

Juvenile idiopathische Arthritis

K. Minden, M. Frosch, J. Roth, G. Ganser, G. Dannecker, H.J. Girschick, C. Huemer, A. Heiligenhaus, U. Neudorf, J. Roth

4.11 Impfungen

4.11.1 Immunisierungsraten bei JIA-Patienten

4.11.2 Immunogenität/Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei JIA-Patienten

4.11.3 Empfehlungen für die Praxis

Literatur

4.11

K. Minden

Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) tragen krankheitsbedingt, vermutlich aufgrund des immunvermittelten Entzündungsprozesses, ein im Vergleich zu Kontrollen etwa 2fach höheres Risiko für Infektionen [Beukelman et al. 2012]. Das Infektionsrisiko erhöht sich mit dem Einsatz immunsuppressiver Medikamente. Bestimmt wird das therapiebedingte Infektionsrisiko durch Art, Dosis und Anwendungsdauer des eingesetzten Medikamentes. Corticosteroide bergen das höchste Risiko für Infektionen. Während mit MTX oder Biologika behandelte JIA-Patienten nicht signifikant häufiger schwere, d.h. zur Hospitalisierung führende Infektionen entwickeln, verdreifacht sich das Infektionsrisiko unter Prednisolon-Tagesdosen ≥ 10 mg [Beukelman et al. 2012].

Das krankheits- und therapiebedingt erhöhte Risiko für Infektionen schließt auch impfpräventable Erkrankungen (inklusive deren Komplikationen) u.a. durch Pneumokokken, Influenza-, Varizella- oder humane Papillomviren ein [Stéphan et al. 2001; Tam et al. 2004; Bracaglia et al. 2012]. Impfungen stellen somit eine wichtige infektionspräventive Maßnahme bei Patienten mit JIA dar.

4.11.1 Immunisierungsraten bei JIA-Patienten

Kinder mit JIA sind hierzulande genauso häufig grundimmunisiert wie die gleichaltrige Bevölkerung. Aber sie erhalten Auffrischungsimpfungen nicht zeitgerecht. Nach einer bundesweiten Erhebung war im Jahr 2003 etwa jedes dritte Kind mit JIA unzureichend geimpft [Minden et al. 2007]. Ähnliche Immunisierungsraten wurden im Jahr 2008/09 bei JIA-Patienten in Kanada konstatiert [Morin et al. 2012]. Die im Rahmen der bundesdeutschen JIA-Frühkohorte ICON erhobenen Immunisierungsraten (Tabelle 4.11.1) belegen, dass auch im Jahr 2012 rheumakranke Jugendliche noch ungenügend immunisiert waren. Darüber hinaus sind vor dem Hintergrund des häufigen Glukokortikoid- und Biologikaeinsatzes bei der JIA die Immunisierungsraten gegen Pneumokokken und Influenza sehr kritisch zu sehen.

Tabelle 4.11.1 Immunisierungsraten bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen mit JIA (unveröffentlichte Daten der JIA-Frühkohorte ICON)

Vakzine gegen	Immunisierungsraten*			
	Alle Patienten (N=585)	0-4 Jahre	5-8 Jahre	9-16 Jahre
Tetanus/Diphtherie	79%	91%	90%	64%
Pertussis	76%	90%	90%	56%
Hämophilus influenzae Typ b	86%	90%	85%	83%
Poliomyelitis	89%	89%	87%	90%
Mumps/Masern/Röteln	90%	89%	89%	91%
Hepatitis B	72%	74%	77%	68%
Pneumokokken	50%	75%	37%	32%
Meningokokken	61%	71%	64%	50%
Varizellen	45%	68%	53%	21%
HPV (Mädchen ab 12 Jahre)	20%	-	-	20%
Influenza	7%	3%	10%	11%

*Den Angaben liegt eine konservative Definition einer vollständigen Immunisierung zugrunde (die 2. Auffrischimpfung Tdap und die 1. Auffrischimpfung Poliomyelitis wurde in der Altersgruppe 9-16 Jahre noch nicht berücksichtigt)

Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei Rheumakindern und das Fehlen von konkreten Impfempfehlungen tragen zur ungenügenden Immunisierung der Patienten bei. Bis zum Jahr 2010 lagen weniger als 10 Impfstudien vor. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Impfungen von Rheumapatienten bzw. von Patienten, die mit modernen immunmodulierenden Substanzen (wie MTX oder Biologika) behandelt werden, fehlen bislang [STIKO 2005]. Ein Komitee der European League Against Rheumatism veröffentlichte im Jahr 2011 erstmals Impfempfehlungen für rheumakranke Kinder und Jugendliche [Heijstek et al. 2011; Heijstek et al. 2011].

4.11.2 Sicherheit und Immunogenität/Wirksamkeit von Impfungen bei JIA-Patienten

Seit dem Jahr 2010 hat sich die Zahl der Impfstudien bei rheumakranken Kindern verdoppelt, was die Kenntnisse zur Sicherheit und Immunogenität von Impfungen bei JIA-Patienten verbesserte. Untersucht wurden bei Patienten mit JIA bis zum Ende des Jahres 2012 fast alle im Impfkalender enthaltenen Standardimpfungen (Tabelle 4.11.2). Die prospektiven Impfstudien schlossen allerdings, von einer Ausnahme abgesehen, jeweils weniger als 100 JIA-Patienten ein. Nimmt man alle Studien zusammen, liegt die Zahl der geimpften JIA-Patienten bei etwa 1.000. Die untersuchten Patienten repräsentieren zudem nicht die JIA generell, da sie in der Regel eine inaktive bzw. gering aktive Erkrankung aufwiesen. Sowohl wegen der Zahl als auch Auswahl der bisher untersuchten Patienten können deshalb noch keine zuverlässigen Angaben zur Sicherheit von Impfungen bei JIA-Patienten gemacht werden.

In den vorliegenden Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen finden sich, ebenso wie in den größeren Patientenkollektive umfassenden Studien bei Erwachsenen mit chronischen Arthritiden oder Kollagenosen, zumindest keine Hinweise für klinisch relevante Aktivierungen der rheumatischen Grunderkrankungen.

Außerdem scheinen lokale oder systemische Impfreaktionen bei den Rheumapatienten nicht häufiger als bei gesunden Kontrollen aufzutreten.

Die Wirksamkeit der Impfungen wird in der Regel per Antikörperbestimmungen, gelegentlich auch per Zellkulturtests untersucht (=Immunogenität), die lediglich Surrogatmarker für den Schutz vor einer Infektion darstellen. Wie effektiv Infektionen durch Impfungen bei Rheumapatienten wirklich verhindert werden können, ist bislang kaum untersucht. Nachgewiesen ist, dass gegen Pertussis geimpfte JIA-Patienten seltener an Keuchhusten erkranken und SLE-Patienten nach Boosterimpfung gegen Varizellen seltener einen Herpes zoster entwickeln [Kostinov et al. 2007; Barbosa et al. 2012].

In allen bisher bei JIA-Patienten durchgeführten Studien wird der Impferfolg grundsätzlich als gut eingeschätzt. Trotzdem ist ggf. mit eingeschränkten Impfantworten zu rechnen. Von den bei JIA-Patienten untersuchten Medikamenten scheinen die Corticosteroide die Impfantwort am stärksten zu beeinträchtigen [Aikawa et al. J Rheumatol 2012]. MTX und TNF-Blocker können zu leicht eingeschränkten Impfantworten führen. Verminderte Impfantkörperbildungen wurden bei JIA-Patienten unter Etanercept nach Influenza- und Pneumokokkenkonjugatimpfung beobachtet [Farmaki et al. 2010; Dell’Era et al. 2012]. Generell sind die Impfantworten aber ausreichend. Bei noch sehr begrenzter Datenlage fehlen bislang eindeutige Hinweise auf eingeschränkte Impfantworten unter Interleukin-1 oder IL-6 Blockade [Mori et al. 2012; Shinoki et al. 2012].

Bei Erwachsenen mit chronischen Arthritiden werden unter MTX verminderte Impfantworten auf die Pneumokokkenimpfung, bei MTX parenteral in einer Dosis von ca. 15 mg/Woche auch auf die Influenzaimpfung beobachtet [Kapetanovic et al. 2011; Adler et al. 2012]. Patienten unter einer anti-TNF-Therapie zeigen hingegen verminderte Impfantworten nach Influenza-Impfung. Der Impferfolg kann unter den monoklonalen TNF-Antikörpern stärker beeinträchtigt sein als unter Etanercept [Franca et al. 2012]. Der Zeitpunkt der Impfung unter Infliximab beeinflusst die Impfantwort, höhere Impfantkörper werden bei Impfung zum Zeitpunkt der Infusion als 3 Wochen danach registriert [Elkayam et al. 2010]. Relevante Beeinträchtigungen der Impfantwort bestehen unter den TNF-Antagonisten jedoch nicht. Anders sieht das für die zellgerichteten Therapien aus, wie die B-Zell-gerichtete Therapie mit dem anti-CD20-Ak Rituximab oder die T-Zellgerichtete Therapie mit dem T-Zellkostimulationsblocker Abatacept [van Assen et al. 2010; Bingham et al. 2010; Ribeiro et al. 2012; Adler et al. 2012]. Für Rituximab ist gut dokumentiert, dass es die humorale Impfantwort von T-Zell-unabhängigen, als auch von T-Zell-abhängigen Vakzinen in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten beeinträchtigt [van Assen et al., 2010; Bingham et al., 2010; Ribeiro et al., 2012; Rehnberg et al., 2010; Adler et al., 2012]. Erste Impfstudien weisen darauf hin, dass auch unter Abatacept mit einer eingeschränkten humoralen Immunantwort auf T-Zell-abhängige und -unabhängige Vakzine zu rechnen ist [Ribeiro et al. 2012; Adler et al. 2012].

Über die Dauer des Impfschutzes bzw. die Persistenz von Impfantkörpern bei Rheumapatienten ist wenig bekannt. Eine 400 JIA-Fälle einschließende Untersuchung registrierte bei den Patienten signifikant häufiger als bei gesunden Kindern unzureichende Impfantkörperpertiter gegen Tetanus, Diphtherie, Mumps und Röteln [Heijstek et al. 2012]. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung bedürfen jedoch einer Bestätigung.

4.11.3 Empfehlungen für die Praxis

Die vorhandene Studienlage ist begrenzt (Evidenzgrad III und IV). Sie erscheint aber ausreichend, um folgende, mit den EULAR-Empfehlungen [Heijstek et al. 2011; Heijstek et al. 2011; van Assen et al. 2011] konform gehenden Vorschläge für den klinischen Alltag abzuleiten:

- Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen sind entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlungen [STIKO 2012] zu impfen. Vor Beginn einer potenziell immunsuppressiven Therapie, insbesondere vor einer B- oder T-Zell-gerichteten Therapie, ist der Impfstatus der Kinder zu kontrollieren und ggf. zu komplettieren.
- Geimpft werden sollte idealerweise in einer stabilen Krankheitsphase.
- Standardimpfungen mit Tot-Impfstoffen können unabhängig von der Therapie durchgeführt werden.
- Impfungen mit Lebend-Impfstoffen sind bei Patienten unter einer potenziellen Immunsuppression, wie z.B. einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie in einer Dosis über 20 mg/Tag oder einer Biologikatherapie, nicht angeraten. Sie können bei nicht immunsupprimierten in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität gegeben werden. Boosterimpfungen gegen Varizellen, MMR oder Gelbfieber können bei Patienten mit einer milden immunmodulierenden Therapie, z.B. mit MTX in einer Dosis bis zu 15 mg/m²/Woche, erwogen werden.
- Zusätzlich zu den Standardimpfungen sind die jährliche Gripeschutz- und bei gegebener Indikation eine Pneumokokkenimpfung in Betracht zu ziehen.
- Die Impfantwort ist bei hochdosierter Corticosteroidtherapie (>20 mg/Tag) und im Hinblick auf die Daten aus der internistischen Rheumatologie auch nach Impfungen unter Rituximab und Abatacept zu überprüfen. Eine Überprüfung des Impferfolges ist auch unter TNF-Blockade sowie nach Pneumokokkenimpfung unter MTX zu erwägen. Zu bedenken ist, dass die Impfantikörper nicht die Immunität bzw. den Infektionsschutz widerspiegeln.
- Bei Patienten, die sich innerhalb von 24 Wochen nach Rituximabtherapie verletzen, eine große u./o. kontaminierte Wunde aufweisen und unvollständig bzw. vor mehr als 5 Jahren letztmalig gegen Tetauns immunisiert sind, sollte wegen eines möglichen ungenügenden Ansprechens auf die Tetanusimpfung passiv mit Tetanus-Immunglobulin immunisiert werden.
- Familienangehörige und andere enge Kontaktpersonen von potenziell immunkompromittierten Patienten sind im Sinne eines immunologischen Schutzschildes zu immunisieren, z.B. jährlich gegen Influenza.

Zu den Impfungen als derzeit am besten untersuchter Maßnahme der Infektionsprophylaxe kommen weitere etablierte Verfahrensweisen hinzu, wie der Ausschluss schwerer bzw. chronischer Infektionen vor Beginn einer potenziell immunsuppressiven Therapie (z.B. Screening auf Tuberkulose und Hepatitis vor einer Biologikatherapie). Andere Maßnahmen, wie eine Prophylaxe von *Pneumocystis jiroveci* Infektionen, sind bei schwerer Immunsuppression (z.B. bei einer Cyclophosphamidtherapie) in Betracht zu ziehen.

Tab. 4.11.2 Ausgewählte Untersuchungen zur Sicherheit und Immunogenität/Wirksamkeit von Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit JIA (JRA)

Impfung gegen	Studie	Patienten	Design	Immunogenität/ Wirksamkeit	Sicherheit
Tetanus	Denman et al., Großbritannien, 1970	14 Patienten (5 JRA, 9 RA): 100% Chlorambuzil u./o. Azathioprin, 10 Patienten: nicht immunsuppressiv behandelt 11 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	50% mit Impfantwort, Impfantwort etwas geringer als bei Kontrollen, kein signifikanter Einfluss der Therapie	Keine klinische Verschlechterung
Tetanus/ Diphtherie	Høyeraal et al., Norwegen, 1974	34 JRA-Patienten: 29% Prednisolon, 6% Azathioprin, 14% Gold 34 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	Impfantikörper bei Patienten signifikant höher als bei Kontrollen, kein signifikanter Einfluss der Therapie	Keine klinische Verschlechterung, keine signifikante Zunahme von Autoantikörpern (RF)
Meningokokken	Zonneveld-Huijssoon et al., Niederlande, 2007	157 JIA-Patienten (Immunogenität): 34% MTX, 5% TNF-Blocker	Prospektiv	In 97,5% Impfantikörper, GMT geringer bei Therapie mit DMARDs bzw. Biologika	Keine Zunahme der Krankheitsaktivität, nicht häufiger Krankheitsschübe
Pneumokokken	Farmaki et al., Griechenland, 2010	31 JIA-Patienten: 100% Etanercept o. Adalimumab und DMARDs, 32 JIA-Patienten: 100% DMARDs	Prospektiv	In 87-100% protektive Antikörpertiter, GMT geringer unter TNF-Blockade Keine invasive Pneumokokkenerkrankung in 24 Monaten p. v.	Keine relevanten Impfnebenwirkungen, keine relevante Zunahme der Krankheitsaktivität
	Quartier et al., Frankreich, 2011	24 soJIA-Patienten: 50% Anakinra, 50% Plazebo, 0% inaktiv	Randomisiert, kontrolliert	In 92% protektive Antikörpertiter, kein Unterschied in Impfantwort zwischen Patienten unter Anakinra und Plazebo	k. A.
Hepatitis B	Kasapcopur et al., Türkei, 2004	39 JIA-Patienten: 26% Prednisolon, 56% MTX, 100% inaktiv 41 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	In 97% effektive Antikörperbildung, GMT signifikant geringer bei Patienten als bei Kontrollen, kein Einfluss von Therapie oder JIA-Subgruppe	Keine Impfnebenwirkungen, keine Verschlechterung der JIA, kein Krankheitsschub
Hepatitis A	Erguven et al., Türkei, 2011	47 JIA-Patienten: 49% Prednisolon, 85% MTX, 40% Sulfasalazin, 9% TNF-Blocker, 83% inaktiv 67 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	keine Unterschiede in Impfantwort zwischen Patienten und Kontrollen, Ausnahme: Patienten mit soJIA unter TNF-Blockade	Keine Impfnebenwirkungen, keine klinische Verschlechterung
Influenza	Olson et al., 1990	14 JRA-Patienten 7 JRA-Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	k. A.	In 14% systemische Reaktionen u./o. Gelenkbeschwerden
	Malleson et al., Kanada, 1993	34 JRA-Patienten: 21% Prednisolon, 26% DMARDs, 26% inaktiv	Prospektiv, kontrolliert	95% mit protektivem Antikörpertiter, kein Unterschied zu	Nicht häufiger Impfnebenwirkungen (Vgl. Kontrollen)

		13 gesunde Kontrollen		Kontrollen, kein signifikanter Einfluss der Therapie	keine relevante Zunahme der Krankheitsaktivität
	Kanakoudi-Tsakalidou et al., Griechenland, 2001	70 Patienten (49 JIA): 100% Prednisolon u./o. DMARDs, 76% inaktiv 5 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	In >80% protektive Antikörpertiter, kein Einfluss von Therapie oder Krankheitsaktivität Keine Influenza in 6 Monaten p. v.	In 7% lokale oder systemische Impfreaktionen keine Verschlechterung der JIA, kein Krankheitsschub, kein Anstieg von Autoantikörpern
	Ogimi et al., USA, 2011	49 Patienten (23 JIA): 100% immunsuppressiv behandelt 36 Kontrollen (andere Erkrankungen): 100% keine immunsuppressive Therapie	Prospektiv, kontrolliert	Impfantikörper bei Patienten und Kontrollen vergleichbar	Lokale Impfreaktionen bei 2% der Patienten und 8% der Kontrollen In 4% Krankheits-schübe
	Dell'Era et al., Italien, 2012	60 JIA-Patienten: 50% DMARDs, 50% Etanercept 30 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	In 100% protektive Antikörpertiter, GMT signifikant geringer in Etanercept-Gruppe	In 40% lokale, in 30% systemische Impfreaktionen, kein Unterschied Patienten vs. Kontrollen Keine Zunahme Krankheitsaktivität
	Toplak et al., Slovenien, 2012	31 JIA-Patienten: 26% MTX, 16% andere DMARDs, 13% TNF-Blocker, 23% Prednisolon 31 nicht geimpfte JIA-Patienten 14 Kontrollen (andere Erkrankung)	Prospektiv, kontrolliert	In 68% protektive Antikörper, Patienten unter TNF-Blockade kein signifikantes Ansprechen 3 Influenza-Fälle in 6 Monaten p. v. (1 Patient, 2 Kontrollen), 4 mögliche Fälle bei nicht Geimpften	In 32% lokale und 3% systemische Impfreaktionen, nicht häufiger als bei Kontrollen 35% geimpfte vs. 23% nicht-geimpfte Patienten mit Krankheitsschub in 6 Monaten p. v.
	Shinoki et al., Japan, 2012	27soJIA-Patienten: 100% Tocilizumab, 89% Prednisolon 17 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	Keine Unterschiede in Impfantwort zwischen Patienten und Kontrollen 1 Influenza-Fall p. v.	Keine schweren Impfreaktionen, kein Krankheitsschub
	Aikawa et al., Brasilien, 2012	95 JIA-Patienten: 66% Prednisolon u./o. DMARD, 17% TNF-Blocker 91 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	In 88% protektive Antikörpertiter, Serokonversionsrate bei Patienten geringer als bei Kontrollen, kein Einfluss Therapie	In 42% Impfnebenwirkungen, Arthralgien häufiger bei Patienten, sonst kein Unterschied Keine Zunahme Krankheitsaktivität
MMR	Heijstek et al., Niederlande, 2007	207 JIA-Patienten: 24% MTX	Retrospektiv	k. A.	Keine Zunahme der Krankheitsaktivität im Vgl. 6 Monate vor und 6 Monate nach Impfung, keine MMR-Erkrankung
	Borte et al., Deutschland, 2009	10 JIA-Patienten: 100% MTX, 50% Etanercept 22 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	Keine signifikanten Unterschiede in humoraler oder	Keine Zunahme der Krankheitsaktivität im Vgl. 6 Monate vor

				zellulärer Impfantwort zwischen JIA-Patienten und Kontrollen	und 6 Monate nach Impfung, keine MMR-Erkrankung
Varizellen	Pileggi et al., Brasilien, 2010	25 Patienten (17 JIA): 100% MTX, 29% Prednisolon, 47% inaktiv 19 gesunde Kontrollen	Prospektiv, kontrolliert	Antikörpernachweis in 50% der Patienten vs. 72% der Kontrollen 2 Patienten (Nonresponder) Windpocken in 32 Monaten p. v.	Keine lokalen, in 4% systemische Impfreaktionen, keine Erhöhung der Krankheitsaktivität keine Windpocken, 3 Patienten mit VZV-ähnlichen Hauterscheinungen

JRA - juvenile rheumatoide Arthritis; RA - rheumatoide Arthritis; k. A. - keine Angabe bzw. nicht untersucht; RF - Rheumafaktoren; MMR - Mumps/Masern/Röteln; DMARDs - disease modifying antirheumatic drugs; inaktiv - inaktive Erkrankung; Vgl. - im Vergleich zu; p. v. - postvazinal; GMT - geometrische mittlere Impfantikörpertiter

Literatur

- Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillevin L, Villiger PM. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):695-700.
- Aikawa N, Campos L, Goldenstein-Schainberg C, Saad C, Ribeiro A, Bueno C, Precioso A, Timenetsky M, Silva C, Bonfá E. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012 Sep 20. [Epub ahead of print]
- Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, Duarte A, Miraglia JL, Timenetsky Mdo C, Viana VS, França IL, Bonfa E, Pereira RM. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):167-73.
- Barbosa CM, Terreri MT, Rosário PO, de Moraes-Pinto MI, Silva CA, Hilário MO. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):791-8.
- Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, Lewis JD, Ouellet-Hellstrom R, Patkar NM, Saag KG, Winthrop KL, Curtis JR; SABER Collaboration. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2773-80.
- Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):64-74.
- Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:144-8.
- Bracaglia C, Buonomo PS, Tozzi AE, Pardeo M, Nicolai R, Campana A, Insalaco A, Cortis E, DE Benedetti F. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1287-90.
- Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59- adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2012 Jan 20;30(5):936-40.
- Denman EJ, Denman AM, Greenwood BM, Gall D, Heath RB. Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1970 May;29(3):220-31.
- Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, Mendelson E, Wigler I, Caspi D, Paran D. 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*. 2010 Jun;39(6):442-7.
- Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 30. Juli 2012; Nr. 30 (<http://www.rki.de>).
- Erguven M, Kaya B, Hamzah OY, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc*. 2011 May;74(5):205-8.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, Theodoridou M. 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*. 2010 Jul 12;28(31):5109-13.

- França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, Laurindo IM, Precioso AR, Ishida MA, Sartori AM, Silva CA, Bonfa E. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2091-8.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM; EULAR. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1704-12.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi G, Borte M, Bijl M, Wulffraat NM. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):112-22.
- Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, Kuis W, Wulffraat NM. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1384-7.
- Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulffraat NM. 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*. 2012 Jun;71(6):948-54.
- Höyeraal HM, Mellbye OJ. Humoral immunity in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1974 May;33(3):248-54.
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3723-32.
- Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calýkan S, Sever L, Arýsoy N. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1128-30.
- Kostinov MP, Tarasova AA, Zaitsev EM. [Contents of antibodies to Bordetella pertussis antigens in patients with rheumatic diseases]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007 Nov-Dec;(6):61-4.
- Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol*. 1993 Oct;20(10):1769-73.
- Minden K, Niewerth M, Borte M, Singendonk W, Haas JP. [Immunization in children and adolescents with rheumatic diseases]. *Z Rheumatol*. 2007 Mar;66(2):111-2, 114-8, 120.
- Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, Laurindo IM, Viso AT, Tayra A, Pierrotti LC, Azevedo LS, Campos LM, Aikawa NE, Timenetsky Mdo C, Luna E, Cardoso MR, Guedes Jda S, Raw I, Kalil J, Precioso AR. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One*. 2011;6(11):e27214.
- Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 10. November 2005; Nr. 39 (<http://www.rki.de>).
- Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):2006-10.
- Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2046-50.
- Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):208-11.
- Olson NY, Lindsley CB. Influenza immunization in children with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1994 Aug;21(8):1581-2.
- Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1034-9.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54.
- Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R111.
- Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, Bonfa E. Abatacept severely reduces the immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep 4. [Epub ahead of print]

- Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov;22(6):871-6.
- Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1285-92.
- Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619–25.
- Toplak N, Subelj V, Kveder T, Cucnik S, Prosenc K, Trampus-Bakija A, Todorovski L, Avcin T. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):436-44.
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, Geborek P, Ioannidis JP, Jayne DR, Kallenberg CG, Müller-Ladner U, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Valesini G, Wulffraat NM, Bijl M. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22.
- van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, Blom M, Risselada AP, de Haan A, Westra J, Kallenberg CG, Bijl M. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):75-81.
- Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, Vermeer-De Bondt PE, Hoes AW, van der Net JJ, Engels C, Kuis W, Prakken BJ, Van Tol MJ, Wulffraat NM. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:639-646.
-