pertussis**

Eine positive Antikörper-Konzentration wurde am häufigsten (81,5%) bei Patienten mit 0 bis 5 Jahren Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme gemessen. Es gab keinen signifikanten Unterschied für die Antikörper-Konzentration in Bezug auf den Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme ( $p=0,410$ ) (Tabelle 27).

## **FSME**

JIA Patienten mit einem Abstand von 0 bis 5 Jahren bekamen am häufigsten (90,7%) eine Empfehlung zu einer Auffrischung in 2 Jahren, als Patienten mit einem größeren Abstand zwischen Blutentnahme und der letzten Auffrischungsimpfung ( $p=0,015$ ) (Tabelle 27).

Tabelle 27: Vergleich Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme/ Auffrischungsempfehlungen

		Abstand zwischen letzter AI und BE gruppiert				Gesamt	Signifikanz
		0 bis 5 Jahre		mehr als 5 Jahre			
Auffrischungsempfehlungen		Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	% innerhalb der AE	Anzahl	
Tetanus	Auffrischungsimpfung von sofort bis in 5 Jahren	9	36,0	16	64,0	25	0,002
	Auffrischungsimpfung von in 5 Jahren bis in ca. 10 Jahren	32	76,2	10	23,8	42	
Diphtherie	Impfschutz nicht ausreichend, Auffrischungsimpfung sofort	6	54,5	5	45,5	11	0,577
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung innerhalb 6 Monaten	24	60,0	16	40,0	40	
	Impfschutz wahrscheinlich, Auffrischung in 5-10 Jahren	13	72,2	5	27,8	18	
Pertussis	negativ	5	71,4	2	28,6	7	0,410
	grenzwertig	7	100	0	0	7	
	positiv	22	81,5	5	18,5	27	
FSME	keine sichere Immunität, Auffrischungsimpfung sofort	3	50	3	50	6	0,015
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 1 Jahr	3	60	2	40	5	
	neuerliche Kontrolle oder Auffrischungsimpfung in 2 Jahren	39	90,7	4	9,3	43	

AI = Auffrischungsimpfung

BE = Blutentnahme

AE = Auffrischungsempfehlung

## 4.7 Fragebogen zur Einschätzung des Impfrisikos impfpräventabler Erkrankungen

### 4.7.1 Fragebogen von JIA Patienten

Die erste Frage des Fragebogens bezog sich darauf, von wem der Fragebogen ausgefüllt wurde.

Die meisten Fragebögen wurden von den Müttern ausgefüllt (43,0%), von weiteren 38,7% ist nicht angegeben worden, wer ihn ausgefüllt hat. 6,5% der Fragebögen wurden von den Vätern ausgefüllt, siehe Tabelle 28.

Tabelle 28: Fragebogen ausgefüllt von, JIA Patienten

ausgefüllt von	Anzahl	Prozent
nicht dokumentiert	36	38,7
Mutter	40	43,0
Vater	6	6,5
Eltern	8	8,6
Patient	3	3,2
Gesamt	93	100

Des Weiteren sollte ausgefüllt werden, welche weiteren Personen neben dem Patienten mit im Haushalt lebt.

In 18 Fragebögen wurden zu dieser Frage keine Angaben gemacht. Bei 74 JIA Patienten lebt die Mutter mit im Haushalt, bei 70 Patienten lebt der Vater mit im Haushalt. Alle Werte sind in Tabelle 29 aufgelistet.

Tabelle 29: Personen die mit im Haushalt leben, JIA Patienten

<b>Personen mit im Haushalt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
nicht dokumentiert	18	19,4
Mutter	74	79,6
Vater	70	75,3
1. Bruder	36	30,7
2. Bruder	4	4,3
1. Schwester	35	37,6
2. Schwester	7	7,5
Großeltern	7	7,5

Die letzte einleitende Frage bezog sich darauf, ob bei dem Patienten eine Impfdokumentation vorlag.

Bei 92,5% der Patienten lag eine Impfdokumentation vor, nur 1,1% gaben an keinen Impfdokumentation zu besitzen, siehe Tabelle 30.

Tabelle 30: Impfdokumentation, JIA Patienten

<b>Impfdokumentation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
nicht dokumentiert	6	6,4
ja	86	92,5
nein	1	1,1
Gesamt	93	100,0

Im Folgenden werden die einzelnen Fragen aufgelistet mit den häufigsten Antworten im Überblick. Die genaue Auflistung der Antworten befindet sich im Anhang, Tabelle 34 bis 45. Die im Fließtext angegebenen Impfungen sind diejenigen, die bei Mehrfachnennung am häufigsten die jeweilige Einschätzung erhielten.

### **Frage 1**

**Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFektionsRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Tabelle 34.**

Die Frage wurde von den meisten Patienten beantwortet. Das Infektionsrisiko für Tetanus (von 40 Personen (43,0%)) und das für Varizellen (von 48 Personen (51,6%)) wurde als „sehr hoch“ eingeschätzt. Für alle weiteren Impfungen wurde das Infektionsrisiko am häufigsten mit „hoch“ eingestuft (Pertussis von 50 Personen (53,8%), Mumps von 49 Personen (52,7%), Röteln von 48 Personen (51,6%)). Nur Hib wurde vorrangig mit „weiß nicht“ bewertet (von 33 Personen, 35,5%).



## Frage 2

**Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Tabelle 35.**

Das Komplikationsrisiko aller durch Impfung vermeidbarer Erkrankungen, außer Hib, Influenza und Influenza H1N1, wurde am häufigsten mit „hoch“ eingestuft (Diphtherie von 46 Personen (49,5%), Hepatitis B von 45 Personen (48,4%), Masern von 43 Personen (46,2%)). Das Infektionsrisiko von Hib konnte von 31 Personen (33,3%) nicht eingeschätzt werden. Influenza (von 36 Personen, 38,7%) und Influenza H1N1 (von 36 Personen, 38,7%) wurden am häufigsten nicht beantwortet.

## Frage 3

**Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein, Tabelle 36.**

Für alle Impfungen wurde das Nebenwirkungsrisiko am häufigsten mit „gering“ eingestuft (Pertussis von 33 Personen (35,5%), Tetanus von 32 Personen (34,4%), Diphtherie, %), Hepatitis B, Mumps und Röteln je von 31 Personen (33,3%)). Influenza und Influenza H1N1 wurden am häufigsten nicht beantwortet (jeweils von 39 Personen, 41,9%), aber unter den beantworteten Fragebögen wurde auch bei diesen beiden Impfungen das Nebenwirkungsrisiko am häufigsten als „gering“ eingeschätzt (Influenza von 17 Personen, 18,3%; Influenza H1N1 von 16 Personen, 17,2%).

#### **Frage 4**

**VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren, Tabelle 37 und 38.**

Mehrfachantworten waren möglich.

Die meisten Patienten hatten über die Impfungen vom Kinderarzt (je von 66 Personen bei Tetanus (66,7%), Poliomyelitis (67,3%), Pertussis (66,7%), Mumps (66,7%), Masern (66,7%), Röteln (66,7%)) oder vom Hausarzt (Influenza von 32 Personen (39,1%), Influenza H1N1 von 24 Personen (33,3%), Hepatitis B von 23 Personen (24,0%)) erfahren.

#### **Frage 5**

**Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten, Tabelle 38.**

Die meisten Impfungen wurden empfohlen (Tetanus 61-mal (65,6%), Mumps und Masern je 56-mal (60,2%), Röteln 57-mal (61,3%)). Insgesamt wurde von wenigen Impfungen abgeraten, am häufigsten (zehnmal, 10,8%) wurde von der Influenza H1N1 Impfung abgeraten. Von durchschnittlich 40 Patienten wurde zur jeweiligen Impfung keine Antwort gegeben.

#### 4.7.2 Fragebogen von Kontrollpersonen

Die erste Frage des Fragebogens bezog sich darauf, von wem der Fragebogen ausgefüllt wurde.

Die meisten Fragebögen wurden von der Mutter ausgefüllt (72,2%), von weiteren 13,9% ist nicht ausgefüllt worden, wer ihn ausgefüllt hat. 11,1% der Fragebögen wurden von den Vätern ausgefüllt, siehe Tabelle 31.

Tabelle 31: Fragebogen ausgefüllt von, Kontrollpersonen

<b>ausgefüllt von</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
nicht dokumentiert	5	13,9
Mutter	26	72,2
Vater	4	11,1
Eltern	0	0,0
Patient	1	2,8
Gesamt	36	100,0

Des Weiteren sollte ausgefüllt werden, welche weiteren Personen neben dem Patienten mit im Haushalt leben.

In 4 Fragebögen wurden zu dieser Frage keine Angaben gemacht. Bei 31 Kontrollpersonen lebt die Mutter mit im Haushalt, bei ebenfalls 31 Personen lebt der Vater mit im Haushalt. Alle Werte sind in Tabelle 32 aufgelistet.

Tabelle 32: Personen die mit im Haushalt leben, Kontrollpersonen

<b>Personen mit im Haushalt</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
nicht dokumentiert	4	11,1
Mutter	31	86,1
Vater	31	86,1
1. Bruder	17	47,2
2. Bruder	5	13,9
1. Schwester	15	41,7
2. Schwester	5	13,9
Großeltern	1	2,8

Die letzte einleitende Frage bezog sich darauf, ob bei der Kontrollperson eine Impfdokumentation vorlag.

Bei 88,9% der Kontrollpersonen lag eine Impfdokumentation vor, nur eine Person (2,8%) gab an keine Impfdokumentation zu besitzen, siehe Tabelle 33.

Tabelle 33: Impfdokumentation, Kontrollpersonen

<b>Impfdokumentation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
nicht dokumentiert	3	8,3
ja	32	88,9
nein	1	2,8
Gesamt	36	100,0

### **Frage 1**

**Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Tabelle 40.**

Die Frage wurde von den meisten Kontrollpersonen beantwortet. Das Infektionsrisiko für Tetanus wurde von den meisten Kontrollpersonen als „sehr hoch“ bzw. „hoch“ eingeschätzt (jeweils 13 Personen, je 36,1%). Für Masern wurde das Infektionsrisiko von 15 Personen als „sehr hoch“ eingestuft (41,7%). Für die restlichen Impfungen wurde das Infektionsrisiko vorrangig entweder als „hoch“ (Röteln von 15 Personen (41,7%), Mumps von 14 Personen (38,9%), Masern und Varizellen je von 13 Personen (36,1%) oder als „gering“ (Poliomyelitis von 12 Personen (33,3%), Hepatitis A von 11 Personen (30,6%), Hepatitis B von 10 Personen (27,8%) eingeschätzt.

### **Frage 2**

**Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Tabelle 41.**

Das Komplikationsrisiko der durch Impfungen vermeidbarer Erkrankungen wurde am häufigsten nicht beantwortet oder mit „weiß nicht“ beantwortet. 100,0% (36 Personen) der Kontrollpersonen beantworteten die Frage zu Influenza und Influenza H1N1 nicht. Unter den gegebenen Antworten wurde das Komplikationsrisiko am häufigsten mit „sehr hoch“ (Tetanus und Poliomyelitis je von 9 Personen (25,0%), Meningokokken von 6 Personen (16,7%)) oder „hoch“ (Röteln von 9 Personen (25,0%), Masern und Hepatitis B je von 7 Personen (19,4%), Diphtherie, Pertussis und Mumps je von 6 Personen (16,7%)) eingestuft.

### Frage 3

**Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein, Tabelle 42.**

Von den gegebenen Antworten wurde das Nebenwirkungsrisiko am häufigsten mit „weiß nicht“ (Masern und Röteln von je 44 Personen (44,4%), Hib und HPV von je 18 Personen (50,0%), Hepatitis A und B von je 17 Personen (47,2%)) angegeben. Am zweithäufigsten wurde das Nebenwirkungsrisiko für alle Impfungen, außer Influenza und Influenza H1N1, mit „gering“ (Diphtherie von 9 Personen (25,0%), Tetanus, Poliomyelitis Pertussis von 8 Personen (22,2%), Masern, Mumps, Röteln, Varizellen und Pneumokokken von je 7 Personen (19,4%)) eingeschätzt. Alle 36 (100,0%) Kontrollpersonen beantworteten die Frage zu Influenza und Influenza H1N1 nicht.

### Frage 4

**VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren, Tabelle 43 und 44.**

Mehrfachantworten waren möglich.

Die meisten Personen hatten über die Impfungen vom Kinderarzt (Poliomyelitis von 27 Personen (81,8%), je von 26 Personen Pertussis (83,9%), Mumps (81,3%), Masern (78,8%), Röteln (78,8%), je von 25 Personen Tetanus (75,8%), Diphtherie (78,1%)) oder vom Hausarzt (Influenza von 12 Personen (44,4%), Influenza H1N1 von 9 Personen (17,4%), Hepatitis B von 7 Personen (23,3%)) erfahren.

Von Hib (von 5 Personen (20,0%)), Hepatitis A (von 6 Personen (24,0%)) und HPV (von 8 Personen (34,8%)) erfuhren die meisten Personen am zweithäufigsten von Anderen von den Impfungen.

## Frage 5

**Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten, Tabelle 45.**

Die meisten Impfungen sind empfohlen worden (Tetanus und Masern 28-mal (77,8%), Poliomyelitis, Mumps und Röteln 26-mal (72,2%), Diphtherie 25-mal (69,4%).

Influenza (elfmal (30,6%)), Influenza H1N1 (zwölfmal (33,3%)) und HPV (zehnmal (27,8%)) wurden nicht empfohlen. Insgesamt wurde von wenigen Impfungen abgeraten, am häufigsten (sechsmal (16,7%)) wurde von der Influenza H1N1 Impfung abgeraten.

### 4.7.3 Ergebnisse des Fragebogens

Bei den meisten Patienten, die hierzu Angaben machten, lebte sowohl Mutter als auch Vater mit im Haushalt, bei 30,7% ein Bruder, bei 37,6% eine Schwester. Bei den meisten Kontrollpersonen lebten ebenfalls beide Elternteile mit im Haushalt, sowie bei 47,2% ein Bruder und bei 41,7% eine Schwester. 92,5% der JIA Patienten und 88,9% der Kontrollpersonen gaben an, einen Impfausweis zu besitzen.

Die JIA Patienten schätzen das Infektionsrisiko als „sehr hoch“ ein, alle weiteren Impfungen (nur Hib wurde hauptsächlich mit „weiß nicht“ eingestuft) wurden mit „hohem“ Infektionsrisiko bewertet. Von den Kontrollpersonen wurde durchgängig das Infektionsrisiko für Masern am höchsten eingeschätzt, für Tetanus sowohl „sehr hoch“ wie auch „hoch“, alle weiteren Impfungen wurden entweder als „hoch“ oder „gering“ eingestuft.

Für alle Erkrankungen wurde das Komplikationsrisiko mit „hoch“ bewertet, nur für Hib (hauptsächlich „weiß nicht“), Influenza und Influenza H1N1 (hauptsächlich nicht beantwortet) wichen die Ergebnisse der JIA Patienten ab. Die Kontrollpersonen machten zum Komplikationsrisiko wenige Angaben, hauptsächlich wurde eine Antwort ausgelassen oder mit „weiß nicht“ bewertet. Innerhalb der gegebenen Angaben wurde das Infektionsrisiko durchweg als „sehr hoch“ bzw. „hoch“ eingeschätzt.

Die JIA Patienten schätzten das Nebenwirkungsrisiko am häufigsten mit „gering“ ein. Die Kontrollpersonen konnten das Nebenwirkungsrisiko am häufigsten nicht einschätzen (Angabe „weiß nicht“), am zweithäufigsten wurde das Nebenwirkungsrisiko ebenfalls als „gering“ eingeschätzt.

Informationen bezüglich der Impfungen erhielten die JIA Patienten von Kinderärzten und Hausärzten, ebenso gestaltete es sich bei den Kontrollpersonen.

Den JIA Patienten wurden die meisten Impfungen empfohlen, lediglich von der Influenza H1N1 Impfung wurde vereinzelt abgeraten, ebenso wurden den Kontrollpersonen die meisten Impfungen (bis auf Influenza, Influenza H1N1 und HPV) empfohlen.



Alles in allem ähneln sich die Angaben der JIA Patienten und der Kontrollpersonen bezüglich der Einschätzung von Infektionsrisiko, Komplikationsrisiko, Nebenwirkungsrisiko sowie der Herkunft der Informationen. Es ist nicht ersichtlich, dass den Kindern mit JIA andere oder weniger Impfungen empfohlen wurden als den gesunden Kindern.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methodik**

Ziel der Fragestellung war es, die Immunisierungsraten der Patienten mit Juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) der Kinder- und Jugendrheumasprechstunde der Universitätskinderklinik und Poliklinik Würzburg im Vergleich zu gesunden Kindern zu beurteilen. Außerdem wurde die Konzentration der Impfantikörper beurteilt, um einen Einfluss der Grunderkrankung auf die Impfantwort zu evaluieren.

### **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Insgesamt wurden in dieser Arbeit von 126 JIA Patienten und von 102 Kontrollpersonen Impfungen, deren Grundimmunisierung mit der zugehörigen Anzahl an Impfungen ausgewertet sowie die Impfantikörper von Tetanus, Diphtherie, Pertussis und FSME gemessen.

#### **5.2.1 Diskussion der Fallzahlen**

Die Fallzahlen der JIA Patienten und der Kontrollpersonen waren mit 126 und 102 vergleichbar. Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen wies einen signifikanten Unterschied mit Mädchenwendigkeit auf. Diese Verteilung war anhand der Literatur nicht anders zu erwarten.

Innerhalb der Patientengruppe mit JIA war die Geschlechterverteilung der Patienten vergleichbar mit der aus der Literatur [9], Mädchen zu Jungen 2-3:1. Auch ließ sich eine gewisse Übereinstimmung der Subgruppenverteilung zwischen den Daten der Universität Würzburg und der Kerndokumentation von 2011 feststellen [3].

Im Vergleich mit den Daten der bundesdeutschen Kerndokumentation von 2011 zeigte sich, dass die Subgruppenverteilung unserer Patienten etwa den Häufigkeiten der Kerndokumentation entspricht. Auch der überwiegend weibliche, jedoch von Gruppe

zu Gruppe etwas variierende Anteil an Mädchen stimmte mit der Verteilung der Kerndokumentation grob überein. Die JIA Fälle der Kinder- und Jugendrheumasprechstunde der Universitätskinderklinik und Poliklinik Würzburg wurden allerdings auch in der Kerndokumentation gemeldet, sodass sich die beiden Kohorten überschneiden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Patientenkollektiv die publizierte Häufigkeitsverteilung der Erkrankung wiederspiegelte.

Auch die dokumentierte Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme war mit der Literatur übereinstimmend [9]. Ein Großteil der Patienten wurde lediglich mit NSAIDs therapiert. Konform mit den Behandlungsrichtlinien ist eine Therapie mit NSAIDs der erste Schritt einer Stufentherapie [9] und daher oft verwendet. Die weiteren größten Therapiegruppen, neben den Patienten ohne Therapie, stellten diejenigen mit einer Kombinationstherapie aus NSAIDs und DMARDs dar, gefolgt von den Patienten die lediglich mit einem DMARD therapiert wurden. Die Verteilung entspricht ebenfalls der Stufentherapie der Behandlungsrichtlinien [17].

Bei Betrachtung der einzelnen Medikamente fiel auf, dass Methotrexat bei unseren Patienten wie auch in der Literatur [9][51] das am häufigsten verwendete Medikament darstellte. Innerhalb der NSAIDs bestand nahezu ein Gleichgewicht zwischen Ibuprofen (von 37 Patienten eingenommen) und Naproxen (von 38 Patienten eingenommen). Unter den Biologika stellte Etanercept den am häufigsten verwendeten Wirkstoff dar, wie es auch in der Literatur zu finden ist [129].

Die Gesamtpräsentation der Patienten war sowohl von der Geschlechter-, als auch von der Subgruppenverteilung und der Medikation vergleichbar mit den Verteilungs- und Häufigkeitsangaben der Literatur. Die hier untersuchte Patientengruppe ist somit repräsentativ für JIA Patienten.

Die Erhebung der Daten der Kontrollpersonen erfolgte lediglich anhand von Ausschlusskriterien. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Datensammlung (unvollständige Datenerhebung und Dokumentation) konnten keine Matching Kriterien

angewendet werden. Dies hat zur Folge, dass Patienten- und Kontrollpersonen nicht „gemached“ wurden, ebenso erklärt dies den Unterschied im Altersmedian der Gruppen. Ein genaueres Aufeinanderabstimmen der beiden Gruppen hätte zu einer größeren Vergleichbarkeit geführt, ebenso eine größere Fallzahl der Kontrollpersonen.

### **5.2.2 Diskussion der Grundimmunisierungsraten und der Anzahl der Impfungen**

Zur Beurteilung der Grundimmunisierung aller berücksichtigter Probanden wurden die aktuellen Impfempfehlungen der STIKO zugrunde gelegt [130]. Bei Betrachtung der Grundimmunisierungsraten und der Anzahl der jeweils verabreichten Anzahl an Impfungen konnten lediglich für die Lebendimpfstoffe sowie für einige, als optional zu wertende Impfungen, eine bessere Immunisierung bei den gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden.

Bei genauer Betrachtung der Immunisierungsraten fiel auf, dass bei den Grundimmunisierungsraten des 6-fach Impfstoffs kein Unterschied zwischen den JIA Patienten und den Kontrollpersonen bestand. Lediglich bei der Anzahl der verabreichten Impfungen gegen *Haemophilus influenzae b* und Hepatitis B konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Diese Signifikanz ließ sich allerdings nur für die Anzahl der Impfungen finden und nicht für die Grundimmunisierungsraten. Daher ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis vernachlässigt werden kann, insbesondere da die Patienten beide Komponenten größtenteils im Rahmen der 6-fach Impfung und nicht separat erhalten hatten. Bezüglich der Bereitschaft zur Impfung mit Totimpfstoffen von Kindern mit kindlichem Rheuma deckt sich das Ergebnis mit der allgemeinen Praxis, dass Totimpfstoffe auch erkrankten und unter Therapie stehenden Kindern verabreicht werden können [76].

Die JIA Patienten waren signifikant weniger häufig gegen FSME, Pneumokokken, Meningokokken, HPV und Influenza grundimmunisiert als die Kontrollpersonen. Alle diese Impfungen sind Totimpfstoffe, wie auch die 6-fach Impfung. Trotzdem lag die Rate an Grundimmunisierung bei den Patienten signifikant niedriger als bei den

Kontrollpersonen. Für FSME, HPV und Influenza könnte dies daran liegen, dass die Impfungen als zusätzliche Impfungen aufgefasst werden und deshalb niedrigere Durchführungsraten haben. Bei einer 2017 durchgeführten deutschen Studie bezüglich der Durchführung von FSME konnte gezeigt werden, dass bei dieser Impfung keine hohe Compliance besteht [131]. Erst recht nicht dann, wenn die Patienten aufgrund von Erkrankung und Therapie nicht die optimalen Impfbedingungen im Vergleich zu gesunden Kindern aufweisen. Außerdem werden diese Impfungen nicht standardmäßig im frühen Kindesalter durchgeführt, sondern in aller Regel erst im späteren Kindes- bzw. Jugendalter [130], wenn die JIA schon diagnostiziert wurde und die Patienten auch nicht mehr sehr eng an ihren Pädiater angebunden sind, wie noch zu dem Zeitpunkt der Grundimmunisierung der Standardimpfungen. Und trotzdem ist die geringe Impfrate im Raum Würzburg erstaunlich, gilt dies doch als Risikogebiet für FSME Infektionen [132].

Sowohl die Impfung gegen Pneumokokken als auch die gegen Meningokokken sind mittlerweile Bestandteil des Impfkalenders der STIKO [130]. Bei einem durchschnittlichen Alter von 12,8 Jahren bei den JIA Patienten waren diese Impfungen im damals vorliegenden Impfkalender der STIKO nicht enthalten [133]–[137]. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum die JIA Patienten signifikant weniger häufig gegen diese Erkrankungen grundimmunisiert waren. Die Empfehlungen für die Meningokokken C Impfung wurde erst 2006 im Epidemiologischen Bulletin empfohlen [138]. Die Pneumokokken Konjugat-Impfung wurde ebenfalls erst 2006 für Kinder empfohlen, von 2002 bis 2005 lag lediglich eine Empfehlung für den Polysaccharidimpfstoff für Personen über 60 Jahren vor [135]–[139].

Bei der Gegenüberstellung fällt auf, dass von 10 Totimpfstoffen die JIA Patienten in 4 Impfungen prozentual besser grundimmunisiert waren (Diphtherie, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B) und die Kontrollpersonen den JIA Patienten in 5 Impfungen „überlegen“ waren (Pertussis, FSME, Pneumokokken, Meningokokken, Humane Papillomaviren). Bei der Tetanusimpfung war die Grundimmunisierungsrate identisch.

Bei den Lebendimpfstoffen zeigte sich durchgängig, dass die Kontrollpersonen eine bessere Grundimmunisierungsrate aufwiesen.

Sowohl bei der Grundimmunisierung gegen MMR als auch gegen VZV konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den JIA Patienten und den Kontrollpersonen gezeigt werden. Beide Impfungen sind Lebendimpfstoffe. Gerade bei den Lebendimpfstoffen besteht große Unsicherheit seitens der Ärzte und Eltern, ob Patienten mit kindlichem Rheuma diese Impfungen erhalten können [76]. Dies könnte eine Erklärung für den Unterschied zwischen den Impfdaten der Patienten und der Kontrollpersonen sein. Außerdem fällt auf, dass bei beiden Impfungen auch prozentual die Kontrollpersonen besser grundimmunisiert waren. Trotzdem sind die JIA Patienten bei der MMR Impfung noch relativ gut abgedeckt, währenddessen eine VZV Immunisierung bei den JIA Patienten noch deutlich seltener vorkommt als bei den Kontrollpersonen. Zum einen kann das daran liegen, dass die MMR Impfung bei den Eltern als wichtiger angesehen wird, als die gegen VZV [140]. Zum anderen ist zu beachten, dass nach dem aktuellen Impfkalender der STIKO die VZV Impfung bereits im Kindesalter angezeigt ist, dies aber zu dem Zeitpunkt, zu dem die meisten JIA Patienten in diesem Alter waren, noch nicht im Impfkalender enthalten war. Die Impfung gegen Varizellen wurde erstmals 2004 im Impfkalender der STIKO aufgeführt [137], in der Ausgabe von 2003 ist die Impfung noch nicht enthalten [136]. Das durchschnittliche Geburtsjahr der JIA Patienten war 1998. Die geringe Impfquote bei der Varizellenimpfung ließe sich dem entsprechend auch damit begründen, dass zum damaligen Zeitpunkt diese Impfung noch nicht flächendeckend empfohlen wurde [133]–[136].

Die Kontrollpersonen sind im Durchschnitt im Jahr 2001 geboren. Die Varizellenimpfung wurde ab dem Jahr 2004 empfohlen. Die Kontrollpersonen waren durchschnittlich jünger und somit 2004 in einem geeigneteren Alter für die Varizellenimpfung als die JIA Patienten. Somit ließe sich der Unterschied in der Grundimmunisierung auch mit dem unterschiedlichen Geburtsjahr der JIA Patienten und der Kontrollpersonen erklären und den daher nicht gleichen Empfehlungen zu den Standardimpfungen.

Limitierend für die Auswertung der Grundimmunisierung und der Anzahl der Impfungen war die unterschiedliche Anzahl an Impfdaten. Von den JIA Patienten lagen deutlich mehr Impfdaten (aus Kopien von Impfausweisen sowie von zurückgeschickten ausgefüllten Impftabellen) vor als bei den Kontrollpersonen. Dies machte den Vergleich der beiden Gruppen aufgrund nicht vergleichbarer Datengröße schwierig.

Mit einem systematischeren Aufbau, einer flächendeckenderen und lückenloseren Datenerhebung wäre die Untersuchung mit einer größeren Patientenzahl möglich gewesen. Höhere Fallzahlen der Patienten hätten außerdem eine bessere Vergleichbarkeit mit den Daten der Kerndokumentation [76] zur Folge gehabt.

Die gleiche Kritik gilt der Datenerhebung bei den Kontrollpersonen. Auch hier hätten ein längerer Erhebungszeitraum und eine systematischere Datenerfassung zu mehr Kontrollpersonen mit mehr Informationen bezüglich der durchgeführten Impfungen geführt. Dadurch hätten sich noch besser vergleichbare Gruppengrößen ergeben. In den dargestellten vergleichenden Analysen konnten keine grundlegenden Unterschiede zu publizierten Datensätzen festgestellt werden. Aus diesem Grund wird die Untersuchung der JIA Patienten, die dieser Arbeit zugrunde liegt, als letztlich repräsentativ beurteilt.

Ein weiterer Kritikpunkt gilt der Datenlage bezüglich der durchgeführten Impfungen. Bei 64,3% der JIA Patienten und von keiner Kontrollperson lag eine Kopie des Impfausweises vor. Die weiteren Informationen bezüglich der Impfungen wurden den Impftabellen entnommen, welche von den Eltern ausgefüllt worden waren. Bei den JIA Patienten lagen von insgesamt 73,8% Informationen bezüglich der Impfungen vor (64,3% durch Kopien des Impfausweises und weitere 9,5% aus den Impftabellen), bei den Kontrollpersonen lagen nur von 32,0% Informationen bezüglich der Impfungen vor und alle entstammten den von den Eltern ausgefüllten Tabellen. Insgesamt wäre ein größerer Anteil an Kopien des Impfausweises wünschenswert gewesen, um den Daten eine größere Aussagekraft zu geben. Eine gehobenere Datenerhebung mit vergleichbaren Fallzahlen, gematchten Gruppen und evidente Impfdaten hätten zu wissenschaftlicheren Vergleichsgruppen und damit zu einem bedeutenderen Ergebnis dieser Arbeit geführt.

### **5.2.3 Diskussion der Impfungen unter Therapie bei Patienten mit JIA**

Die Analyse der einzelnen Impfungen hat ergeben, dass einige der JIA Patienten unter laufender Therapie geimpft wurden. Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl der unter Therapie geimpften Kinder war eine Auswertung des Therapieeinflusses auf die Antikörperkonzentration mittels Signifikanztests statistisch nicht sinnvoll. Daher erfolgte lediglich eine deskriptive Aufstellung. Eine deutlich größere Fallzahl der JIA Patienten hätte eine weitreichendere Auswertung bezüglich der unterschiedlichen Therapieformen und ihrer eventuellen Auswirkungen auf die Antikörperkonzentrationen und den Impfschutz erlaubt. Im Anschluss hätte ein Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen weitere Erkenntnisse liefern können.

Die Analyse zeigt, dass vorrangig JIA Patienten unter NSAID Therapie geimpft wurden, einige Kinder erhielten DMARDs oder eine Kombination aus NSAIDs und DMARDs zum Impfzeitpunkt. Unter Biologika Therapie (als Monotherapie sowie in Kombination mit NSAIDs und DMARDs) erfolgten lediglich bei einem Kind eine Auffrischungsimpfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und FSME, ein weiteres Kind erhielt unter der dreifach Therapie zwei Auffrischungsimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie. Unter Biologika wurde sonst noch eine Meningokokken Impfung und eine gegen HPV verabreicht.

Drei Kinder unter NSAIDs und eines unter NSAIDs, DMARDs und Biologika bekam einen Lebendimpfstoff. Unter welchen genauen Umständen dieser Lebendimpfstoff verabreicht wurde, konnte nicht erhoben werden.

In dieser Auswertung wurden die einzelnen ImpfkompONENTEN betrachtet. Einige Impfstoffe werden nach gängiger Praxis in Kombination gegeben. Die Anzahl der unter Therapie geimpften JIA Patienten bzw. der verabreichten Impfungen ist daher geringer als die der gezählten ImpfkompONENTEN, da teilweise ein und derselbe Patient unter gleicher Therapie verschiedene ImpfkompONENTEN erhielt, die einzeln gezählt wurden. Bei den wenigen JIA Kindern, die einen Lebendimpfstoff erhielten, war ersichtlich, dass es sich bei den 17 gezählten Impfungen nur um drei Patienten handelte. Bei den Totimpfstoffen war diese Zuordnung aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der



Impfdaten nicht möglich. Grundimmunisierungen und Auffrischungen erfolgten in verschiedenen Kombinationen, weswegen die genaue Anzahl der Impfungen nicht eruierbar war. Eine größere Fallzahl an JIA Patienten hätte diese Auswertung aussagekräftiger gemacht. Nichtsdestotrotz zeigen die sehr geringen Zahlen, dass vom Impfen an JIA erkrankter Kinder generell, aber besonders wenn sie unter Therapie stehen eher Abstand gehalten wird – oder dies aufgrund der bereits abgeschlossenen Impfungen nicht mehr notwendig ist.

Die Auswertung der Grundimmunisierungsraten hat ergeben, dass die Kontrollpersonen durchgängig bessere Grundimmunisierungsraten bei den Lebendimpfstoffen aufwiesen. Bei den Totimpfstoffen waren teilweise die JIA Patienten besser grundimmunisiert, teilweise lag bei den Kontrollpersonen eine höhere Grundimmunisierungsrate vor. Die wenigen Impfungen, die den JIA Patienten unter laufender Therapie verabreicht wurden scheinen keinen Einfluss auf die Anzahl der Grundimmunisierungsraten zu haben. Dies mag zum einen daran liegen, dass nur wenige Kinder oder auch nur vereinzelt eine Impfung unter Therapie verabreicht wird. Zum Anderen kann der Grund hierfür auch in dem relativ späten durchschnittlichen Erkrankungsalter [9] liegen, da hier bereits die meisten Impfungen abgeschlossen sind und gar nicht mehr unter Therapie geimpft werden muss.

Weitere Forschung in diesem Bereich ist notwendig, um den Einfluss der in der JIA Therapie eingesetzten Wirkstoffe auf die Impfantwort beurteilen zu können. Dies müsste den potentiellen Einfluss der Grunderkrankung auf die Impfantwort berücksichtigen, aber auch den unterschiedlichen Wirkmechanismen Rechnung tragen, wodurch eine sehr große Fallzahl der Studie notwendig wird. Ergebnisse einer solchen Untersuchung sind notwendig um Ärzten, die JIA Patienten behandeln, Evidenz basierte Empfehlungen zur Impfung ihrer Patienten an die Hand zu geben.

#### **5.2.4 Diskussion der Antikörperkonzentrationen**

Die Antikörperkonzentrationen wurden mit etablierten Standard Test Kits durchgeführt [118][120][121]. Die Zuordnung der Konzentration zu einer Impfpfehlung erfolgte durch das durchführende Labor anhand von Referenzquellen. Beim Vergleich der gemessenen Antikörperkonzentrationen zwischen Probanden und Kontrollpersonen fiel auf, dass weder bei der Tetanus Impfung, noch der Diphtherie Impfung, noch bei der Pertussis Impfung, noch bei der FSME Impfung ein signifikanter Unterschied der Antikörperkonzentrationen bestand. JIA Patienten reagierten auf die erhaltenen Impfungen also nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen.

Weiterhin wurde untersucht, ob innerhalb der Gruppe der JIA Patienten eine Variable zu finden ist, die Einfluss auf die Antikörperkonzentrationen bzw. die Empfehlungen zur Auffrischungsimpfung hat. Mehrere Einflussfaktoren wurden hierzu untersucht. Das Alter bei Erstdiagnose der JIA, die Dauer der Erkrankung und der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme, anhand welcher dann die Antikörperkonzentration gemessen wurde.

Für alle JIA Patienten wurden die jeweiligen Einflussfaktoren berechnet. Aufgrund der großen Streuung der Werte wurde eine Stratifizierung vorgenommen, um größere Gruppen innerhalb des Vergleichs zu bilden.

Für die Tetanusimpfung zeigte sich ein Trend, dass Patienten, die bei der Erstdiagnose älter waren (4 bis 18 Jahre), eine Auffrischung zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen bekamen als solche, die früher erkrankt waren (0 bis 4 Jahre). Für die Diphtherieimpfung konnte kein signifikanter Unterschied in der Auffrischungsempfehlung in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose gezeigt werden.

Für die Pertussisimpfung zeigte sich der Trend, dass Patienten, die bei Erstdiagnose jünger waren, eher positive Antikörperkonzentrationen hatten. Aufgrund der Tatsache, dass die Antikörperkonzentrationen von Pertussis nicht mit einer Impfpfehlung korreliert werden konnten, war ein Vergleich dieses Ergebnisses mit denen der anderen Impfungen nicht möglich.

Für die FSME Impfung zeigte sich ein ähnlicher Trend wie bei der Tetanusimpfung, dass die Patienten, die bei Erstdiagnose älter waren (4 bis 18 Jahre) eine Auffrischungsempfehlung zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen bekommen haben als Patienten, die in jüngerem Alter (0 bis 4 Jahre) bereits an JIA erkrankt sind.

Zwei Vermutungen zur Interpretation dieser Ergebnisse sind denkbar. Die erst später notwendige Auffrischung könnte entweder dadurch bedingt sein, dass die älteren Kinder über eine bessere Antikörperbildung verfügen, zum anderen könnte sich der kürzere Einfluss der Erkrankung positiv auf die Antikörperkonzentration ausgewirkt haben.

Daher war der im Folgenden untersuchte Einflussfaktor auf die Empfehlungen zur Auffrischungsimpfung die Dauer der Erkrankung. Hierzu wurden die Patienten in Subgruppen aufgeteilt, die Dauer der Erkrankung wurde gruppiert in 0 bis 2 Jahre, 2 bis 5 Jahre, 5 bis 10 Jahre und mehr als 10 Jahre.

Für die Tetanusimpfung konnte kein signifikanter Unterschied für die Empfehlung der Auffrischungsimpfung beeinflusst durch die Dauer der Erkrankung gezeigt werden. Ebenso konnte bei der Diphtherieimpfung kein signifikanter Unterschied für die Auffrischungsempfehlungen in Bezug auf die Dauer der Erkrankung gesehen werden. Aufgrund der Nichtinterpretierbarkeit der Pertussisimpfung konnte keine Auffrischungsimpfung empfohlen werden, sondern nur die Antikörperkonzentrationen beschrieben werden. Trotzdem konnte auch hier kein signifikanter Unterschied für die jeweilige Antikörper-Konzentration und die Dauer der Erkrankung gesehen werden. Einzig bei der FSME Impfung konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Je kürzer die JIA Patienten erkrankt waren, desto später wurde ihnen die Auffrischungsimpfung empfohlen.

Einzig bei der FSME Impfung wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Zeitpunkt der Empfehlung zur Auffrischungsimpfung festgestellt. Bei der FSME Impfung handelt es sich um eine freiwillige Impfung, die nicht zu einem fest vorgeschriebenen Zeitpunkt im Impfkalender der STIKO vorgesehen ist [130]. Die meisten der vorgeschriebenen Standardimpfungen werden bereits vor dem durchschnittlichen Ersterkrankungsalter der JIA durchgeführt. Die FSME Impfung

hingegen, kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt durchgeführt werden, ggf. also auch bei bereits erkrankten Kindern. Dies wäre ein Ansatz, den Einfluss des Erkrankungsalters bei der FSME Impfung zu erklären.

Als letzter Einflussfaktor innerhalb der Gruppe der JIA Patienten wurde der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme untersucht. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, 0 bis 5 Jahre und mehr als 5 Jahre.

Für die Tetanusimpfung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Impfempfehlung und dem Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme gezeigt werden. Bei einem kürzeren Abstand zwischen der letzten Impfung und der Blutentnahme wurde die Auffrischung zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen. Für die Diphtherieimpfung konnte kein signifikanter Unterschied für den Einflussfaktor „Abstand zwischen letzter Auffrischungsimpfung und Blutentnahme“ gezeigt werden. Auch bei der Pertussisimpfung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Interpretation der Antikörper-Konzentration gezeigt werden. Für die FSME Impfung konnte ein signifikanter Einfluss des Abstands zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme und der Empfehlung zur Auffrischungsimpfung gefunden werden. Hier wurde die spätere Auffrischung ebenfalls dann empfohlen, wenn weniger Zeit zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme lag.

Zusammenfassend konnte bei der Tetanusimpfung sowie bei der FSME Impfung ein Einfluss des Abstands zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme zu der dann empfohlenen Auffrischung gefunden werden. Da die Interpretation der Antikörper-Konzentration der Pertussisimpfung nicht mit einer Auffrischungsempfehlung korreliert werden konnte, soll diese für die Betrachtung dieser Ergebnisse außer Acht gelassen werden. Nur bei der Diphtherieimpfung ließ sich kein Einfluss des Abstands zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme und der daraufhin empfohlenen Auffrischungsimpfung finden.

Eine Studie aus Innsbruck kommt zu gegenteiligen Ergebnissen, hier konnte für die Diphtherie Impfung ein Abfall der Antikörperkonzentration gezeigt werden. Außerdem sei das Ergebnis der Auffrischung dadurch zu verbessern, wenn der Abstand zur letzten vorausgegangenen Impfung nicht allzu lang her war [141].

Weitere Studien decken sich mit unseren Ergebnissen, dass der Abstand zur letzten Impfung Einfluss auf die weitere Impfempfehlung hat.

Eine Studie zur Auffrischung der Hepatitis B Impfung hat ergeben, dass je kürzer der Abstand zur Boosterimpfung war, desto höher waren die daraufhin gemessenen Titer [142]. Des Weiteren korreliert bei der Hepatitis B Impfung ein hoher Titer nach der Grundimmunisierung mit einem besseren Titer nach der Auffrischung [142] bzw. je höher der Titer vor der Auffrischung ist, umso höher sind die danach gemessenen Titer [143]. Außerdem seien Erwachsene untersucht worden, die trotz Grundimmunisierung im Kindesalter trotzdem später eine Auffrischung benötigten [142]. Eine weitere Studie beobachtete, dass das gemessene HBs Antigen bereits innerhalb von drei Jahren nach Auffrischungsimpfung abfiel [144]. Ebenfalls auf die Hepatitis A Impfung bezogen konnte gezeigt werden, dass es eine Regression des Titers nach 5 Jahren nach Grundimmunisierungsabschluss gibt, benutze man diesen Abfall für eine weitere Rechnung würde der Titer für ca. 24 Jahre halten, Auffrischungsimpfungen seien aber sinnvoll [145]. Eine weitere Studie konnten den jährlichen Titerabfall nach Hepatitis A Impfung um ca. 25% belegen [146].

Es gibt einen nachweisbaren Einfluss, dass der Zeitpunkt ab wann eine erneute Auffrischungsimpfung erfolgen sollte, mit dem Abstand zur vorhergegangenen Impfung korreliert. Die Antikörperkonzentration fällt im Laufe der Zeit nach der Impfung, sodass nach einer längeren Zeit nach der Impfung weniger Antikörper gemessen werden konnten und daher ein früherer Auffrischungszeitpunkt empfohlen wurde. Diese Beobachtung scheint u.a. auch der Grund dafür zu sein, warum von der STIKO regelmäßige Auffrischungsimpfungen nach festgelegten Abständen zur vorausgegangenen Impfung empfohlen werden [130]. Daher folgt die Schlussfolgerung, dass es sich beim Ergebnis der Diphtherieimpfung um einen Ausreißer handelt.

Limitierend bei der Auswertung der gemessenen Antikörperkonzentrationen war, dass die Antikörperkonzentrationen der Pertussis Impfung keine Interpretation bezüglich einer Impfempfehlung zuließen. Beim Test wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei den gemessenen Antikörperkonzentrationen lediglich um „arbitrary units“, also um willkürliche festgelegte Einheiten handle. Daher bestünde kein Zusammenhang zwischen Antikörperkonzentration und Immunität.

Erschwerend in der Analyse der Einflussfaktoren innerhalb der JIA Patienten war die kleine Fallzahl. Sinnvoll wäre eine erneute Durchführung der Untersuchung mit einer größeren Fallzahl an JIA Patienten, dies würde größere Gruppen ermöglichen bzw. eine Stratifizierung ersetzen.

In dieser Untersuchung wurde der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme nur bei den JIA Patienten untersucht. Ein generell einheitlicher Abstand zwischen der letzten erfolgten Impfung und der von uns durchgeführten Blutentnahme wurde nicht eingehalten. Im Rahmen der Datenerhebung war dieses strukturierte Vorgehen nicht realisierbar, hätte die Aussagekraft der Studie allerdings steigern können und wäre daher wünschenswert gewesen.

### **5.2.5 Diskussion des Fragebogens**

Bezüglich des Fragebogens ließ sich feststellen, dass die Einschätzungen des Infektionsrisikos sowohl von den JIA Patienten als auch von den Kontrollpersonen einheitlich bewertet wurden. Bei der Einschätzung des Komplikationsrisikos deckten sich die Aussagen weniger deutlich, aber sowohl die Einschätzung der Nebenwirkungen der Impfungen als auch die Informationsquellen zu den Impfungen wiesen kaum Unterschiede auf. Aufgrund des Aufbaus der Fragen ist zu berücksichtigen, dass die Qualität der Antworten der Eltern auch von der Qualität der ärztlichen Aufklärung bedingt wird.

Untersuchungen unter Eltern in Österreich haben ergeben, dass trotz generell positiver Einstellung in Bezug auf Impfungen nicht alle empfohlenen Impfungen durchgeführt wurden [147]. Eine ausführliche und verständliche Aufklärung der Eltern könnte dann

auch den Erfolg der Impfungen beeinflussen. Ein höherer Wissenstand bei den Eltern ließe sich dann vermutlich in ähnlichen Fragebögen widerspiegeln.

Es schien keinen grundlegenden Informationsunterschied zwischen den Eltern bzw. den JIA Patienten selbst und den gesunden Kontrollpersonen zu geben. Und auch bei den Empfehlungen waren kaum Unterschiede ersichtlich. In Österreich wurde zum einen ausreichende Informationen bezüglich Impfungen als positiv bewertet, zum anderen spielte eine vertrauensvolle Arzt-Eltern Beziehung eine wichtige Rolle in der Beratung bezüglich Impfungen [147].

Diese Erkenntnis deckt sich nicht mit der generellen Unsicherheit, welche Impfungen bei Kindern mit JIA verabreicht werden können [76]. Da die meisten Kinder erst in einem Alter erkranken, bei dem die Grundimmunisierung bereits abgeschlossen ist [9], könnte dies erklären, warum die auch bei den JIA Patienten angegeben wurde, dass sie die meisten Impfungen empfohlen bekommen haben, da zum Zeitpunkt der Empfehlung noch gar keine Erkrankung aufgetreten war.

## 6 Konklusion

Die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine Erkrankung des Kinder- und Jugendalters, bei der u.a. aufgrund der immunsuppressiven Therapie, große Unsicherheit bezüglich der Durchführbarkeit von Impfungen besteht. Trotzdem konnte mit unserer Studie gezeigt werden, dass es im Vergleich zu gesunden Kindern lediglich ein Unterschied in der Grundimmunisierung von Lebendimpfstoffen besteht. Die Grundimmunisierung von den Totimpfstoffen zeigte keine Unterschiede zwischen den JIA Patienten und den Kontrollpersonen. Ebenso zeigte die Konzentration der Antikörper der von uns getesteten Impfungen keinen Unterschied zwischen Kindern mit JIA und gesunden Kontrollpersonen. Außerdem konnte auch innerhalb der Gruppe der JIA Patienten kein krankheitsspezifischer Einfluss auf die Konzentration der Antikörper gezeigt werden. Dennoch sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit in Bezug auf impfpräventable Erkrankungen bei immunsupprimierten JIA Patienten bestehen und die Eltern aktiv über die Möglichkeit von Impfungen informiert werden.



## 7 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Geschlechterverteilung als auch die Subgruppenverteilung der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) Patienten den Angaben der Literatur entspricht. Größe, Geschlechterverteilung und Antikörperkonzentrationen der Kontrollpersonengruppe waren vergleichbar mit dem Kollektiv der JIA Patienten. Lediglich die Impfdokumentation war bei den Kontrollpersonen deutlich unvollständiger.

Im Vergleich zwischen den JIA Patienten und den Kontrollpersonen konnte nur für die Lebendimpfstoffe eine häufigere Immunisierung bei den Kontrollpersonen gezeigt und erklärt werden, sowohl bei der Grundimmunisierung als auch bei der Anzahl der verabreichten Impfungen. Hier spiegelt sich möglicherweise die Empfehlung wieder, Kinder mit autoimmunen Erkrankungen unter pharmakologisch relevanter immunsuppressiver Therapie nicht mit Lebendimpfstoffen zu impfen. Auch das Unwissen über die Möglichkeiten, nach bestimmten individuellen Überlegungen und milder Immunsuppression auch unter immunsuppressiver Medikation Lebendimpfstoffe zu impfen, spielt möglicherweise eine Rolle. Ein großer Anteil der JIA Patienten unserer Studie ohne Impfschutz gegen VZV sind allerdings in Jahren geboren, in denen die VZV Impfungen noch nicht fester Bestandteil der STIKO Impfeempfehlung war.

Im Vergleich der gemessenen Antikörperkonzentrationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit JIA und der Kontrollgruppe gefunden werden. Innerhalb der JIA Patienten konnten krankheitsspezifische Einflüsse, wie die Dauer der Erkrankung, auf die Antikörperkonzentrationen und der daraus resultierenden Empfehlung zur Auffrischung ausgeschlossen werden. Lediglich der Abstand zwischen der letzten Auffrischungsimpfung und der Blutentnahme hatte Einfluss auf die Empfehlung nach Beurteilung der Antikörperkonzentrationen, wann eine erneute Auffrischung durchzuführen sei. Titer fallen nach einer gewissen Zeit ab, diese Tatsache begründet die von der STIKO empfohlenen Auffrischungsimpfungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit JIA nach einer Impfung gleiche Antikörperkonzentrationen aufweisen wie gesunde Kinder.

Insgesamt zeigen somit Patienten mit JIA ein ähnliches Impfverhalten wie gesunde Kinder. Dennoch lässt die Auswertung der Fragebögen vermuten, dass nicht von allen Eltern das Infektionsrisiko oder die Notwendigkeit von Impfungen hoch geschätzt werden und oft Sorge bezüglich Nebenwirkungen bestehen. Hier wäre eine weitere Information der Eltern sinnvoll.

## **8 Abstract**

### **Vaccination status of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis**

#### **Background**

Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) suffer from an increased risk for infection which has been found to be either disease- or treatment-related. Therefore vaccination becomes an important preventive procedure in protecting children with JIA.

#### **Aims**

We analyzed the vaccination status of patients with JIA and compared their response antibodies with those of healthy children to elucidate whether JIA influences antibody response to vaccination.

#### **Methods**

This retrospective-controlled case-control study was designed to evaluate the vaccination status of all patients suffering from JIA visiting the Pediatric Rheumatic Outpatient Clinic of the University Hospital of Wuerzburg. We collected data concerning the number of received vaccinations by virtue of the vaccination records from 93 children with JIA and 33 healthy controls. Blood samples for serology were taken from 126 patients and 102 healthy controls.

#### **Results**

The group of JIA patients consists of 87 (69%) girls and 39 (31%) boys. The distribution of the disease subgroups was similar to literature references. Medication records from

119 patients were analyzed: 16.8% were off medication, 34.5% took NSAIDs, 15.2% DMARDs, 16.8% took a combination of NSAIDs and DMARDs.

The comparison of received vaccinations showed that healthy controls had better immunization rates for *tick-borne encephalitis*, *pneumococcus*, *meningococcus*, *humanpapillomavirus* and *influenza*, also healthy controls had better immunization rates against *measles*, *mumps*, *rubella* and *chickenpox*. Both vaccines are live vaccines for which there is less information and references concerning the vaccination safety for children suffering from JIA and being treated with immunosuppressive drugs.

Furthermore we compared the antibodies after vaccination against *tetanus*, *diphtheria*, *pertussis* and *tick-borne encephalitis* between JIA patients and healthy controls. There was no significant difference between the antibodies after vaccination. When antibody concentrations were too low to be considered protective a recommendation for a booster vaccination was provided. In addition a number of potentially influencing variables were analyzed to assess their potential to influence antibody response to vaccination: we tested the influence of age when JIA was firstly diagnosed, the duration of disease and the interval between the last booster vaccination and blood withdrawal. All but one of these parameters showed no influence within the JIA group. Only the interval between last booster vaccination and blood withdrawal showed significant results for *tetanus* and *tick-borne encephalitis*. These results are in line with the fact that antibody concentrations decline over time. While these results have been published for healthy children our data are unique for patients suffering from JIA.

We asked the JIA patients, the healthy controls or their parents to fill out a questionnaire exploring their perceptions of the side effect of vaccinations, the risks of the diseases without vaccination and the source of their medical information. The answers to any of these questions were similar between groups.

## **Discussion and Conclusion**

In summary, our study shows that children with JIA receive fewer vaccinations with live vaccines, for all other vaccinations vaccination rates are similar to healthy controls. Vaccinated JIA patients develop a similar antibody response as healthy controls. Only the time between the last booster vaccination and time point of blood withdrawal within the patients group show significant results.

## 9 Quellenverzeichnis

- [1] G. F. Still, "On a Form of Chronic Joint Disease in Children," *Med. Chir. Trans.*, vol. 80, p. 47–60.9, 1896.
- [2] R. E. Petty, T. R. Southwood, P. Manners, J. Baum, D. N. Glass, X. He, J. Maldonado-cocco, J. Orozco-alcala, and A. Prieur, "International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision , Edmonton , 2001 rig s er," *J. Rheumatol.*, vol. 31, no. 2, 2001.
- [3] "Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher." [Online]. Available: <http://www.gkjr.de/381.html>. [Accessed: 10-Nov-2015].
- [4] P. J. Manners and C. Bower, "Worldwide prevalence of juvenile arthritis - Why does it vary so much?," *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 7, pp. 1520–1530, 2002.
- [5] K. G. Oen and M. Cheang, "Seminars in arthritis and rheumatism," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 26, 1996.
- [6] L. Berntson, A. Fasth, B. Andersson-gäre, J. O. N. Kristinsson, P. Lahdenne, G. Marhaug, S. Nielsen, P. Pelkonen, and E. Svensson, "Construct Validity of ILAR and EULAR Criteria in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Population Based Incidence Study from the Nordic Countries," *J. Rheumatol.*, vol. 28, no. 12, pp. 2737–2743, 2001.
- [7] L. S. Peterson, T. Mason, A. M. Nelson, W. M. O'Fallon, and S. E. Gabriel, "Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing?," *Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 8, pp. 1385–1390, 1996.
- [8] A. Usenbo, V. Kramer, T. Young, and A. Musekiwa, "Prevalence of Arthritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS One*, vol. 10, no. 8, p. e0133858, 2015.
- [9] N. Wagner and G. Dannecker, *Pädiatrische Rheumatologie*, 2. Auflage. 2014.
- [10] A. Ravelli and A. Martini, "Juvenile idiopathic arthritis.," *Lancet (London, England)*, vol. 369, no. 9563, pp. 767–78, 2007.
- [11] C. Boros and B. Whitehead, "Juvenile idiopathic arthritis," *Aust. Fam. Physician*, vol. 39, no. 9, pp. 630–636, 2010.
- [12] C. Rietschel and K. Latta, "Rheumatische Gelenkerkrankungen im Kindes- und Jugendalter," *Orthopade*, vol. 41, no. 3, pp. 227–240, 2012.
- [13] K. H. Kim and D. S. Kim, "Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis," *Korean J. Pediatr.*, vol. 53, no. 11, p. 931, 2010.
- [14] S. Singh and S. Mehra, "Approach to polyarthritis.," *Indian J. Pediatr.*, vol. 77, no. 9, pp. 1005–1010, 2010.

- [15] "Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)." [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-m05-m14.htm>. [Accessed: 10-Nov-2015].
- [16] E. Müller-Godeffroy, H. Lehmann, R. M. Küster, and U. Thyen, "Lebensqualität und psychosoziale Anpassung bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis und reaktiven Arthritiden," *Z Rheumatol*, vol. 64, pp. 177–187, 2005.
- [17] AWMF, "Leitlinie Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis," *Awmf*, no. 027, 2011.
- [18] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, and K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflag. 2009.
- [19] E. Giannini, E. Brewer, M. Miller, D. Gibbas, M. Passo, H. Hoyeraal, B. Bernstein, D. Person, C. Fink, and L. Sawyer, "Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.," *J Pediatr*, vol. 117, no. 4, pp. 645–52, 1990.
- [20] T. K. Kvien, H. M. Høyeraal, and B. Sandstad, "Naproxen and Acetylsalicylic Acid in the Treatment of Pauciarticular and Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis Assessment of Tolerance and Efficacy in a Single-centre 24-week Double-blind Parallel Study," *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 13, no. 4, pp. 342–350, 1984.
- [21] I. Foeldvari, I. S. Szer, L. S. Zemel, D. J. Lovell, E. H. Giannini, J. L. Robbins, C. R. West, G. Steidle, S. Krishnaswami, and B. J. Bloom, "A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis.," *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 1, pp. 174–82, 2009.
- [22] "Fachinformation Celecoxib," 2014.
- [23] "Fachinformation Etoricoxib," 2015.
- [24] N. Ruperto, K. J. Murray, V. Gerloni, N. Wulffraat, S. K. Feitosa De Oliveira, F. Falcini, P. Dolezalova, M. Alessio, R. Burgos-Vargas, F. Corona, R. Vesely, H. Foster, J. Davidson, F. Zulian, L. Asplin, E. Baildam, J. G. Consuegra, H. Ozdogan, R. Saurenmann, R. Joos, A. Pistorio, P. Woo, and A. Martini, "A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate," *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 7, pp. 2191–2201, 2004.
- [25] K. Visser and D. M. F. M. van der Heijde, "Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature.," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 27, no. 6, pp. 1017–25, 2009.

- [26] T. Niehues, G. Horneff, H. Michels, M. S. Höck, and L. Schuchmann, "Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria.," *Rheumatol. Int.*, vol. 25, no. 3, pp. 169–78, 2005.
- [27] "Fachinformation Methotrexat," 2013.
- [28] E. H. Giannini, E. J. Brewer, N. Kuzmina, A. Shaikov, A. Maximov, I. Vorontsov, C. W. Fink, A. J. Newman, J. T. Cassidy, and L. S. Zemel, "Methotrexat in resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 18, pp. 1318–1327, 1993.
- [29] A. Céspedes-Cruz, R. Gutiérrez-Suárez, A. Pistorio, A. Ravelli, A. Loy, K. J. Murray, V. Gerloni, N. Wulffraat, S. Oliveira, J. Walsh, I. C. Penades, M. G. Alpigiani, P. Lahdenne, C. Saad-Magalhães, E. Cortis, L. Lepore, Y. Kimura, C. Wouters, A. Martini, and N. Ruperto, "Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 3, pp. 309–14, 2008.
- [30] M. A. van Rossum, T. J. Fiselier, M. J. Franssen, A. H. Zwinderman, R. ten Cate, W. H. van Suijlekom-Smit, Lisette W van Luijk, R. M. van Soesbergen, N. M. Wulffraat, J. C. M. Oostveen, W. Kuis, P. F. Dijkstra, C. F. van Ede, and B. a C. Dijkmans, *Effects of Sulfasalazine Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis : Clinical and Radiological Observations*. 2006.
- [31] M. a J. van Rossum, R. M. van Soesbergen, M. Boers, A. H. Zwinderman, T. J. W. Fiselier, M. J. a M. Franssen, R. ten Cate, L. W. a van Suijlekom-Smit, N. M. Wulffraat, W. H. J. van Luijk, J. C. M. Oostveen, W. Kuis, and B. a C. Dijkmans, "Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 11, pp. 1518–24, 2007.
- [32] "Fachinformation Sulfasalazin," 2014.
- [33] V. Strand, S. Cohen, M. Schiff, A. Weaver, R. Fleischmann, G. Cannon, R. Fox, L. Moreland, N. Olsen, D. Furst, J. Caldwell, J. Kaine, J. Sharp, F. Hurley, and I. Loew-Friedrich, "Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group," *Arch Intern Med*, vol. 159, no. 21, pp. 2542–2550, 1999.
- [34] J. S. Smolen, J. R. Kalden, D. L. Scott, B. Rozman, T. K. Kvien, A. Larsen, I. Loew-Friedrich, C. Oed, and R. Rosenburg, "Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial," *Lancet*, vol. 353, no. 9149, pp. 259–266, 1999.
- [35] E. Silverman, R. Mouy, L. Spiegel, L. K. Jung, R. K. Saurenmann, P. Lahdenne, G.



- Horneff, I. Calvo, I. S. Szer, K. Simpson, J. a Stewart, and V. Strand, "Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 16, pp. 1655–66, 2005.
- [36] "Fachinformation Leflunomid," 2015.
- [37] T. Kvien, H. Hoyeraal, and B. Sandstad, "Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center couple blind comparative study," *J. Rheumatol.*, pp. 118–123, 1986.
- [38] Y. Lin, Y. Yang, M. Tsai, and B. Chiang, "Long-term effects of azathioprine therapy for juvenile rheumatoid arthritis.," *J. Formos. Med. Assoc.*, pp. 330–335, 2000.
- [39] "Fachinformation Azathioprin," 2013.
- [40] "Fachinformation Cyclophosphamid," 2015.
- [41] "Fachinformation Ciclosporin," 2014.
- [42] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, M. Plebani, F. Zacchello, and P. Manners, "Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: A double-blind trial," *Rheumatology*, vol. 43, no. 10, pp. 1288–1291, 2004.
- [43] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, C. Agosto, C. Gigante, and F. Zacchello, "Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis," *Rheumatology*, vol. 42, no. 10, pp. 1254–1259, 2003.
- [44] M. et al Trautmann, "Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen," *Bundesgesundheitsblatt*, vol. 54, pp. 1135–1144, 2011.
- [45] D. Wolf and J. Clausen, "Merkblatt Soziale Hilfen Biologika/Biosimilars," 2015.
- [46] D. J. Lovell, E. H. Giannini, A. Reiff, G. D. Cawkwell, E. D. Silverman, J. J. Nocton, L. D. Stein, A. Gedalia, N. T. Ilowite, C. A. Wallace, J. Whitmore, and B. K. Finck, "Etanercept in Children With Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, pp. 763–769, 2000.
- [47] D. J. Lovell, A. Reiff, O. Y. Jones, R. Schneider, J. Nocton, L. D. Stein, A. Gedalia, N. T. Ilowite, C. a Wallace, J. B. Whitmore, B. White, and E. H. Giannini, "Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 6, pp. 1987–94, 2006.
- [48] D. J. Lovell, A. Reiff, N. T. Ilowite, C. a Wallace, Y. Chon, S.-L. Lin, S. W. Baumgartner, and E. H. Giannini, "Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis.,"

*Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 5, pp. 1496–504, 2008.

- [49] P. Quartier, P. Taupin, F. Bourdeaut, I. Lemelle, P. Pillet, M. Bost, J. Sibilia, I. Koné-Paut, S. Gandon-Laloum, M. LeBideau, B. Bader-Meunier, R. Mouy, M. Debré, P. Landais, and A. M. Prieur, “Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 4, pp. 1093–1101, 2003.
- [50] G. Horneff, F. De Bock, I. Foeldvari, H. J. Girschick, H. Michels, D. Moebius, and H. Schmeling, “Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 4, pp. 519–25, 2009.
- [51] N. T. Ilowite, “Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis,” *Pediatrics*, vol. 109, no. 1, pp. 109–115, 2002.
- [52] G. Horneff, H. Schmeling, T. Biedermann, I. Foeldvari, G. Ganser, H. J. Girschick, T. Hospach, H. I. Huppertz, R. Keitzer, R. M. Küster, H. Michels, D. Moebius, B. Rogalski, and a Thon, “The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 63, no. 12, pp. 1638–1644, 2004.
- [53] “Fachinformation Etanercept,” 2015.
- [54] “Fachinformation Etanercept für Kinder und Jugendliche,” 2015.
- [55] D. J. Lovell, N. Ruperto, S. Goodman, A. Reiff, L. Jung, K. Jarosova, D. Nemcova, R. Mouy, C. Sandborg, J. Bohnsack, D. Elewaut, I. Foeldvari, V. Gerloni, J. Rovensky, K. Minden, R. K. Vehe, L. W. Weiner, G. Horneff, H.-I. Huppertz, N. Y. Olson, J. R. Medich, R. Carcereri-De-Prati, M. J. McIlraith, E. H. Giannini, and A. Martini, “Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, pp. 810–820, 2008.
- [56] D. J. Kingsbury, B. Bader-Meunier, G. Patel, V. Arora, J. Kalabic, and H. Kupper, “Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 33, no. 10, pp. 1433–41, 2014.
- [57] “Fachinformation Adalimumab,” 2015.
- [58] N. Ruperto, D. J. Lovell, R. Cuttica, N. Wilkinson, P. Woo, G. Espada, C. Wouters, E. D. Silverman, Z. Balogh, M. Henrickson, M.-T. Apaz, E. Baildam, A. Fasth, V. Gerloni, P. Lahdenne, A.-M. Prieur, A. Ravelli, R. K. Saurenmann, M. L. Gamir, N. Wulffraat, L. Marodi, R. E. Petty, R. Joos, F. Zulian, D. McCurdy, B. L. Myones, K. Nagy, P. Reuman, I. Szer, S. Travers, A. Beutler, G. Keenan, J. Clark, S. Visvanathan, A. Fasanmade, A. Raychaudhuri, A. Mendelsohn, A. Martini, and E. H. Giannini, “A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 9, pp. 3096–106, 2007.

- [59] "Fachinformation Infliximab," 2015.
- [60] S. Yokota, T. Imagawa, M. Mori, T. Miyamae, Y. Aihara, S. Takei, N. Iwata, H. Umebayashi, T. Murata, M. Miyoshi, M. Tomiita, N. Nishimoto, and T. Kishimoto, "Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial.," *Lancet (London, England)*, vol. 371, no. 9617, pp. 998–1006, 2008.
- [61] F. De Benedetti, H. I. Brunner, N. Ruperto, A. Kenwright, S. Wright, I. Calvo, R. Cuttica, A. Ravelli, R. Schneider, P. Woo, C. Wouters, R. Xavier, L. Zemel, E. Baidam, R. Burgos-Vargas, P. Dolezalova, S. M. Garay, R. Merino, R. Joos, A. Grom, N. Wulffraat, Z. Zuber, F. Zulian, D. Lovell, and A. Martini, "Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 25, pp. 2385–2395, 2012.
- [62] T. Imagawa, S. Yokota, M. Mori, T. Miyamae, S. Takei, H. Imanaka, Y. Nerome, N. Iwata, T. Murata, M. Miyoshi, N. Nishimoto, and T. Kishimoto, "Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis," *Mod. Rheumatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 109–115, 2012.
- [63] "Fachinformation Tocilizumab," 2015.
- [64] N. Ilowite, O. Porras, A. Reiff, S. Rudge, M. Punaro, A. Martin, R. Allen, T. Harville, Y.-N. Sun, T. Bevirt, G. Aras, and B. Appleton, "Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study.," *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, no. 2, pp. 129–37, 2009.
- [65] T. Lequerré, P. Quartier, D. Rosellini, F. Alaoui, M. De Bandt, O. Mejjad, I. Kone-Paut, M. Michel, E. Dernis, M. Khellaf, N. Limal, C. Job-Deslandre, B. Fautrel, X. Le Loët, and J. Sibilia, "Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 33, pp. 302–308, 2008.
- [66] "Fachinformation Anakinra," 2013.
- [67] N. Ruperto, H. I. Brunner, P. Quartier, N. Wulffraat, G. Horneff, R. Brik, L. Mccann, O. Kasapcopur, L. Rutkowska-sak, R. Schneider, Y. Berkun, I. Calvo, M. Erguven, L. Goffin, M. Hofer, T. Kallinich, S. K. Oliveira, Y. Uziel, S. Viola, K. Nistala, C. Wouters, R. Cimaz, M. A. Ferrandiz, B. Flato, M. L. Gamir, I. Konepaut, A. Grom, B. Magnusson, S. Ozen, F. Sztajn bok, K. Lheritier, K. Abrams, D. Kim, A. Martini, and D. J. Lovell, "Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis," 2012.
- [68] "Fachinformation Canakinumab," 2016.

- [69] S. Tarp, G. Amarilyo, I. Foeldvari, R. Christensen, J. M. P. Woo, N. Cohen, T. D. Pope, and D. E. Furst, "Original article Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis : a systematic review and meta-analysis of randomized trials," no. November 2015, pp. 669–679, 2016.
- [70] N. Ruperto, D. J. Lovell, P. Quartier, E. Paz, N. Rubio-Pérez, C. A. Silva, C. Abud-Mendoza, R. Burgos-Vargas, V. Gerloni, J. A. Melo-Gomes, C. Saad-Magalhães, F. Sztajn bok, C. Goldenstein-Schainberg, M. Scheinberg, I. C. Penades, M. Fischbach, J. Orozco, P. J. Hashkes, C. Hom, L. Jung, L. Lepore, S. Oliveira, C. A. Wallace, L. H. Sigal, A. J. Block, A. Covucci, A. Martini, and E. H. Giannini, "Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial," *Lancet*, vol. 372, no. 9636, pp. 383–391, 2008.
- [71] N. Ruperto, D. J. Lovell, P. Quartier, E. Paz, N. Rubio-Pérez, C. a Silva, C. Abud-Mendoza, R. Burgos-Vargas, V. Gerloni, J. a Melo-Gomes, C. Saad-Magalhães, J. Chavez-Corrales, C. Huemer, A. Kivitz, F. J. Blanco, I. Foeldvari, M. Hofer, G. Horneff, H.-I. Huppertz, C. Job-Deslandre, A. Loy, K. Minden, M. Punaro, A. F. Nunez, L. H. Sigal, A. J. Block, M. Nys, A. Martini, and E. H. Giannini, "Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 6, pp. 1792–802, 2010.
- [72] "Fachinformation Abatacept," 2015.
- [73] T. Beukelman, N. M. Patkar, K. G. Saag, S. Tolleson-Rinehart, R. Q. Cron, E. M. DeWitt, N. T. Ilowite, Y. Kimura, R. M. Laxer, D. J. Lovell, A. Martini, C. E. Rabinovich, and N. Ruperto, "2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features," *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 63, no. 4, pp. 465–482, 2011.
- [74] "Empfehlungen der Ständigen Impfkommission." [Online]. Available: [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html). [Accessed: 10-Nov-2015].
- [75] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 30, 2012.
- [76] K. Minden, M. Niewerth, M. Borte, W. Singendonk, and J.-P. Haas, "Impfungen bei rheumatischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters," *Z. Rheumatol.*, vol. 66, no. 2, pp. 111–120, 2007.
- [77] C. Meyer, G. Rasch, B. Keller-Stanislawski, and N. Schnitzler, "Anerkannte Impfschäden in der Bundesrepublik Deutschland 1990-1999," pp. 364–370, 2002.
- [78] B. Schneeweiss, M. Pfeleiderer, and B. Keller-Stanislawski, "Impfsicherheit heute," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 105, no. 34–35, pp. 590–5, 2008.

- [79] A. Bitnun, P. Shannon, A. Durward, P. A. Rota, W. J. Bellini, C. Graham, E. Wang, E. L. Ford-jones, P. Cox, L. Becker, M. Fearon, M. Petric, and R. Tellier, "Measles Inclusion-Body Encephalitis Caused by the Vaccine Strain of Measles Virus," pp. 855–861, 1999.
- [80] S. Wengel Mogensen, A. Andersen, A. Rodrigues, C. S. Benn, and P. Aaby, "The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment," *EBioMedicine*, vol. 17, pp. 192–198, 2017.
- [81] D. Sienkiewicz, W. Kułak, B. Okurowska-Zawada, and G. Paszko-Patej, "Neurologic adverse events following vaccination," *Prog Heal. Sci*, vol. 2, no. 1, pp. 129–141, 2012.
- [82] T. Beukelman, F. Xie, L. Chen, J. W. Baddley, E. Delzell, C. G. Grijalva, J. D. Lewis, R. Ouellet-Hellstrom, N. M. Patkar, K. G. Saag, K. L. Winthrop, and J. R. Curtis, "Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment.," *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 8, pp. 2773–80, 2012.
- [83] D. S. Diekema, "Improving Childhood Vaccination Rates," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 5, pp. 391–393, 2012.
- [84] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 16, pp. 105–114, 2015.
- [85] S. A. Plotkin, "Vaccines , Vaccination , and Vaccinology," vol. 187, pp. 1349–1359, 2003.
- [86] M. P. Morin, C. Quach, E. Fortin, and G. Chedeville, "Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre," *Rheumatol.*, vol. 51, no. 11, pp. 2046–2050, 2012.
- [87] "Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz," *Epidemiol. Bull.*, no. November, pp. 1–12, 2005.
- [88] A. Schattner, "Consequence or coincidence?," *Vaccine*, vol. 23, no. 30, pp. 3876–3886, 2005.
- [89] M. A. Fisher, S. A. Eklund, S. A. James, and X. Lin, "Adverse Events Associated with Hepatitis B Vaccine in U.S. Children Less Than Six Years of Age, 1993 and 1994," *Ann. Epidemiol.*, vol. 11, no. 1, pp. 13–21, 2001.
- [90] J. F. Maillefert, I. Tonolli-Serabian, A. Cherasse, A. L. Demoux, C. Tavernier, and L. Piroth, "Arthritis following combined vaccine against diphtheria, polyomyelitis, and tetanus toxoid," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 18, no. 2, pp. 255–256, 2000.
- [91] R. E. Petty, "Viruses and childhood arthritis," *Ann Med*, vol. 29, no. 2, pp. 149–152, 1997.

- [92] J. F. Maillfert, J. Sibilia, E. Toussiro, E. Vignon, J. P. Eschard, B. Lorcerie, R. Juvin, N. Parchin-Geneste, C. Piroth, D. Wendling, J. L. Kuntz, C. Tavernier, and P. Gaudin, "Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 38, no. 10, pp. 978–83, 1999.
- [93] S. Korematsu, H. Miyahara, T. Kawano, H. Yamada, K. Akiyoshi, K. Sato, T. Maeda, S. Suenobu, and T. Izumi, "A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period.," *Vaccine*, vol. 27, no. 37, pp. 5041–2, 2009.
- [94] J. Barthelow Classen, "Review of Vaccine Induced Immune Overload and the Resulting Epidemics of Type 1 Diabetes and Metabolic Syndrome, Emphasis on Explaining the Recent Accelerations in the Risk of Prediabetes and other Immune Mediated Diseases," *Mol. Genet. Med.*, pp. 10–13, 2014.
- [95] A. J. Tingle, M. Allen, R. E. Petty, G. D. Kettys, and J. K. Chantler, "Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 45, no. 2, pp. 110–4, 1986.
- [96] P. a Offit and R. K. Jew, "Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals?," *Pediatrics*, vol. 112, no. 6, pp. 1394–1397, 2003.
- [97] M. F. Doran, C. S. Crowson, G. R. Pond, W. M. O'Fallon, and S. E. Gabriel, "Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study," *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 9, pp. 2287–2293, 2002.
- [98] O. Elkayam, "Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis.," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 13, no. 2–4, pp. 349–51, 2006.
- [99] O. Elkayam, D. Caspi, T. Reitblatt, D. Charboneau, and J. B. Rubins, "The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 4, pp. 283–8, 2004.
- [100] M. C. Kapetanovic, T. Saxne, J. Nilsson, and P. Geborek, "Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 46, no. 4, pp. 608–11, 2007.
- [101] M. C. Kapetanovic, T. Saxne, a Sjöholm, L. Truedsson, G. Jönsson, and P. Geborek, "Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 45, no. 1, pp. 106–11, 2006.
- [102] P. J. Mease, C. T. Ritchlin, R. W. Martin, A. B. Gottlieb, W. Scott, D. J. Burge, and J. B. Whitmore, "Pneumococcal Vaccine Response in Psoriatic Arthritis Patients

- During Treatment with Etanercept," *J. Rheumatol.*, vol. 31, no. 7, 2004.
- [103] C. O. Bingham, R. J. Looney, A. Deodhar, N. Halsey, M. Greenwald, C. Coddling, B. Trzaskoma, F. Martin, S. Agarwal, and A. Kelman, "Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial.," *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 1, pp. 64–74, 2010.
- [104] O. Elkayam, A. Bashkin, M. Mandelboim, I. Litinsky, D. Comaheshter, D. Levartovsky, E. Mendelson, I. Wigler, D. Caspi, and D. Paran, "The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 6, pp. 442–7, 2010.
- [105] O. Elkayam, M. Yaron, and D. Caspi, "Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 61, no. 7, pp. 623–625, 2002.
- [106] S. van Assen, N. Agmon-Levin, O. Elkayam, R. Cervera, M. F. Doran, M. Dougados, P. Emery, P. Geborek, J. P. A. Ioannidis, D. R. W. Jayne, C. G. M. Kallenberg, U. Muller-Ladner, Y. Shoenfeld, L. Stojanovich, G. Valesini, N. M. Wulffraat, and M. Bijl, "EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 3, pp. 414–422, 2011.
- [107] M. Prelog, "Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Immunotherapies," *J. Clin. Cell. Immunol.*, vol. 01, no. S6, 2013.
- [108] M. Feuchtenberger, S. Kleinert, and S. Schwab, "Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study," *Rheumatol. ...*, vol. 32, no. 6, pp. 1533–1539, 2012.
- [109] F. Kanakoudi-Tsakalidou, M. Trachana, P. Pratsidou-Gertsi, E. Tsitsami, and V. Kyriazopoulou-Dalaina, "Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 19, no. 5, pp. 589–594, 2001.
- [110] L. J. McCann, "Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination?," *Arch. Dis. Child.*, vol. 92, pp. 366–368, 2007.
- [111] N. Toplak, V. Šubelj, T. Kveder, S. Čučnik, K. Prosenc, L. Todorovski, and T. Avčin, "Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis," *Pediatr. Rheumatol.*, pp. 436–444, 2012.
- [112] O. Kasapcopur, F. Cullu, A. Kamburoglu-Goksel, H. Cam, E. Akdenizli, S. Calykan, L. Sever, and N. Arysoy, "Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, no. 9, pp. 1128–1130, 2004.
- [113] E. Farmaki, F. Kanakoudi-Tsakalidou, V. Spoulou, M. Trachana, P. Pratsidou-

- Gertsis, M. Tritsoni, and M. Theodoridou, "The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis.," *Vaccine*, vol. 28, no. 31, pp. 5109–13, 2010.
- [114] E. Zonneveld-Huijssoon, A. Ronaghy, M. a J. Van Rossum, G. T. Rijkers, F. R. M. van der Klis, E. a M. Sanders, P. E. Vermeer-De Bondt, A. W. Hoes, J. J. van der Net, C. Engels, W. Kuis, B. J. Prakken, M. J. D. Van Tol, and N. M. Wulffraat, "Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 2, pp. 639–46, 2007.
- [115] S. Borte, U. G. Liebert, M. Borte, and U. Sack, "Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept.," *Rheumatology (Oxford)*., vol. 48, no. 2, pp. 144–8, 2009.
- [116] M. W. Heijstek, G. C. S. Pileggi, E. Zonneveld-Huijssoon, W. Armbrust, E. P. A. H. Hoppenreijns, C. S. P. M. Uiterwaal, W. Kuis, and N. M. Wulffraat, "Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 10, pp. 1384–7, 2007.
- [117] G. S. Pileggi, C. B. S. de Souza, and V. P. L. Ferriani, "Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*., vol. 62, no. 7, pp. 1034–1039, 2010.
- [118] W. Mannhardt-Laakmann, "Impfungen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen," vol. 195, no. 3, pp. 188–193, 2014.
- [119] M. W. Heijstek, L. M. Ott de Bruin, M. Bijl, R. Borrow, F. van der Klis, I. Kone-Paut, A. Fasth, K. Minden, A. Ravelli, M. Abinun, G. S. Pileggi, M. Borte, and N. M. Wulffraat, "EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 10, pp. 1704–1712, 2011.
- [120] K. Minden, F. Speth, H. I. Huppertz, and M. Borte, "Sinnvolle Impfprävention bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen Infektionskrankheiten," *Z Rheumatol*, pp. 878–889, 2014.
- [121] M. W. Heijstek, P. G. M. van Gageldonk, G. a M. Berbers, and N. M. Wulffraat, "Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 6, pp. 948–54, 2012.
- [122] "ELISA zum Nachweis spezifischer Antikörper." [Online]. Available: <http://www.bindingsite.de/elisa-zum-nachweis-spezifischer-antik-rper>. [Accessed: 10-Nov-2015].



- [123] T. Elisa, "Tetanus-Ab ELISA," vol. 49, no. 0, pp. 0–8.
- [124] "Bordetella pertussis ELISA IgG / IgA Testkit," pp. 4–11, 2014.
- [125] "Anti-FSME-Viren-ELISA „Vienna“ (IgG)," pp. 0–3.
- [126] "Fachinformation Cervarix," 2013.
- [127] "Fachinformation Gardasil," 2014.
- [128] "Diphtherie Antikörper." [Online]. Available: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/d/Diphtherie-Antikoerper.htm>.
- [129] G. Horneff, K. Sankt, and B. Studiengruppe, "Aktuelles aus dem BIKER-Register , Stand 2013," pp. 1–6, 2013.
- [130] "Impfkalender ( Standardimpfungen ) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene."
- [131] L. Jacob and K. Kostev, "Compliance with vaccination against tick-borne encephalitis virus in Germany," *Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2017.
- [132] Robert Koch Institut, "Epidemiologisches Bulletin, FSME: Risikogebiete in Deutschland," no. 17, pp. 1–16, 2018.
- [133] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 28, 2001.
- [134] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 2, 2000.
- [135] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 28, 2002.
- [136] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 32, 2003.
- [137] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 30, 2004.
- [138] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 30, 2006.
- [139] "Epidemiologisches Bulletin," *Robert Koch Inst.*, no. 30, 2005.
- [140] A. Streng and J. G. Liese, "Decline of varicella vaccination in German surveillance regions after recommendation of separate first-dose vaccination for varicella and measles – mumps – rubella Würzburg," *Vaccine*, vol. 32, no. 8, pp. 897–900, 2014.
- [141] M. Grasse, A. Meryk, M. Schirmer, B. Grubeck-Loebenstein, and B. Weinberger, "Booster vaccination against tetanus and diphtheria : insufficient protection against diphtheria in young and elderly adults," *Immun. Ageing*, pp. 1–9, 2016.
- [142] C. Jan, K. Huang, Y. Chien, D. E. Greydanus, H. D. Davies, T. Chiu, L. Huang, C. Chen, and D. Chen, "Determination of Immune Memory to Hepatitis B Vaccination Through Early Booster Response in College Students," pp. 1547–

1554, 2010.

- [143] J. Yao, J. Ren, L. Shen, Y. Chen, and X. Liang, "The effects of booster vaccination of hepatitis B Vaccine on anti-HBV surface antigen negative children 11-15 years after primary vaccination," vol. 8600, no. October 2016, 2011.
- [144] F. Su, F. Chu, C. Bai, Y. Lin, Y. Hsueh, F. Sung, and C. Yeh, "Efficacy of hepatitis B vaccine boosters among neonatally vaccinated university freshmen in Taiwan," *J. Hepatol.*, vol. 58, no. 4, pp. 684–689, 2013.
- [145] P. Fan, M. Chang, P. Lee, A. Safary, and Y. Lee, "Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children : results after 5 years," vol. 16, no. 213, pp. 232–235, 1998.
- [146] H. Maiwald, W. Jilgt, H. L. Bockt, T. Liischer, and F. Sonnenburg, "Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine," vol. 15, no. 4, pp. 346–348, 1997.
- [147] M. Kundi, P. Obermeier, S. Helfert, H. Oubari, S. Fitzinger, J. Yun, M. Brix, and B. Rath, "The impact of the parent-physician relationship on parental vaccine safety perceptions," *Curr. Drug Saf.*, pp. 16–22, 2015.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Martina Prelog bedanken. Von Anfang an stand sie mir mit Rat und Tat zur Seite, immer offen für alle Fragen. Ihrer Hilfe, Anregungen und Verbesserungsvorschlägen haben entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Weiterer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Giovanni Almanzar. Er war während der gesamten Zeit, sei es bei der Arbeit im Labor oder der späteren Auswertung, immer ein verlässlicher wissenschaftlicher Ansprechpartner.

Vielen Dank auch den Angestellten des Labors der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Prelog an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg für die mühevollen und stetigen Hilfe beim Bearbeiten der Proben. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. Christian P. Speer bedanken, der ein adäquates wissenschaftliches Umfeld mit der Rheumasprechstunde geschaffen hat und damit die Grundlage dieser Arbeit gegeben hat.

Großer Dank auch an Frau Dr. med. Annette Holl-Wieden, die ich über einen langen Zeitraum in die Rheumasprechstunde der Universitäts-Kinderklinik begleiten durfte. Sie stand mir jederzeit für alle meine Fragen zu juvenilen Rheuma Patienten zur Verfügung. An dieser Stelle gilt ebenfalls großer Dank Schwester Aferdita Kuciberdemaj, die in der Rheumasprechstunde beim Erheben der Patientendaten und beim Sammeln der Proben geholfen hat.

Ebenfalls möchte ich Herrn Professor Kleines und seinem Team aus Aachen danken, sie haben unsere Antikörperkonzentrationen gemessen und uns schnell und zuverlässig mit den auszuwertenden Daten versorgt.

Ganz besonders möchte ich mich natürlich auch bei den Patienten und deren Eltern bedanken, für die Zeit, die Geduld und die Offenheit an der Studie teilzunehmen, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Das Schreiben einer Dissertation bringt Höhen und Tiefen mit sich, in der gesamten Zeit habe ich von vielen Menschen besonderen Rückhalt erfahren, dafür möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken.

Mein abschließender Dank gilt meiner Familie, in all den Jahren haben sie mich immer angespornt weiter zu machen, auf ihre Unterstützung konnte ich immer bauen. Besonders meinem Vater ein ganz besonderes Dankeschön für seine vielen Anregungen und die ständige Motivation.

Euch allen ein herzliches Dankeschön, ohne Euch wäre diese Arbeit nie das geworden, was sie heute ist. Danke.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen angepasst

**Anhang**

**Adnex 1.0 Fragebogen**

Datum:

ausgefüllt von:

**Name:**

**Geburtsdatum:**

**Diagnose:**

**Diagnose am:**

Familienmitglieder/ Personen, die mit im Haushalt leben:

Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:
Geschlecht:	Alter:

**PATIENTENFRAGEBOGEN**

1. **IMPFDOKUMENTATION vorhanden?**

ja  nein

2. Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRIKICO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“.

	sehr hoch	hoch	gering	sehr gering	weiß nicht
Tetanus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diphtherie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Poliomyelitis (Kinderlähmung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pertussis (Keuchhusten)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hämophilus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mumps	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Masern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Röteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Varizellen (Windpocken)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pneumokokken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meningokokken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HPV Humanes Papilloma Virus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das **KOMPLIKATIONSRISIKO ohne Impfung** für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“.

	sehr hoch	hoch	gering	sehr gering	weiß nicht
Tetanus	0	0	0	0	0
Diphtherie	0	0	0	0	0
Poliomyelitis (Kinderlähmung)	0	0	0	0	0
Pertussis (Keuchhusten)	0	0	0	0	0
Hämophilus	0	0	0	0	0
Hepatitis B	0	0	0	0	0
Hepatitis A	0	0	0	0	0
Mumps	0	0	0	0	0
Masern	0	0	0	0	0
Röteln	0	0	0	0	0
Varizellen (Windpocken)	0	0	0	0	0
Pneumokokken	0	0	0	0	0
Meningokokken	0	0	0	0	0
HPV	0	0	0	0	0

Humanes Papilloma Virus

4. Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein.

	sehr hoch	hoch	gering	sehr gering	weiß nicht
Tetanus	0	0	0	0	0
Diphtherie	0	0	0	0	0
Poliomyelitis (Kinderlähmung)	0	0	0	0	0
Pertussis (Keuchhusten)	0	0	0	0	0
Hämophilus	0	0	0	0	0
Hepatitis B	0	0	0	0	0
Hepatitis A	0	0	0	0	0
Mumps	0	0	0	0	0
Masern	0	0	0	0	0
Röteln	0	0	0	0	0
Varizellen (Windpocken)	0	0	0	0	0
Pneumokokken	0	0	0	0	0
Meningokokken	0	0	0	0	0
HPV	0	0	0	0	0

Humanes Papilloma Virus



Auflistung der Ergebnisse der einzelnen Fragen zum Fragebogen.

### JIA Patienten

Tabelle 34: Frage 1, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, JIA Patienten

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	40	43,0	37	39,8	8	8,6	1	1,1	7	7,5	0	0,0
Diphtherie	15	16,1	36	38,7	28	30,1	3	3,2	11	11,8	0	0,0
Poliomyelitis	18	19,4	30	32,3	29	31,2	6	6,5	8	8,6	2	2,2
Pertussis	19	20,4	50	53,8	16	17,2	0	0,0	7	7,5	1	1,1
Hib	7	7,5	32	34,4	17	18,3	2	2,2	33	35,5	2	2,2
Hepatitis B	9	9,7	46	49,5	25	26,9	4	4,3	8	8,6	1	1,1
Hepatitis A	9	9,7	46	49,5	25	26,9	6	6,5	6	6,5	1	1,1
Mumps	27	29,0	49	52,7	12	12,9	1	1,1	4	4,3	0	0,0
Masern	36	38,7	46	49,5	7	7,5	0	0,0	4	4,3	0	0,0
Röteln	35	37,6	48	51,6	7	7,5	0	0,0	3	3,2	0	0,0
Varizellen	48	51,6	36	38,7	5	5,4	0	0,0	4	4,3	0	0,0
Pneumokokken	16	17,2	35	37,6	19	20,4	4	4,3	19	20,4	0	0,0
Meningokokken	16	17,2	39	41,9	22	23,7	3	3,2	13	14,0	0	0,0
HPV	10	10,8	33	35,5	20	21,5	3	3,2	26	28,0	1	1,1



Tabelle 35: Frage 2, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, JIA Patienten

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	36	38,7	41	44,1	3	3,2	0	0,0	7	7,5	6	6,5
Diphtherie	18	19,4	46	49,5	8	8,6	0	0,0	14	15,1	7	7,5
Poliomyelitis	30	32,3	42	45,2	7	7,5	0	0,0	7	7,5	7	7,5
Pertussis	18	19,4	36	38,7	23	24,7	1	1,1	8	8,6	7	7,5
Hib	11	11,8	30	32,3	12	12,9	0	0,0	31	33,3	9	9,7
Hepatitis B	21	22,6	45	48,4	10	10,8	0	0,0	10	10,8	7	7,5
Hepatitis A	17	18,3	41	44,1	12	12,9	4	4,3	12	12,9	7	7,5
Mumps	24	25,8	42	45,2	12	12,9	3	3,2	6	6,5	6	6,5
Masern	23	24,7	43	46,2	12	12,9	3	3,2	5	5,4	7	7,5
Röteln	27	29,0	42	45,2	9	9,7	4	4,3	5	5,4	6	6,5
Varizellen	21	22,6	40	43,0	15	16,1	6	6,5	5	5,4	6	6,5
Pneumokokken	12	12,9	36	38,7	13	14,0	1	1,1	24	25,8	7	7,5
Meningokokken	21	22,6	36	38,7	10	10,8	0	0,0	19	20,4	7	7,5
Influenza	12	12,9	19	20,4	18	19,4	4	4,3	4	4,3	36	38,7
Influenza H1N1	10	10,8	18	19,4	16	17,2	7	7,5	6	6,5	36	38,7
HPV	12	12,9	36	38,7	12	12,9	2	2,2	22	23,7	9	9,7

Tabelle 36: Frage 3, „Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein“, JIA Patienten

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	2	2,2	3	3,2	32	34,4	22	23,7	22	23,7	12	12,9
Diphtherie	1	1,1	5	5,4	31	33,3	21	22,6	23	24,7	12	12,9
Poliomyelitis	2	2,2	5	5,4	30	32,3	20	21,5	24	25,8	12	12,9
Pertussis	1	1,1	3	3,2	33	35,5	22	23,7	22	23,7	12	12,9
Hib	1	1,1	2	2,2	29	31,2	19	20,4	28	30,1	14	15,1
Hepatitis B	2	2,2	5	5,4	31	33,3	21	22,6	22	23,7	12	12,9
Hepatitis A	2	2,2	6	6,5	29	31,2	18	19,4	26	28,0	12	12,9
Mumps	4	4,3	8	8,6	31	33,3	19	20,4	19	20,4	12	12,9
Masern	4	4,3	9	9,7	30	32,3	19	20,4	19	20,4	12	12,9
Röteln	4	4,3	8	8,6	31	33,3	19	20,4	19	20,4	12	12,9
Varizellen	3	3,2	8	8,6	29	31,2	20	21,5	21	22,6	12	12,9
Pneumokokken	1	1,1	6	6,5	28	30,1	17	18,3	29	31,2	12	12,9
Meningokokken	2	2,2	7	7,5	28	30,1	18	19,4	26	28,0	12	12,9
Influenza	3	3,2	10	10,8	17	18,3	14	15,1	10	10,8	39	41,9
Influenza H1N1	2	2,2	12	12,9	16	17,2	13	14,0	11	11,8	39	41,9
HPV	3	3,2	8	8,6	26	28,0	14	15,1	28	30,1	14	15,1

Tabelle 37: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, JIA Patienten

	Hausarzt		Kinderarzt		Rheumatologe		Familie/Verwandte	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Tetanus	21	21,2	66	66,7	3	3,0	4	4,1
Diphtherie	18	18,8	65	67,7	3	3,1	5	5,2
Poliomyelitis	19	19,4	66	67,3	3	3,1	5	5,1
Pertussis	20	20,2	66	66,7	3	3,0	5	5,1
Hib	20	25,6	43	55,2	3	3,8	5	6,4
Hepatitis B	23	24,0	59	61,5	3	3,1	5	5,2
Hepatitis A	23	23,7	60	61,9	3	3,1	5	5,1
Mumps	21	21,3	66	66,7	3	3,0	4	4,0
Masern	21	21,3	66	66,7	3	3,0	4	4,0
Röteln	20	20,3	66	66,7	4	4,0	3	3,0
Varizellen	20	21,5	60	64,5	3	3,2	4	4,3
Pneumokokken	18	21,2	51	60,0	6	7,1	3	3,5
Meningokokken	20	22,7	54	61,4	5	5,7	3	3,4
Influenza	32	39,1	36	43,9	5	6,1	2	2,4
Influenza H1N1	24	33,3	32	44,4	3	4,2	2	2,8
HPV	17	25,0	24	35,3	3	4,4	4	5,9

Tabelle 38: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, JIA Patienten

	Freunde		Andere		Gynäkologe		beantwortet	nicht beantwortet
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Tetanus	2	2,0	3	3,0	0	0,0	99	13
Diphtherie	2	2,1	3	3,1	0	0,0	96	19
Poliomyelitis	2	2,0	3	3,1	0	0,0	98	14
Pertussis	2	2,0	3	3,0	0	0,0	99	14
Hib	2	2,6	5	6,4	0	0,0	78	23
Hepatitis B	3	3,1	3	3,1	0	0,0	96	15
Hepatitis A	3	3,1	3	3,1	0	0,0	97	18
Mumps	2	2,0	3	3,0	0	0,0	99	14
Masern	2	2,0	3	3,0	0	0,0	99	14
Röteln	3	3,0	3	3,0	0	0,0	99	14
Varizellen	2	2,2	4	4,3	0	0,0	93	18
Pneumokokken	2	2,3	5	5,9	0	0,0	85	26
Meningokokken	2	2,3	4	4,5	0	0,0	88	23
Influenza	1	1,2	6	7,3	0	0,0	82	23
Influenza H1N1	2	2,8	9	12,5	0	0,0	72	30
HPV	4	5,9	13	19,1	3	4,4	68	33

Tabelle 39: Frage 5, „Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten?“, JIA Patienten

	Empfohlen		nicht empfohlen		abgeraten		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	61	65,6	0	0,0	0	0,0	32	34,4
Diphtherie	53	57,0	2	2,2	0	0,0	38	40,9
Poliomyelitis	54	58,1	1	1,1	0	0,0	38	40,9
Pertussis	53	57,0	3	3,2	0	0,0	37	39,8
Hib	39	41,9	7	7,5	0	0,0	47	50,5
Hepatitis B	48	51,6	6	6,5	1	1,1	38	40,9
Hepatitis A	36	38,7	11	11,8	1	1,1	45	48,4
Mumps	56	60,2	2	2,2	3	3,2	32	34,4
Masern	56	60,2	1	1,1	4	4,3	32	34,4
Röteln	57	61,3	1	1,1	4	4,3	31	33,3
Varizellen	41	44,1	10	10,8	2	2,2	40	43,0
Pneumokokken	32	34,4	16	17,2	0	0,0	45	48,4
Meningokokken	38	40,9	10	10,8	1	1,1	44	47,3
Influenza	41	44,1	13	14,0	3	3,2	36	38,7
Influenza H1N1	13	14,0	22	23,7	10	10,8	48	51,6
HPV	22	23,7	18	19,4	0	0,0	53	57,0

## Kontrollpersonen

Tabelle 40: Frage 1, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das INFEKTIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Kontrollpersonen

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	13	36,1	13	36,1	3	8,3	1	2,8	4	11,1	2	5,6
Diphtherie	5	13,9	12	33,3	8	22,2	1	2,8	7	19,4	3	8,3
Poliomyelitis	5	13,9	10	27,8	12	33,3	1	2,8	5	13,9	3	8,3
Pertussis	9	25,0	11	30,6	7	19,4	0	0,0	6	16,7	3	8,3
Hib	1	2,8	6	16,7	4	11,1	0	0,0	19	52,8	6	16,7
Hepatitis B	5	13,9	10	27,8	10	27,8	1	2,8	7	19,4	3	8,3
Hepatitis A	3	8,3	11	30,6	11	30,6	1	2,8	7	19,4	3	8,3
Mumps	6	16,7	14	38,9	5	13,9	2	5,6	6	16,7	3	8,3
Masern	15	41,7	13	36,1	3	8,3	0	0,0	3	8,3	2	5,6
Röteln	10	27,8	15	41,7	3	8,3	0	0,0	6	16,7	2	5,6
Varizellen	11	30,6	13	36,1	6	16,7	0	0,0	4	11,1	2	5,6
Pneumokokken	4	11,1	10	27,8	6	16,7	1	2,8	11	30,6	4	11,1
Meningokokken	4	11,1	11	30,6	7	19,4	1	2,8	10	27,8	3	8,3
HPV	1	2,8	6	16,7	6	16,7	2	5,6	17	47,2	4	11,1

Tabelle 41: Frage 2, „Für welche durch Impfung vermeidbare Erkrankungen halten Sie das KOMPLIKATIONSRISIKO ohne Impfung für „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“, Kontrollpersonen

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	9	25,0	4	11,1	1	2,8	2	5,6	8	22,2	12	33,3
Diphtherie	5	13,9	6	16,7	1	2,8	2	5,6	8	22,2	14	38,9
Poliomyelitis	9	25,0	7	19,4	1	2,8	2	5,6	6	16,7	11	30,6
Pertussis	5	13,9	6	16,7	2	5,6	4	11,1	7	19,4	12	33,3
Hib	2	5,6	3	8,3	2	5,6	2	5,6	14	38,9	13	36,1
Hepatitis B	3	8,3	7	19,4	2	5,6	2	5,6	10	27,8	12	33,3
Hepatitis A	3	8,3	4	11,1	5	13,9	2	5,6	10	27,8	12	33,3
Mumps	3	8,3	6	16,7	6	16,7	2	5,6	7	19,4	12	33,3
Masern	5	13,9	7	19,4	4	11,1	2	5,6	6	16,7	12	33,3
Röteln	1	2,8	9	25,0	6	16,7	2	5,6	6	16,7	12	33,3
Varizellen	3	8,3	2	5,6	8	22,2	5	13,9	7	19,4	11	30,6
Pneumokokken	3	8,3	3	8,3	3	8,3	2	5,6	13	36,1	12	33,3
Meningokokken	6	16,7	5	13,9	1	2,8	2	5,6	11	30,6	11	30,6
Influenza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	100,0
Influenza H1N1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	100,0
HPV	1	2,8	2	5,6	4	11,1	2	5,6	15	41,7	12	33,3

Tabelle 42: Frage 3, „Für welche Impfung schätzen Sie das Nebenwirkungsrisiko (z.B. Schub der Rheumaerkrankungen) „sehr hoch“, „hoch“, „gering“, „sehr gering“ bzw. „weiß nicht“ ein“, Kontrollpersonen

	sehr hoch		hoch		gering		sehr gering		weiß nicht		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	0	0,0	0	0,0	8	22,2	5	13,9	14	38,9	9	25,0
Diphtherie	0	0,0	0	0,0	9	25,0	4	11,1	14	38,9	9	25,0
Poliomyelitis	0	0,0	0	0,0	8	22,2	5	13,9	14	38,9	9	25,0
Pertussis	0	0,0	0	0,0	8	22,2	5	13,9	14	38,9	9	25,0
Hib	0	0,0	0	0,0	5	13,9	4	11,1	18	50,0	9	25,0
Hepatitis B	0	0,0	0	0,0	6	16,7	4	11,1	17	47,2	9	25,0
Hepatitis A	0	0,0	0	0,0	5	13,9	5	13,9	17	47,2	9	25,0
Mumps	0	0,0	1	2,8	7	19,4	3	8,3	16	44,4	9	25,0
Masern	0	0,0	1	2,8	7	19,4	3	8,3	16	44,4	9	25,0
Röteln	0	0,0	1	2,8	7	19,4	3	8,3	16	44,4	9	25,0
Varizellen	0	0,0	0	0,0	7	19,4	5	13,9	15	41,7	9	25,0
Pneumokokken	0	0,0	0	0,0	7	19,4	4	11,1	16	44,4	9	25,0
Meningokokken	0	0,0	0	0,0	6	16,7	5	13,9	16	44,4	9	25,0
Influenza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	100,0
Influenza H1N1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	100,0
HPV	0	0,0	1	2,8	4	11,1	4	11,1	18	50,0	9	25,0



Tabelle 43: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, Kontrollpersonen

	Hausarzt		Kinderarzt		Rheumatologe		Familie/ Verwandte	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Tetanus	5	15,2	25	75,8	0	0,0	2	6,1
Diphtherie	4	12,5	25	78,1	0	0,0	2	6,3
Poliomyelitis	3	9,1	27	81,8	0	0,0	2	6,1
Pertussis	2	6,5	26	83,9	0	0,0	2	6,5
Hib	4	16,0	15	60,0	0	0,0	1	4,0
Hepatitis B	7	23,3	18	60,0	0	0,0	2	6,7
Hepatitis A	5	20,0	13	52,0	0	0,0	1	4,0
Mumps	3	9,4	26	81,3	0	0,0	2	6,3
Masern	4	12,1	26	78,8	0	0,0	2	6,1
Röteln	4	12,1	26	78,8	0	0,0	2	6,1
Varizellen	4	13,8	21	72,4	0	0,0	2	6,9
Pneumokokken	3	11,5	18	69,2	0	0,0	1	3,8
Meningokokken	4	13,8	21	72,4	0	0,0	2	6,9
Influenza	12	44,4	8	29,6	0	0,0	0	0,0
Influenza H1N1	9	36,0	7	28,0	0	0,0	1	4,0
HPV	4	17,4	10	43,5	0	0,0	1	4,3

Tabelle 44: Frage 4, „VON WEM haben Sie über folgende Impfungen erfahren?“, Kontrollpersonen

	Freunde		Andere		beantwortet	nicht beantwortet
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Tetanus	0	0,0	1	3,0	33	4
Diphtherie	0	0,0	1	3,1	32	5
Poliomyelitis	0	0,0	1	3,0	33	4
Pertussis	0	0,0	1	3,2	31	5
Hib	0	0,0	5	20,0	25	11
Hepatitis B	0	0,0	3	10,0	30	7
Hepatitis A	0	0,0	6	24,0	25	11
Mumps	0	0,0	1	3,1	32	5
Masern	0	0,0	1	3,0	33	4
Röteln	0	0,0	1	3,0	33	4
Varizellen	1	3,4	1	3,4	29	8
Pneumokokken	2	7,7	2	7,7	26	10
Meningokokken	1	3,4	1	3,4	29	7
Influenza	2	7,4	5	18,5	27	9
Influenza H1N1	1	4,0	7	28,0	25	11
HPV	0	0,0	8	34,8	23	13

Tabelle 45: Frage 5, „Welche Impfungen wurden Ihnen AKTIV empfohlen oder wovon abgeraten?“, Kontrollpersonen

	Empfohlen		nicht empfohlen		abgeraten		nicht beantwortet	
	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung	Anzahl	Prozent innerhalb Impfung
Tetanus	28	77,8	0	0,0	1	2,8	7	19,4
Diphtherie	25	69,4	2	5,6	1	2,8	8	22,2
Poliomyelitis	26	72,2	0	0,0	1	2,8	9	25,0
Pertussis	23	63,9	2	5,6	1	2,8	10	27,8
Hib	15	41,7	2	5,6	3	8,3	16	44,4
Hepatitis B	21	58,3	1	2,8	2	5,6	12	33,3
Hepatitis A	10	27,8	7	19,4	2	5,6	17	47,2
Mumps	26	72,2	1	2,8	1	2,8	8	22,2
Masern	28	77,8	0	0,0	1	2,8	7	19,4
Röteln	26	72,2	0	0,0	1	2,8	9	25,0
Varizellen	18	50,0	3	8,3	2	5,6	13	36,1
Pneumokokken	16	44,4	5	13,9	1	2,8	14	38,9
Meningokokken	21	58,3	3	8,3	1	2,8	11	30,6
Influenza	6	16,7	11	30,6	4	11,1	15	41,7
Influenza H1N1	4	11,1	12	33,3	6	16,7	14	38,9
HPV	5	13,9	10	27,8	2	5,6	19	52,8

# CURRICULUM VITAE

Aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht