

AUS DER POLIKLINIK UND FUNKTIONSBEREICH FÜR RHEUMATOLOGIE  
DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. M. SCHNEIDER

Infektionen und Impfungen beim Systemischen Lupus  
Erythematoses – eine Untersuchung an einer  
deutschen Lupus-Kohorte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Denise Trinh

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Schneider  
Korreferent: Prof. Dr. med. Germing

**Für meine Eltern in Dankbarkeit**

# Abstract

Infektionen zählen zu den häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität von Lupuspatienten. Wir untersuchten an einer deutschen SLE-Kohorte die Häufigkeit von Infektionen und damit verbundene Folgen sowie den Zusammenhang zu krankheitsbeeinflussenden Faktoren (Lupusmedikation, Begleiterkrankung, Krankheitsaktivität). Impfungen stellen eine wichtige primärprophylaktische Infektprophylaxe dar. Wir haben die Durchimpfungsrate seit Diagnosestellung retrospektiv erfasst und die Impfverträglichkeit für die gängigsten Impfstoffe untersucht.

Die LuLa-Studie ist eine Langzeituntersuchung mit jährlichen Querschnittserhebungen unter Mitgliedern der Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. Es wurden Daten zu multiplen Krankheitsaspekten systematisch erfragt. Im Jahr 2007 wurden unter anderem Angaben zur Häufigkeit und Art der Infektion in den vergangenen 12 Monaten sowie die dadurch bedingten therapeutischen Konsequenzen (Antibiotika- und Krankenhausbehandlungen) erhoben.

Von 758 Teilnehmern hatten 82,7% der Teilnehmer mindestens eine Infektion. Die häufigsten Infektmanifestationen waren Atemwegsinfekte (56,6%), Urogenitaltraktinfekte (30,5%), Hautinfekte durch Viren (36,5%), Zahnfleischinfekte (24,4%), Hautinfekte durch Pilze (22,3%) und Magendarmtraktinfektionen (22,2%). Vor allen Dingen Infektionen der Atemwege und des Urogenitaltraktes wurden in mindestens 60% der Fälle antibiotisch behandelt. Hingegen war dies bei Infektionen des Magendarmtraktes oder der Haut aufgrund mykotischer und viraler Genese mit 23,1% seltener der Fall. Gastrointestinale Infektionen wurden in 12,8% der Fälle stationär behandelt, dagegen nur 6,4% aller Urogenitaltraktinfektionen und 5,7% aller Atemwegsinfektionen. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass Patienten unter Mycophenolat Mofetil, NSAR und höherdosierten Steroiden (> 7,5 mg/Tag) eine höhere Anzahl von Infektionen an unterschiedlichen Infektionsorten angaben (p-Wert < 0,05). Assoziationen zwischen chronischen Begleiterkrankungen und dem Auftreten bzw. der Häufigkeit von Infektionen unterschiedlicher Manifestationsgebieten ergaben sich für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, psychischen Erkrankungen und chronischen Magen-Darmtrakterkrankungen (p-Wert < 0,0001, uni- und multivariate Analysen).

Seit der Diagnose SLE wurden 66,3 % der Studienteilnehmer mindestens einmal geimpft, am häufigsten gegen Tetanus (45,3%), am zweithäufigsten gegen Influenza (39,1%), gefolgt von Diphtherie- (21%) und Polioimpfungen (16,9%), Hepatitis- (12,4%) und Pneumokokkenimpfung (11,9%). Die berichteten Nebenwirkungen lagen größtenteils bei lokalen und allgemeinen grippalen Symptomen. In einzelnen Fällen wurde von einem SLE-Schub berichtet oder auch von einer fehlenden Impfantwort (v.a. unter Hepatitis- und Influenzaimpfungen). Weitestgehend konnte jedoch mit 80% bis über 90% eine ausgezeichnete Verträglichkeit für alle Impfstoffe dokumentiert werden.

Infektionen können den Krankheitsverlauf von SLE bedeutsam beeinflussen. Relevante Einflussfaktoren hierfür sind die Begleiterkrankungen und die Medikation. Die Kenntnis und das Management dieser Einflussfaktoren sind für den Langzeitverlauf von entscheidender Bedeutung und können zu einer besseren Versorgung von Lupuspatienten beitragen. Aufgrund des Risikos durch vorhandene Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen, die eine Infektionsneigung von SLE-Patienten erhöhen und damit die Grunderkrankung SLE bzw. den Krankheitsverlauf verschlechtern können, muss mehr auf eine Infektprophylaxe mit Impfung bei guter Verträglichkeit geachtet werden.

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMA	Antimalariamittel
ARA	American Rheumatism Association
Aza	Azathioprin
ATW.	Atemweg
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CMV	Zytomegalie Virus
CSA	Cyclosporin A
CYC	Cyclophosphamid
DNA	Desoxyribonucleinacid
dsDNA	Doppelstrang-DNA
DTP	Diphtherie, Tetanus, Polio
EBV	Epstein Barr Virus
E. coli	Escherichia coli
FSME	Frühsommermeningoencephalitis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HI	Haemophilus Influenzae
HPV	Humanes Papilloma Virus
HZV	Herpes Zoster Virus
IL	Interleukin
IPV	inactivated poliovirus vaccine
i.v.	intravenös
KW	Kruskal Wallis
(S)LE	(Systemischer) Lupus Erythematodes
LN	Lupus Nephritis
LuLa	Lupus Langzeit (Studie)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
Max.	Maximum
MDT	Magen-Darm-Trakt
MDE	Magen-Darm-Erkrankung

---

Min.	Minimum
MMF	Mycophenolat Mofetil
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
OPV	orales Poliovirusvakzin
OR	Odds Ratio
Pearson –r	Pearson Korrelationskoeffizient
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
p.o.	per os
RKI	Robert-Koch-Institut
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
Std.	Standardabweichung
Staph.	Staphylococcus
SHG	Selbsthilfegemeinschaft
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik-Software)
SQL-DB	Structured Query Language - Datenbank
ssDNA	single-stranded DNA
STIKO	ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
UGT	Urogenitaltrakt
VAPP	Vakzin-assoziiertes-paralytischer Poliomyelitis
VAS	Visuelle Analogskala

## Adverbien

ggf.	gegebenenfalls
bzw.	beziehungsweise
u.a.	unter anderem/n
z.B.	Zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) .....	1
1.2 SLE und Infektionen .....	4
1.3 SLE und Impfungen .....	5
1.4 Fragestellung und Zielsetzung .....	6
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>8</b>
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Fragebogen 2007 .....	10
2.3 Datenerfassung und Datenschutz.....	11
2.4 Statistische Untersuchungen .....	12
<b>3. Untersuchungsergebnisse</b> .....	<b>14</b>
3.1 Beschreibung Gesamtkollektiv.....	14
3.2 Medikamentöse Therapien und Begleiterkrankungen .....	16
3.3 Infektionen bei Lupuspatienten .....	17
3.4 Infektion unter bestimmter Medikation .....	19
3.5 Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und Infektionen.....	23
3.6 Krankheitsaktivitäten und Schübe 2007 bei Lupuspatienten mit Infekten.....	26
3.7 Impfungen bei Lupuspatienten seit Diagnosestellung .....	28
3.8 Häufige Impfnebenwirkungen .....	29
3.9 Nicht-geimpfte Lupuspatienten .....	30
3.10 Analysen bei Impfungen aus 2006 und/oder 2007 .....	32
3.11 Einzeluntersuchungen von Pneumokokkenimpfungen und Influenzaimpfungen.....	34
3.12 Zusammenhang zwischen Impfungen und Infektion .....	35
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>37</b>
4.1 Infektionsprävalenzen,-manifestationsorte bei Lupuspatienten .....	37
4.2 Infektionen unter Medikation.....	39
4.3 Begleiterkrankungen und Infektionen.....	41
4.4 Krankheitsaktivität und Schübe.....	45
4.5 SLE und Impfungen .....	47
4.6 Nicht-geimpfte Lupuspatienten .....	52
<b>5. Schlussfolgerung</b> .....	<b>54</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>64</b>
7.1 Tabellen.....	64
7.2 Lupusfragebogen 2007 .....	67

# 1. Einleitung

## 1.1 Der Systemische Lupus Erythematodes (SLE)

Der Systemische Lupus Erythematodes (SLE) gehört in die Gruppe der Kollagenosen und wurde 1852 zum ersten Mal beschrieben. Sie betrifft meist Frauen im gebärfähigen Alter (1,2). Die Prävalenz liegt in Europa und in den Vereinigten Staaten zwischen 15 und 70 Einwohnern pro 100.000 (1). Ätiologie und Pathogenese sind nicht vollständig bekannt, es werden unterschiedliche Ansätze diskutiert. Risikofaktoren für eine Entwicklung von SLE stellen unter anderem Umweltfaktoren, genetische Prädispositionen und Infektionen dar (3–6).

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine Produktion von pathogenen Autoantikörpern (7). Durch die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen werden Komplementbindungen ausgelöst, die eine Entzündungskaskade aktivieren. Diese führt zu Gewebsschädigung unterschiedlicher Art. Nahezu alle Organe können einzeln oder in Kombination betroffen sein. Klinisch stellt sich der SLE daher sehr vielfältig dar. Im akuten Schub kann es zu grippeähnlichen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Arthritis und Appetitlosigkeit kommen (8,9). Im chronisch-rezidivierendem Verlauf stehen klinisch daneben vor allem Symptome der Haut (charakteristisch ist z.B. das Schmetterlingserythem) und am Bewegungsapparat (Polyarthritis, Myalgien) sowie Serositiden im Vordergrund (10). Hämatologisch finden sich oft Veränderungen des Blutbildes (Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, (hämolytische) Anämie) (1). Die häufigste Organmanifestation stellt die Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis) dar. Die Prognose ist abhängig von der Schwere der Erkrankung und den Organmanifestationen (11).

Die Diagnose von SLE wird in Abhängigkeit vom klinischen Bild, Labor- und immunologischen Befunden gestellt. Zur Erleichterung einer Differenzierung zwischen SLE und anderen Erkrankungen hat 1982 die American Rheumatism Association (ARA) 11 Klassifikationskriterien ausgearbeitet, von denen vier erfüllt sein müssen (12). Im Jahr 1997 wurden diese aktualisiert (Tab.33, Anhang) (13).

### **Therapiemöglichkeiten**

Die Therapie richtet sich nach Schwere des Krankheitsbildes und Art der Organbeteiligungen. Neben der Vermeidung von schubauslösenden Faktoren und der Behandlung von Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie etc.) sind die Reduktion von Risikofaktoren (z.B. Nikotinverzicht) und eine frühzeitige antiinfektiöse

Therapie bei Infektionen wichtig. Von besonderer Bedeutung ist eine der Aktivität angepasste und regelmäßig kontrollierte immunsuppressive Therapie (11). Zu den häufigsten bei SLE eingesetzten Medikamenten zählen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Steroide, Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin) und Immunsuppressiva, wozu Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolsäure und Methotrexat zählen (11). Zukünftige, zielgerichtete Therapiemöglichkeiten stellen wahrscheinlich sogenannte *Biologics* dar, z.B. B-Zell-Antikörper.

### **Antimalariamittel (AMA)**

Antimalariamittel gehören zu den Standardtherapien beim SLE und gelten als gut verträglich (14–16). Sie wirken über verschiedene Effekte immunmodulierend und ihr schubprophylaktischer Effekt wurde in Studien belegt (15–17). Ein Vorteil ist das fehlende Risiko für Knochenmarkdepression, wodurch ein Risikofaktor für Infektionen reduziert wird. In Deutschland sind Chloroquin und Hydroxychloroquin zur Behandlung des SLE zugelassen. Die Indikation ist mit der Diagnose gegeben.

### **Steroide (Glukokortikoide)**

Steroide sind vor allem während aktiver SLE-Phasen indiziert, sie werden sowohl bei therapieresistenten Gelenk- und Hautmanifestationen, bei schweren Blutbildveränderungen als auch bei Organmanifestationen eingesetzt (11). Die Dosis variiert dabei je nach der Schwere der Krankheitsausprägung und sollte möglichst nicht als Dauertherapie über 7,5 mg/d Prednisolon-Äquivalent eingenommen werden. Abhängig von Dosis und Dauer der Kortisonbehandlung besteht das Risiko für unerwünschte Wirkungen (Osteoporose, Hyperlipidämie, Hypertension, Diabetes mellitus) und vor allem für Infektionen (18,19), die zur Mortalitätsrate bei SLE-Patienten signifikant beitragen (7,18,20,21). Eine Langzeittherapie in Kombination mit einem Immunsuppressivum ist bei rezidivierenden Symptomen zu erwägen (11).

### **Immunsuppressiva**

Immunsuppressiva sind insbesondere bei mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität oder bei fehlendem Ansprechen auf Antimalariamittel indiziert. Oft werden sie bei fehlenden Organbeteiligungen eingesetzt.

#### *Azathioprin und Cyclophosphamid*

Azathioprin wird bereits seit Jahrzehnten bei SLE genutzt und ist meist erste Wahl in Bezug auf ein Immunsuppressivum. Azathioprin wird beispielsweise auch langfristig zur Remissionserhaltung bei Patienten mit einer Lupus Nephritis eingesetzt (22). Als

Komplikation können Leukopenien auftreten, weswegen regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen sollen (11).

Cyclophosphamid kann bei Lupusnephritis und bei ZNS-Beteiligungen eingesetzt werden (14). Kritisch wird vor allem die hohe Dosis einer Einzeltherapie oder auch einer kumulativen Therapie mit Cyclophosphamid gesehen, da Nebenwirkungen wie Infektionen, Knochenmarkdepression, Ovarialinsuffizienz und Neoplasien auftreten können (16,22).

#### *Mycophenolat Mofetil (MMF)*

Mycophenolat Mofetil stammt aus der Transplantationsmedizin und hemmt die T- und B-Zellproliferation. Bei SLE gilt MMF als neuere Therapiemöglichkeit von schweren Organbeteiligungen und gilt dort als ebenso effektiv wie Cyclophosphamid bei insgesamt besserer Verträglichkeit (14) und geringeren Komplikationen, u.a. Infektionen als Cyclophosphamid (11). Es wird alternativ zu Cyclophosphamid bei Lupus-Nephritis (23,24) und anderen schweren SLE-Manifestationen eingesetzt (11,16). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden.

#### *Methotrexat (MTX)*

Methotrexat wird als Zytostatikum in der Chemotherapie eingesetzt und in viel niedrigeren Dosen bei Autoimmunerkrankungen. Bei Rheumatoider Arthritis ist MTX schon lange eine etablierte Therapie. Bei SLE wird MTX vorwiegend bei Arthritiden, Serositiden und Hautmanifestationen eingesetzt. Indiziert ist MTX vor allem dann, wenn unter NSAR, Kortikosteroiden und Antimalariamitteln keine Besserung eintritt. (16).

## 1.2 SLE und Infektionen

Infektionen zählen zu den häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität bei SLE-Patienten (2–5,18). Al-Rayes verbildlicht diesen Aspekt, indem er schreibt, das Risiko einer Infektion hänge wie ein „Damoklesschwert“ über einem SLE-Patienten (2).

In Europa sterben etwa 28,9% aller SLE Patienten an Infektionen, während die Todesursachen bei afro-amerikanischen SLE-Patienten zu 50% auf Infektionen zurückzuführen sind (1). Letztlich entwickelt etwa die Hälfte der an SLE erkrankten Patienten im Laufe ihrer Krankheit eine „*major infection*“<sup>1</sup> und ca. 11-23% der hospitalisierten Fälle besitzen ein erhöhtes Risiko dafür (2).

In einer retrospektiven Studie zum Verlauf der Erkrankung über 15 Jahre bei 199 saudiarabischen SLE-Patienten waren Infektionen die häufigsten Komplikationen; 58,8% der Patienten hatten mindestens einen Infekt (2). Für diese hohe Anfälligkeit soll einerseits die SLE-Erkrankung selbst mit ihren immunologischen Störungen verantwortlich sein, andererseits wird auch auf die immunsuppressive Therapie als Risikofaktor hingewiesen (2,3,18). Ferner wird eine Verbindung zur Krankheitsdauer und -aktivität sowie zur renalen Funktion vermutet (19,20). Infektionen betreffen meist die Atemwege, den Urogenitaltrakt oder die Haut (2,20). Auslöser können Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen sein, wobei verschiedene Studien zeigen, dass an erster Stelle bakterielle Infektionen stehen (2,6,7,18–21). Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* (2,5,18,21). Schwere pulmonale, urogenitale oder abdominale Infektionen können fulminant verlaufen (19,25). So gehören bakterielle Infektionen zu den führenden Todesursachen bei SLE, wobei Pneumonien 15% – 25% der Todesfälle verursachen (26). Des Weiteren scheinen SLE-Patienten auch einem erhöhten Risiko für Tuberkulose zu unterliegen (27,28). Einzelne Studien berichten auch hier von tödlichen Ausgängen (27), wobei allerdings nicht eindeutig nachgewiesen ist, inwiefern die Todesursache auf TBC selbst, auf begleitende immunsuppressive Therapie oder auf zusätzliche weitere Infekte zurückzuführen ist. Vor allem die immunsuppressive Therapie wird als Risikofaktor für die Infektion mit Tuberkulose diskutiert (29).

Als häufiger mykotischer Erreger wird *Candida albicans* beschrieben (2,30). Hierbei sind vor allem der Laryngopharynx, der Ösophagus (6) und die Haut betroffen (20). Zu den bedeutenden viralen Erregern bei SLE-Patienten zählen Herpes Zoster Virus (HZV),

---

<sup>1</sup> *Major Infection*: Hospitalisation und intravenöse Gabe von Antibiotika sind zur Behandlung nötig.

Zytomegalievirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV) (4). Ferner haben unterschiedliche Studien gezeigt, dass im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung bei SLE-Patienten eine erhöhte Prävalenz für Infektionen mit Humanem Papillomavirus (HPV) besteht und zusätzlich vermehrt abnorme Zytologien in PAP-Abstrichen nachweisbar sind. Die genaue Ursache ist nicht bekannt. Als Risikofaktoren für eine High-Risk HPV-Infektion (Infektion mit HPV 16 oder 18) ist die SLE-Erkrankung selbst, die HPV-Infektion in der Vorgeschichte und das Sexualverhalten (Sexualverkehr mit  $\geq 2$  Partnern) zu nennen (31,32). Als häufigster viraler Erreger bei SLE-Patienten ist der Herpes Zoster Virus zu nennen, der bis zu 40% auftritt (2,21,31). Die immunsuppressive Therapie, vor allem eine hohe Kortisondosis, Azathioprin und Cyclophosphamid, wird als Risikofaktor für die Reaktivierung einer HZV Infektion betrachtet (2,5,20).

Insgesamt findet sich bei SLE-Patienten häufig ein aggressiverer Verlauf von Infektionen im Vergleich zur gesunden Allgemeinpopulation. Möglicherweise kann dies, neben der medikamentösen Immunsuppression, auf eine verminderte Immunkompetenz der SLE-Patienten zurückgeführt werden.

### 1.3 SLE und Impfungen

Eine wichtige Errungenschaft der modernen Medizin ist die Vorbeugung von Infektionen mit Hilfe von Impfungen. Ziel der aktiven Immunisierung ist es, einen körpereigenen Schutz vor Krankheitserregern aufzubauen und so einer Infektion vorzubeugen. Die Impfung ist die Nachahmung einer Infektion, gegen deren Erreger der Körper Abwehrstoffe (Antikörper) produziert. Hinsichtlich der aktiven Impfung unterscheiden wir Lebendimpfungen (mit abgeschwächten, noch vermehrungsfähigen Erregern) von Totimpfungen (mit abgetöteten Erregern bzw. mit Erregerantigenen). Von diesen abzugrenzen sind Toxoidimpfstoffe mit antigener Wirkung, wobei die toxische Wirkung aufgehoben wurde.

Vor allem für immunsupprimierte Patienten und chronisch Kranke stellen Impfungen eine wichtige Prophylaxe von Infektionen dar. Auf diese Weise kann die Morbidität- und Mortalitätsrate direkt beeinflusst werden (33–35).

Demgegenüber steht die Diskussion, dass Autoimmunerkrankungen durch Infektionen, aber auch durch Impfungen ausgelöst bzw. in ihrer Aktivität verschlechtert werden können (36–39). Pathophysiologisch wird hierbei unter anderem das Phänomen des molekularen Mimikries diskutiert (35,38,40,41), das die Ähnlichkeit zwischen körpereigenen und erregerspezifischen Antigenen beschreibt. Über Kreuzreaktionen werden Autoantikörper erzeugt, welche auf körpereigene Antigene reagieren und auf diese Weise eine Entzündungskaskade auslösen. Die Entzündungskaskade kann an unterschiedlichen

Organsystemen ablaufen und beschreibt daher den multisystemischen Aspekt der SLE-Erkrankung.

Folglich ergibt sich die Frage nach Verträglichkeit bzw. unerwünschten Wirkungen der Impfstoffe bei Autoimmunerkrankten bzw. SLE-Patienten. Dabei wird davon ausgegangen, dass Lebendvakzine, im Unterschied zu Tot- und Toxoidimpfstoffen, vermehrt Autoimmunerkrankungen (SLE) induzieren (33,42). Die Auswirkungen von Impfungen (insbesondere gegen Pneumokokken, Tetanus, Influenza und Hämophilus) auf den Verlauf des SLE wurde verschiedentlich untersucht (26,43,44).

Dabei wird von fehlenden bzw. unzureichenden Impfantworten berichtet, aber nur in wenigen einzelnen Arbeiten eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität beschrieben (26,45). Verminderte Impfantworten sind vor allem unter einigen immunsuppressiven Medikamenten (wie z.B. Rituximab) beobachtet worden. Daher ist eine sinnvolle zeitliche Festlegung der Behandlungsreihenfolge von Vorteil. Folglich sind beispielsweise vor Beginn einer Rituximab-Behandlung ggf. eine Diphtherie – Tetanus – Pertussis – (DTP-) Wiederauffrischungsimpfung sowie eine Pneumokokken- und saisonale Influenzaimpfung in Erwägung zu ziehen (46). Hinsichtlich solcher Überlegungen hat die STIKO ([http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html)) eine Reihe von Impfempfehlungen für Patienten mit Immundefizienz veröffentlicht, die nach Art und Ausprägung der Immunsuppression gegliedert ist. Ein Ausschnitt dieser Zusammenstellung ist tabellarisch im Anhang zu finden (Abb.20).

## 1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Die Daten der vorliegenden Arbeit entstammen einer Langzeiterhebung bei SLE-Betroffenen. Der Fokus der hier vorgelegten Untersuchung liegt im Bereich der Erfassung von Infektionserkrankungen und Impfverhalten bei Lupus-Erkrankten in Deutschland.

Es wird untersucht, wo sich Infektionen manifestieren und wie sich Impfungen bei Lupus-Patienten auswirken. Insbesondere sollen dabei folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie häufig sind Infektionen? Welche Organe sind betroffen? Wie oft sind antibiotische oder stationäre Behandlungen notwendig?
- Gibt es soziodemographische Unterschiede bezüglich des Alters?
- Gibt es eine Assoziation zwischen Krankheitsaktivität des SLE, spezifischer Lupus-Medikamente und Begleiterkrankungen mit dem Auftreten von Infektionen?

Bezüglich des Themengebiets der Impfungen, gilt es folgende Fragen zu beantworten:

- Wie ist die Durchimpfungsrate bei SLE-Patienten und in welcher Häufigkeit werden Impfungen nach Diagnosestellungen vorgenommen?

- Wie gut verträglich zeigte sich der Impfstoff, treten Nebenwirkungen auf?
- Welche Unterschiede finden sich zwischen geimpften und nicht-geimpften Patienten bezüglich der Grunderkrankung und Therapie, Schubauftreten und Krankheitsaktivitätsänderung?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Seit 2001 führt die Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität (Rh-HHU) zusammen mit der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. (SHG) eine patientenbezogene Langzeitbeobachtung (LuLa) durch. Hierbei wird jährlich ein vorseitiger Fragebogen an die Teilnehmer versandt. Ursprünglich wurden alle Mitglieder der SHG eingeladen, an der Studie teilzunehmen, seit 2004 besteht eine geschlossene Kohorte. Die Fragebögen bestehen aus einem Standardfrageteil, und einem sich jährlich ändernden spezifischen Untersuchungsteil mit gezieltem Fokus auf verschiedene krankheitsrelevante Aspekte. Der Standardfrageteil erfasst demographische und sozioökonomische Faktoren, wozu Geburtsjahr, Geschlecht, Jahr der Erstdiagnose und aktueller Berufsstand zählen. Desweiteren werden Begleiterkrankungen (Tab.1), „Lupus-Medikamente“ und Begleitmedikation dokumentiert.

**Tabelle 1: LuLA-Fragebogen zu Begleiterkrankungen**

<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unbekannt</b>
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronischer Nierenschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumorerkrankung „Krebs“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Erkrankung der Atemwege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronischer Leberschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Magen-/Darmerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychische Krankheiten (z.B. Depressionen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthrose („Gelenkverschleiß“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vernarbende Hautveränderungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osteoporose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibromyalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombosen/ Embolie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die „Lupus-Medikamente“ wurden für die Analysen dieser Arbeit in vier verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab.2). Die Gruppe 1 umfasst Patienten, die keine Medikamente für ihren Lupus oder nur NSAR einnehmen. Die Gruppe 2 beinhaltet Patienten, die niedrig dosierte Steroide (bis zu 7,5 mg) und/oder Antimalariamittel oder gegebenenfalls zusätzlich noch NSAR einnehmen. Gruppe 3 umfasst Patienten, die höher dosierte Steroide (> 7,5 mg) einnehmen und gegebenenfalls zusätzlich Antimalariamittel und

NSAR. Die abschließende Gruppe 4 erfasst alle Patienten, die Immunsuppressiva einnehmen.

**Tabelle 2: Lupusmedikamente in Gruppierungen**

<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>	<b>Gruppe 4</b>
NSAR oder Keine Medikation	Prednisolon/d ≤ 7,5 mg und/oder Antimalariamittel Optional: NSAR	Prednisolon/d > 7,5 mg  Optional: Antimalariamittel NSAR	Immunsuppressiva  Optional Antimalariamittel Steroide NSAR

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

Zur Einschätzung der Krankheitsschwere und der Lebensqualität werden verschiedene etablierte Instrumente genutzt. Zum einen wird die subjektive Beurteilung des Gesundheitszustandes im Allgemeinen und im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr herangezogen, wozu eine 5- Punkte-Skala mit Ausprägungen zwischen „ausgezeichnet“ und „schlecht“, sowie „viel besser als im Vorjahr“ und „viel schlechter als im Vorjahr“ verwendet wird.

Zum anderen wird Auftreten von Schmerzen in den letzten sieben Tagen und die dadurch bedingte subjektive Einschränkung im Alltag über eine visuelle Analogskala von 0-10 erfasst.

Zusätzlich dokumentiert der Fragebogen das Auftreten von Lupusschüben und deren Stärke für den Zeitraum von vergangenen drei Monaten. Die unterschiedlich starken Ausprägungen der Schübe werden in vier Stufen über „kein Schub“, „milder“, „mäßiger“ und schwerer Schub“ dokumentiert.

Darüberhinaus wird in einer vorgegeben Liste mit unterschiedlichen Symptomen die klinische Präsentation des Schubes beschrieben. Ein Ausschnitt dieser Liste ist in der Tabelle 34 im Anhang zu sehen.

Ebenfalls für den Zeitraum von vergangenen drei Monaten wird die Ausprägung der Krankheitsaktivität in einer visuellen Analogskala von 1-10 erfasst. Für die spätere Analyse wurden im Nachhinein drei zusammenfassende Intervalle erstellt, welche eine niedrige Krankheitsaktivität (0-3), eine mittlere (4-6) und eine hohe Krankheitsaktivität (7-10) beschreiben.

Eine Kopie des vollständigen Fragebogens kann im Anhang entnommen werden.

## 2.2 Fragebogen 2007

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem spezifischen Teil des Fragebogen 2007, welcher sich mit dem Thema Infektion und Impfungen bei Lupus-Patienten auseinandersetzt. Es wurde nach der Häufigkeit und Art von Infektionen in den letzten 12 Monaten gefragt. Speziell wurden Infektionen im Bereich der Atemwege, des Urogenitaltraktes (UGT), des Magen-Darm-Traktes (MDT), Infektionen der Haut durch Pilze und durch Viren, sowie Infektionen des Zahnfleisches erfragt und resultierende antibiotische Maßnahmen oder Krankenhausaufenthalte erfasst (Tab.3). Eine Freitextangabe für Infektionen anderer Körperregionen war ebenfalls möglich.

**Tabelle 3: Infektionsmanifestationsorte, notwendige Antibiotikaeinnahme und Krankenhausaufenthalt**

	Infektionen		Antibiotika-einnahme		Krankenhaus-aufenthalt	
	Nein	Wenn Ja, Anzahl?	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Atemwege</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UGT</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>MDT</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Hautinfektion durch Pilze</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Hautinfektion durch Viren</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zahnfleischinfektionen</b>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt

Zusätzlich wurde nach Impfungen seit der Erstdiagnose der Lupus-Erkrankung gefragt und nach deren Verträglichkeit. Unverträglichkeiten oder Impfwischenfälle konnten auch hier in Form eines Freitextes angegeben werden. Folgende Arten von Impfungen wurden im Fragebogen berücksichtigt, dabei wurden die Gängigsten berücksichtigt: Polio, Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hepatitis A u/o B, Influenza (Grippe), Hämophilus Influenzae, Pneumokokken, Meningokokken, Frühsommer-Meningoencephalitis (FSME, „Zecken“), Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (Tab.4)

Tabelle 4: Impfungen, Verträglichkeit und Nebenwirkungen

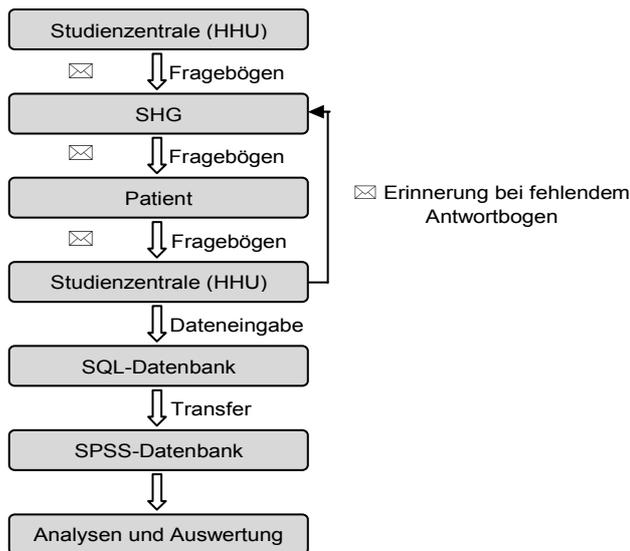
	Jahr	Problemlos vertragen:		Nebenwirkung, Impfzwischenfall, Kommentar
		Ja	Nein	
Polio	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tetanus	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Diphtherie	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Pertussis	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Hepatitis A/B	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Influenza	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Hämophilus Influenza	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Pneumokokken	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Meningokokken	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
FSME	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tollwut	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
BCG	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

FSME = Frühsommermeningoencephalitis; BCG = Bacille Calmette-Guérin

### 2.3 Datenerfassung und Datenschutz

Die Papierfragebögen wurden von der Studienzentrale (Rh-HHU) bereitgestellt und durch die SHG versendet. Die ausgefüllten Bögen wurden schließlich postalisch von den Teilnehmern zurück an die Studienzentrale geschickt. Personen-identifizierende Daten der Teilnehmer sind ausschließlich der SHG bekannt. Der Studienzentrale liegen lediglich die Fragebögen mit den zugeordneten Identifikationsnummern vor, sodass die Studie pseudonymisiert ist. Über die Identifikationsnummern ist die Ermittlung fehlender Antwortbögen möglich. Folglich kann dies der SHG mitgeteilt werden, sodass diese die entsprechenden Teilnehmer erneut zur Studienbeteiligung auffordern kann (Abb.1).

Vorliegende ausgefüllte Fragebögen werden anschließend in eine relationale SQL-Datenbank eingegeben. Dies erfolgt über eine Internet-gestützte Weboberfläche. Im letzten Schritt kann dann der Transfer der Daten von der SQL-Datenbank nach SPSS® erfolgen, was für die statistischen Analysen genutzt wurde.



**Abb. 1: Prozess/Ablauf der Datenerfassung**

SHG = Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V.

HHU = Heinrich-Heine-Universität

### Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft. Von Seiten der Ethikkommission bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Studiennummer: 2260). Die Teilnahme wurde auf freiwilliger Basis ausgeführt und ein Einverständnis zur Eingabe der Daten und Auswertung der Fragebögen eingeholt. In einem verschlossenen Umschlag wurde gebeten, den ausgefüllten Fragebogen wieder an die Heinrich-Heine-Universität zurückzuschicken. Zur Beurteilung der einzelnen Bögen im Langzeitverlauf sind diese mit Identifikationsnummern versehen.

## 2.4 Statistische Untersuchungen

Die Daten wurden mittels der Statistik-Software SPSS 17 für Microsoft Windows und SAS 9.2 analysiert und mit Microsoft Office 2007 visualisiert. Es wurden die gängigen deskriptiven Kennwerte: Arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung berechnet, um Grundgesamtheiten zu beschreiben. Nominalskalierte Daten wurden mit dem *Chi-Quadrat-Test* nach Pearson verglichen. Zum Stichprobenvergleich wurden ordinalskalierte Daten mit dem nichtparametrischen Test nach *Kruskal Wallis* für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht. Eine Differenz von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. *Missing-Werte* bis zu 20% wurden akzeptiert. Die Variablen, die in den Stichprobenvergleichen einen signifikanten Unterschied gezeigt

hatten, wurden in die multivariaten Analysen einbezogen. Bei den abhängigen dichotomen Variablen wurden binär logistische Regressionsanalysen auf Basis der *Wald-Teststatistik* durchgeführt. Dabei wurden die unabhängigen Variablen schrittweise vorwärts in das Modell aufgenommen und auf ihre Signifikanz geprüft. Desweiteren wurden für metrische abhängige Variablen ein lineares Regressionsmodell angenommen und analysiert. Basis dessen war die *F-Teststatistik*. Auch hierbei wurden die unabhängigen Variablen schrittweise vorwärts in das Modell eingeführt und auf ihre Signifikanz überprüft.

# 3. Untersuchungsergebnisse

## 3.1 Beschreibung Gesamtkollektiv

In den folgenden Tabellen sind die Basischarakteristika der Studienteilnehmer aus der Selbsthilfegemeinschaftsgruppe (SHG) 2007 dargestellt. Insgesamt besteht das Kollektiv aus 758 Patienten mit 714 weiblichen und 44 männlichen Teilnehmern. Der Altersdurchschnitt beträgt 51 Jahre und die durchschnittliche Krankheitsdauer 14 Jahre (Tab. 5 und 6).

**Tabelle 5: Demographische Daten von Patienten: Geschlechterverteilung**

	Anzahl	
<b>weibliche Patienten</b>	714	94,2 %
<b>männliche Patienten</b>	44	5,8 %

**Tabelle 6: Demographische Daten von Patienten: Alter und Krankheitsdauer in Jahren**

	Durchschnitt in Jahren	Std.
<b>Alter</b>	50,5	± 13,6
<b>Krankheitsdauer</b>	13,8	± 8,2

Std. = Standardabweichung

Insgesamt 59,1 % der Teilnehmer beschreiben ihren allgemeinen Gesundheitszustand als „ausgezeichnet“ bis „gut“ und 49,3 % geben keine positive oder negative Veränderung im Vergleich zum Vorjahr an (Tab.7 und 8).

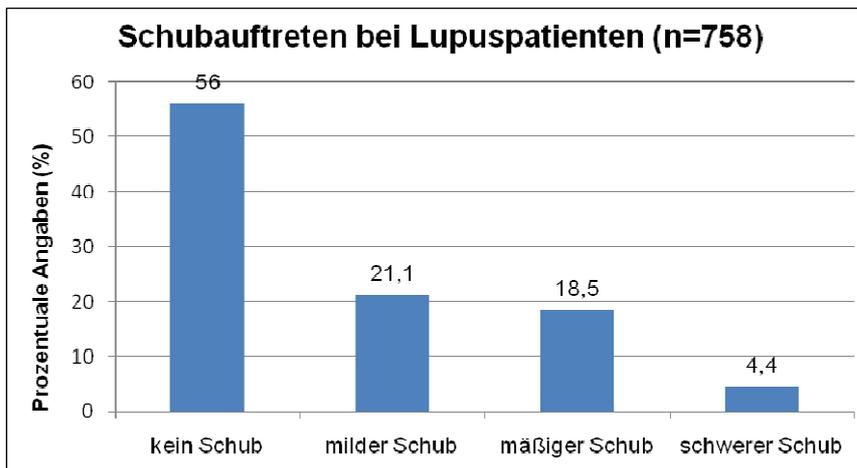
**Tabelle 7: Anzahl Patienten in bestimmten Gesundheitszuständen (aktuell)**

Gesundheitszustand	Anzahl	
<b>ausgezeichnet</b>	19	2,5 %
<b>sehr gut</b>	81	10,7 %
<b>gut</b>	346	45,9 %
<b>weniger gut</b>	268	35,5 %
<b>schlecht</b>	40	5,3 %

**Tabelle 8: Anzahl Patienten in bestimmten Gesundheitszuständen (i.V. zum Vorjahr)**

Gesundheitszustand	Anzahl	
viel besser als vor 1 Jahr	21	2,8 %
besser als vor 1 Jahr	135	17,8 %
genauso wie vor 1 Jahr	372	49,3 %
schlechter als vor 1 Jahr	197	26,1%
viel schlechter	30	4,0 %

In der Mehrheit der Fälle (56,0 %) sind in den letzten 3 Monaten keine Schübe oder lediglich milde Schübe (21,1%) aufgetreten (Abb.2). Auch die Krankheitsaktivität in den letzten drei Monaten wurde überwiegend als niedrig ausgeprägt gewertet (61,1%), nur 12,7% der Teilnehmer berichteten über eine hohe Krankheitsaktivität (7 – 10 auf der VAS) in den zurückliegenden drei Monaten (Tab.9).



**Abb. 2: Schubaufreten in den letzten 3 Monaten**

**Tabelle 9: Anzahl Patienten in unterschiedlichen Krankheitsaktivitätsstufen, visuelle Analogskala**

Krankheitsaktivität	Anzahl	
0 bis 3	448	61,1 %
4 bis 6	192	26,2 %
7 bis 10	93	12,7 %
Total	733	100 %

### 3.2 Medikamentöse Therapien und Begleiterkrankungen

51,5 % der Patienten nahmen niedrig dosierte Steroide ( $\leq 7,5$  mg/d) ein. Als zweithäufigstes Medikament wurden Antimalariamittel eingenommen (36,0%). Mit 22% wurde als dritthäufigstes „Lupus-Medikament“ NSAR verwendet (Tab.10 und 11).

**Tabelle 10: Anzahl Patienten mit unterschiedlichen Einnahmeanteil von Lupusmedikamenten**

Lupusmedikament	Anzahl	
<b>NSAR</b>	167	22,0 %
<b>Steroide (<math>\leq 7,5</math>mg)</b>	390	51,5 %
<b>Steroide (<math>&gt; 7,5</math>mg)</b>	100	13,2 %
<b>Antimalariamittel</b>	273	36,0 %
<b>Azathioprin</b>	143	18,9 %
<b>MTX</b>	71	9,4 %
<b>Cyclosporin A</b>	25	3,3 %
<b>Cyclophosphamid p.o.</b>	2	0,3 %
<b>Cyclophosphamid i.v.</b>	5	0,7 %
<b>MMF</b>	82	10,8 %
<b>Keine Basistherapie</b>	88	11,6 %

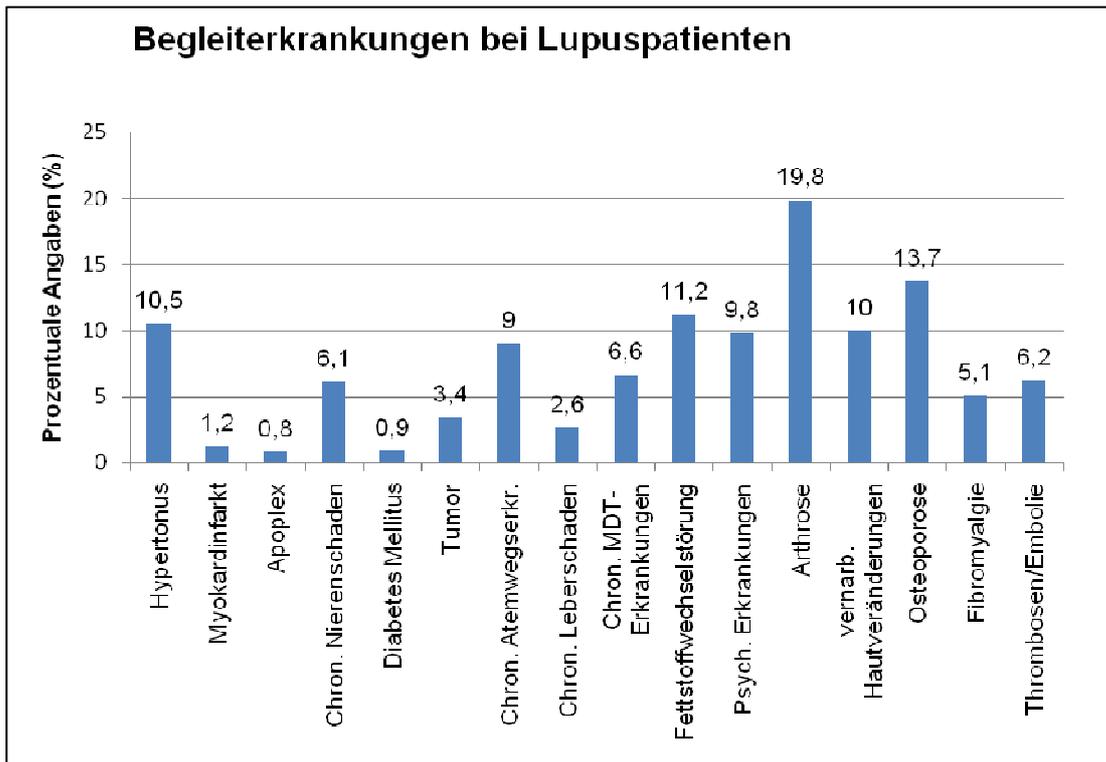
NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; MTX = Methotrexat; MMF = Mycophenolat Mofetil  
p.o. = per os; i.v. = intravenös

**Tabelle 11: Anzahl Patienten mit unterschiedlichen Einnahmeanteil von Lupusmedikamenten  
Medikamente in Medikamentengruppen eingeteilt**

	Anzahl	
<b>Medikamentengruppe 1</b> (NSAR/keine Medikation)	138	18,2 %
<b>Medikamentengruppe 2</b> (Steroide $\leq 7,5$ mg und/oder Antimalariamittel, ggf. NSAR, Kombination)	263	34,7 %
<b>Medikamentengruppe 3</b> (Steroide $> 7,5$ mg und/oder Antimalariamittel, ggf. NSAR, Kombination)	36	4,7 %
<b>Medikamentengruppe 4</b> (Immunsuppressiva, ggf. NSAR, Antimalariamittel, Steroide)	321	42,3 %

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

Zu den häufigsten Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs zählen Hypertonus (10,5%), Fettstoffwechselstörung (11,2%), Osteoporose (13,7 %) und Arthritiden (19,8%) (Abb.3).



**Abb. 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei Lupuspatienten**

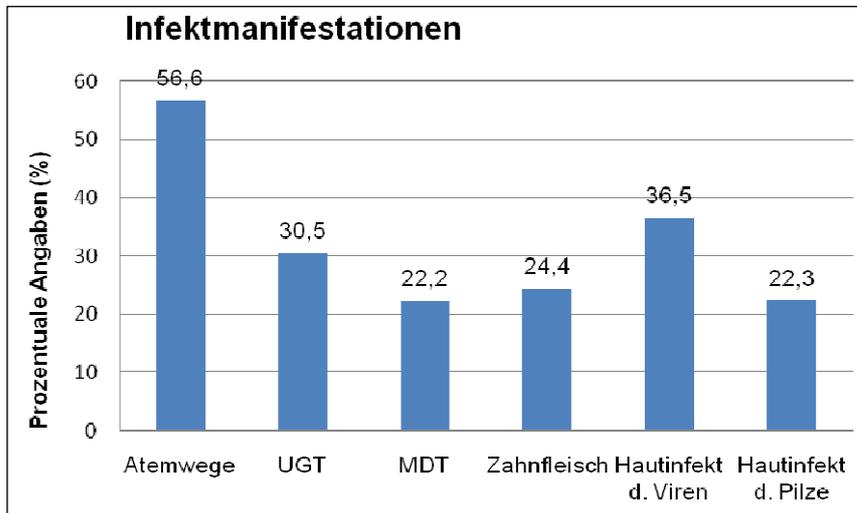
### 3.3 Infektionen bei Lupuspatienten

Von den 758 Studienteilnehmern gaben 82,7 % an, im Jahre 2007 mindestens eine Infektion gehabt zu haben. Davon waren 94,7% Frauen und 5,3% Männer. 17,3 % der Teilnehmer hatten *keine* Infektion (Tab.12). Das mittlere Alter der Patienten ohne Infektionen lag bei 51,3 Jahren ( $\pm 15,7$ ) und die mittlere Krankheitsdauer bei 13,6 Jahren ( $\pm 9,1$ ). Patienten *mit* einer Infektion waren durchschnittlich etwas jünger mit 50,4 Jahren ( $\pm 13,1$ ) und ihre mittlere Krankheitsdauer unwesentlich länger mit 13,9 Jahren ( $\pm 8,1$ ). Mit 56,6% war das Atemwegssystem bei jeder zweiten Infektion betroffen. An zweiter Stelle standen Hautinfektionen, vor allem durch Viren, und an dritter Stelle Urogenitalinfektionen mit 30,5% (Abb.4).

Vor allen Dingen Atemwegsinfekte und Infekte des Urogenitalsystems sind in mindestens 60% antibiotisch behandelt worden (Abb.5). Hingegen war dies bei Infekten des Magen-Darm-Trakts oder bei Hautinfektionen aufgrund mykotischer und viraler Genese mit 23,1% seltener der Fall. 12,8 % der gastrointestinalen Infektionen wurden stationär behandelt, dagegen nur 6,4% aller Urogenitalinfekte und 5,7% aller Atemwegsinfekte. Für weniger als 3% aller Hautinfekte durch Pilze und Viren waren Krankenhausaufenthalte notwendig. Nicht näher benannte Infektionen wurden allerdings mit 35,0% stationär therapiert.

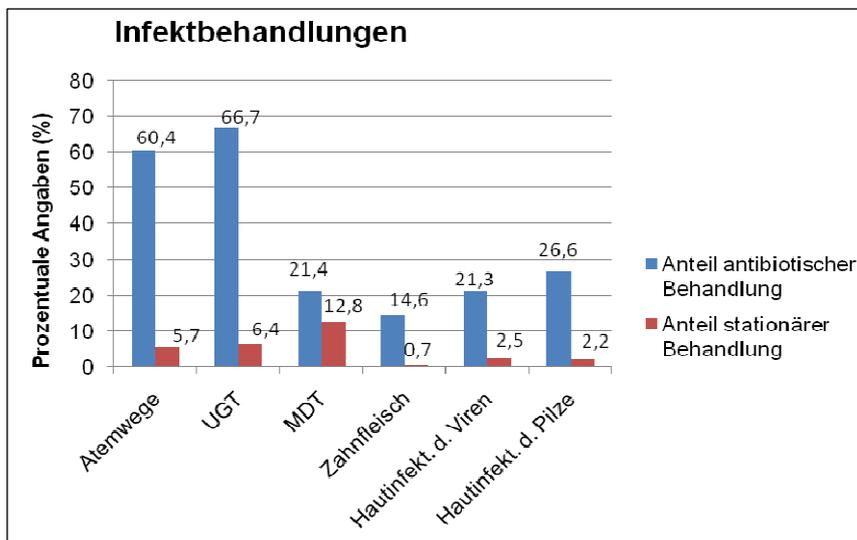
**Tabelle 12: Häufigkeit von Infektauftreten**

	Anzahl	
Infektionen – ja	627	82,7 %
Infektionen – nein	131	17,3 %
<b>Total</b>	<b>758</b>	<b>100 %</b>



**Abb. 4: Infektmanifestationen**

UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt



**Abb. 5: Einsatz von Antibiotika bei Infektauftreten, Anteil stationärer Behandlungen**

UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt

Im Durchschnitt wurden im Jahr 2007 6 Infekte angegeben (MW: 5,71;  $\pm$  5,39).

Desweiteren bestand neben den vorgegebenden Kategorien die Möglichkeit einer Freitextangabe. Diese Möglichkeit wurde von 70 Patienten genutzt. Die unterschiedlichen Angaben der Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 13 kategorisch aufgelistet. Auch hier stehen bakterielle Infekte im Vordergrund.

**Tabelle 13: weitere Infektionsarten** (absolute Zahlen aus Freitextangaben)

Art der Infektion	Anzahl
<b>Aphten</b>	1
<b>Entzündungen am Auge</b>	12
<b>HNO Entzündungen</b>	9
<b>Bakterielle Infekte *</b>	17
<b>Virale Infekte (HPV, Herpes, Varizellen)</b>	3
<b>Pilzbefall (Mund, Zunge, Scheide)</b>	2
<b>Herzmuskel/-klappenentzündung, Herzbeteiligung</b>	4
<b>Chronische Hepatitis</b>	1
<b>Serositiden (Rippenfell, Bauchfell)</b>	3
<b>Leistenentzündung</b>	1
<b>Diarrhoe</b>	3
<b>Beteiligung am Bewegungsapparat **</b>	5
<b>Zahnbeteiligung/Zahnwurzelbeteiligung, Kieferentzündung</b>	6
<b>Nicht näher bezeichnet ***</b>	3

\* Staph. Aureus, Streptokokken, Panaritiden, Erysipel, Katzenkrankheit, Pertussis, Borrelien

\*\* Bursitis Ellenbogen, Entzündungen am Arm (Zyste), Hüfte, Spondylodiszitis, Tractusabsriss, offene Beinwunde

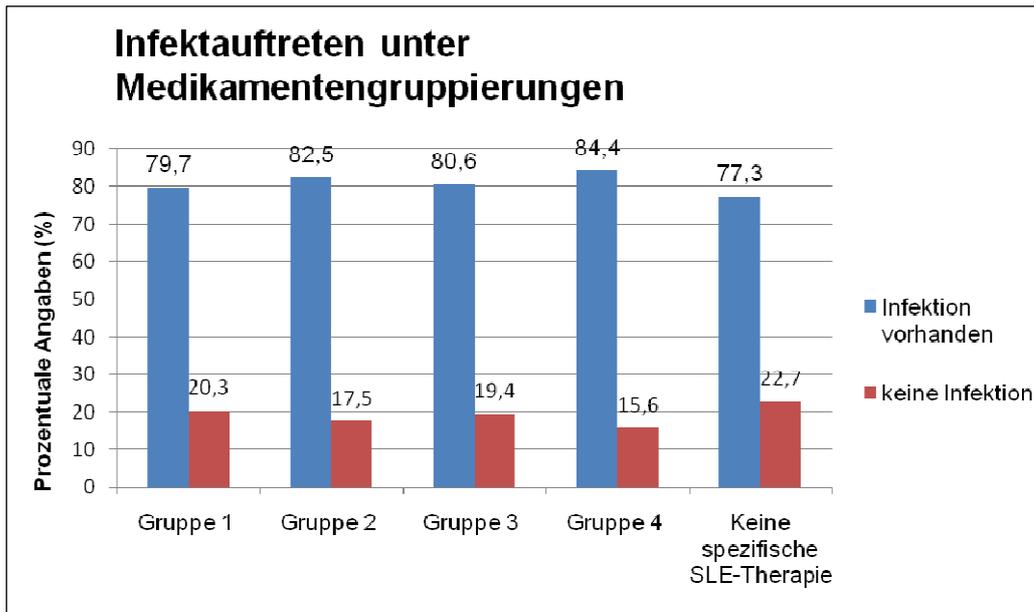
\*\*\* Kopfhautbeteiligung, ambulante OP, nicht näher bezeichnet

HPV Humanes Papilloma Virus

### 3.4 Infektion unter bestimmter Medikation

Zur Beurteilung, inwiefern die unterschiedliche Medikation der Lupusteilnehmer eine Infektion begünstigt, wurden die verschiedenen Medikamente zu Gruppen zusammengefasst (s. Kapitel 2.1, Tab.2).

Die untenstehende Abbildung 6 verdeutlicht, dass auch unter stark immunsuppressiven Therapien (Gruppe 4) prozentual nicht wesentlich mehr Patienten eine Infektion erlebten als unter schwächerer oder fehlender Immunsuppression (Gruppen 1 – 3). In all diesen Gruppen wird eine Infekthäufigkeit von knapp über 80% beschrieben. Lediglich die fehlende Einnahme von jeglichen Lupus-Medikamenten verringert die Infektionsrate von im Durchschnitt 81,8% auf knapp 77%.



**Abb. 6: Infektauftreten unter bestimmten Medikamenten**  
Medikamente in Medikamentengruppen eingeteilt

Unter Berücksichtigung derselben Medikamenteneinteilungen zeigt sich auch, dass die Infektlokalisationen in allen vier Medikamentengruppen ähnlich verteilt sind. Am häufigsten sind Atemwegserkrankungen, an zweiter Stelle folgen virale Infekte der Haut und danach Infekte des Urogenitaltraktes (Tab.14).

**Tabelle 14: Häufigkeit von verschiedenen Infektmanifestationen unter bestimmten Medikamentengruppen**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
<b>Atemwegsinfekte</b>	54,3 %	55,5 %	66,7 %	57,3 %
<b>UGT-Infekte</b>	23,9 %	31,2 %	30,6 %	32,7 %
<b>MDT-Infekte</b>	20,3 %	20,5 %	36,1 %	22,7 %
<b>Zahnfleisch-Infekte</b>	23,2 %	23,6 %	25,0 %	25,5 %
<b>Hautinfekte d. Viren</b>	33,3 %	33,8 %	36,1 %	40,2 %
<b>Hautinfekte d. Pilze</b>	21,0 %	22,4 %	19,4 %	23,1 %

UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt

Werden die unterschiedlichen Medikamente einzeln betrachtet, kann in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Infektionen festgestellt werden. Die Einnahme von NSAR geht mit einer höheren Rate an Infektionen einher: 88,6 % der 167 Patienten, die NSAR einnehmen, gaben eine Infektion an, 11,4% wiesen keine Infektionen auf (p-Wert = 0,022) (Tab.15).

**Tabelle 15: Infektionsauftreten unter bestimmten Medikamenten**

	Infektionsauftreten				p-Wert
	Ja		Nein		
<b>Steroide ≤ 7,5 mg</b>	325	83,3 %	65	16,6 %	n.s.
<b>Steroide &gt; 7.5 mg</b>	87	87,0 %	13	13,0 %	n.s.
<b>Antimalaria</b>	227	83,2 %	46	16,8 %	n.s.
<b>NSAR</b>	148	88,6 %	19	11,4 %	0,022
<b>MTX</b>	59	83,1 %	12	16,9 %	n.s.
<b>Azathioprin</b>	118	82,5 %	25	17,5 %	n.s.
<b>Cyclosporin A</b>	24	96,0 %	1	4,0 %	n.s.
<b>Cyclophosphamid oral</b>	1	50,0 %	1	50,0 %	n.s.
<b>Cyclophosphamid i.v.</b>	4	80,0 %	1	20,0 %	n.s.
<b>Mycophenolatmofetil</b>	71	86,6 %	11	13,4 %	n.s.
<b>Keine</b>	68	77,3 %	20	22,7 %	n.s.

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; MTX = Methotrexat; n.s. = nicht signifikant; i.v. = intravenös; mg = milligramm

Es fiel auf, dass Patienten unter NSAR-Therapie im Vergleich zu Patienten, die keine NSARs einnehmen, eine geringfügig längere Krankheitsdauer haben, das mittlere Alter mit 52,5 Jahren und die mittlere Anzahl an Begleiterkrankungen mit 1,25 ( $\pm 1,6$ ) ein wenig höher sind. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht gezeigt werden (Tab.16).

**Tabelle 16: Alter, Krankheitsdauer und Komorbiditäten bei Patienten mit NSAR-/Steroid-/MMF- Einnahme vs. keine Einnahme**

	Alter		Krankheitsdauer		Komorbiditäten	
	Durchschnitt in Jahren	Std.	Durchschnitt in Jahren	Std.	Mittlere Anzahl	Std.
<b>NSAR-Einnahme</b>	52,5	$\pm 12,5$	14,6	$\pm 7,9$	1,25	$\pm 1,6$
<b>Keine NSAR-Einnahme</b>	50,0	$\pm 13,8$	13,6	$\pm 8,3$	1,08	$\pm 1,6$
<b>Steroideinnahme (&gt; 7,5mg)</b>	48,3	$\pm 12,9$	14,3	$\pm 8,5$	1,5	$\pm 2,0$
<b>Keine Steroideinnahme</b>	50,6	$\pm 13,6$	12,9	$\pm 7,7$	1,0	$\pm 1,5$
<b>Einnahme von MMF</b>	43,3	$\pm 13,3$	13,1	$\pm 7,8$	1,3	$\pm 1,6$
<b>Keine Einnahme von MMF</b>	51,4	$\pm 13,7$	13,9	$\pm 8,3$	1,1	$\pm 1,6$

MMF = Mycophenolat Mofetil; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; Std. = Standardabweichung; mg = milligramm

Ähnlich verhält es sich mit der Einnahme von höher dosierten Steroiden (> 7,5 mg) und der Einnahme von Mycophenolatmofetil zur Anzahl an Infektlokalisationen (Tab.17). Patienten, die diese Medikamente einnehmen, haben mehr unterschiedliche Infektlokalitäten angegeben, als Patienten ohne diese Medikation (p-Wert = 0,013 und p-Wert = 0,042). Patienten, die keine Steroide einnehmen sind etwas jünger (12,9 Jahre) und haben eine geringe Komorbiditätenzahl (1,0) als Patienten unter Steroideinnahme. Bezüglich Mycophenolat Mofetil gibt es kaum Unterschiede in Krankheitsdauer und

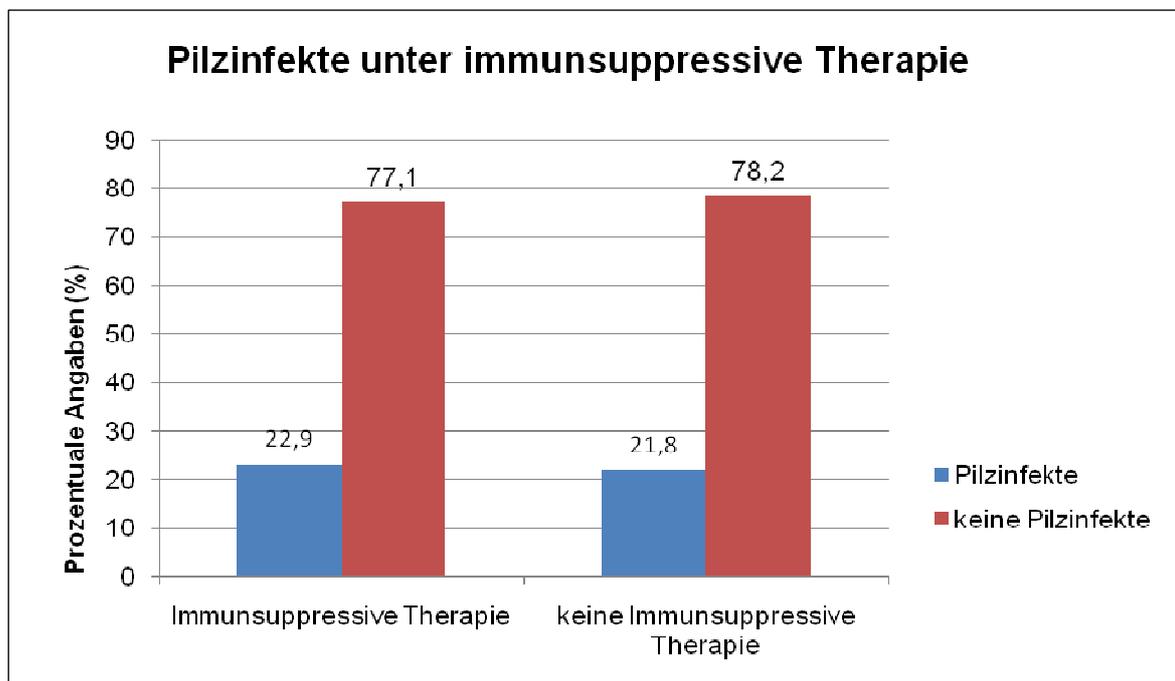
Komorbiditätsanzahl (Tab.16). In den multivariaten Analysen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Infektauftreten und Medikation nicht bestätigt werden.

**Tabelle 17: Anzahl verschiedener Infektionslokalitäten unter bestimmten Medikamenten (Häufigkeiten)**

Infekt - lokalitäten	Steroide ≤ 7,5 mg	Steroide > 7.5 mg	AMA	NSAR	MTX	AZA	CSA	CYC oral	CYC i.v.	MMF
0	68	16	47	20	12	26	1	1	1	11
1	89	18	68	33	20	30	8	0	0	17
2	101	22	66	48	20	44	7	0	1	20
3	75	18	52	34	10	20	4	1	2	16
4	43	21	27	21	7	17	4	0	1	13
5	10	3	8	7	1	3	1	0	0	2
6	4	2	5	4	1	3	0	0	0	3
<b>p-Wert</b>	n.s.	0,013	n.s.	0,002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,042

n.s. = nicht signifikant; AMA = Antimalariamittel; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; MTX = Methotrexat; AZA = Azathioprin; CSA = Cyclosporin A; CYC = Cyclophosphamid; MMF = Mycophenolat Mofetil; i.v. = intravenös; mg = milligramm

Ferner sind unter immunsuppressiver Therapie (Steroide > 7,5mg, Azathioprin, MTX, Cyclosporin A, Cyclophosphamid und Mycophenolat Mofetil) mehr Pilzinfekte zu beobachten, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht (Abb.7).



**Abb. 7: Pilzinfekte unter Immunsuppressiver Therapie (inkl. Steroide >7,5 mg)**

### 3.5 Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und Infektionen

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war, inwiefern ein Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und Infektionen besteht.

Es ergibt sich zu den meisten der dokumentierten Begleiterkrankungen (Tab.1) keine Assoziation mit der Häufigkeit von Infektionen. Allerdings geben Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, psychischen Krankheiten und chronischen Magen-Darm-Erkrankungen signifikant mehr Infektionen an als Patienten ohne diese Erkrankungen. (Tab.18).

**Tabelle 18: Infektauftreten bei bestimmten Begleiterkrankung und bei gutem Allgemeinzustand (jemals zw. 2001-2007)**

	Infektauftreten		p- Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
	Ja	Nein		
<b>Chron. Atemwegserkrankungen</b>	91,0 %	78,4 %	< 0,0001	< 0,0001
<b>Psychische Erkrankung</b>	87,3 %	79,7 %	0,0065	< 0,0100
<b>Chron. MDT-Erkrankung</b>	89,9 %	78,8 %	0,0001	< 0,0017
<b>Chron. Leberschäden</b>	86,4 %	82,0 %	-	-
<b>Guter Allgemeinzustand</b>	80,3 %	86,7 %	0,0214	-

Chron. = chronisch; MDT = Magendarmtrakt

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit diesen Begleiterkrankungen oder mit chronischen Leberschäden oder einem schlechten Allgemeinzustand (entsprechend der VAS im Fragebogen) im Mittel mehr verschiedene Infektlokalitäten in den von uns vorgegebenen sechs Kategorien angaben als Patienten ohne diese Begleiterkrankungen (p-Wert < 0,05). Dies konnte sowohl in den univariaten Analysen als auch multivariat bestätigt werden (Tab.19).

**Tabelle 19: mittlere Anzahl an Infektlokalitäten (vorgegebene Kategorien) bei bestimmten Komorbidität (jem. zw. 2001-2007)**

	Komorbidität		p- Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
	Ja	Nein		
	Mittelwert Anzahl Infektlokalitäten			
<b>Chron. Atemwegserkrankungen</b>	2,38	1,70	0,00000	< 0,0001
<b>Psychische Erkrankung</b>	2,25	1,71	0,00000	< 0,0001
<b>Chron. MDT-Erkrankung</b>	2,33	1,70	0,00000	< 0,0001
<b>Chron. Leberschäden</b>	2,52	1,81	0,00000	0,0499
<b>Guter Allgemeinzustand</b>	1,70	2,26	0,00000	0,0325

Chron. = chronisch; MDT = Magendarmtrakt

Bezüglich der Altersdifferenz zeigt sich, dass Patienten ohne Begleiterkrankung und ohne Schübe durchschnittlich jünger sind. Dies gilt nicht für Psychische Erkrankungen, bei welchem keine Altersdifferenz zu sehen ist (Tab.20).

**Tabelle 20: Altersunterschiede in Jahren bei bestimmter Komorbidität**

	<b>Komorbidität</b>			
	Ja		Nein	
	Durchschnitt	Std.	Durchschnitt	Std.
<b>Chron. Atemwegserkrankung</b>	53,3	± 13,5	49,2	± 13,4
<b>Psychische Erkrankung</b>	50,6	± 13,1	50,5	± 13,9
<b>Chron. MDT-Erkrankung</b>	53,1	± 13,3	49,1	± 13,5
<b>Chron. Leberschäden</b>	55,0	± 13,2	49,6	± 13,5
<b>Guter Allgemeinzustand</b>	46,9	± 12,8	55,6	± 13,0

Chron. = chronisch; MDT = Magendarmtrakt; Std. = Standardabweichung

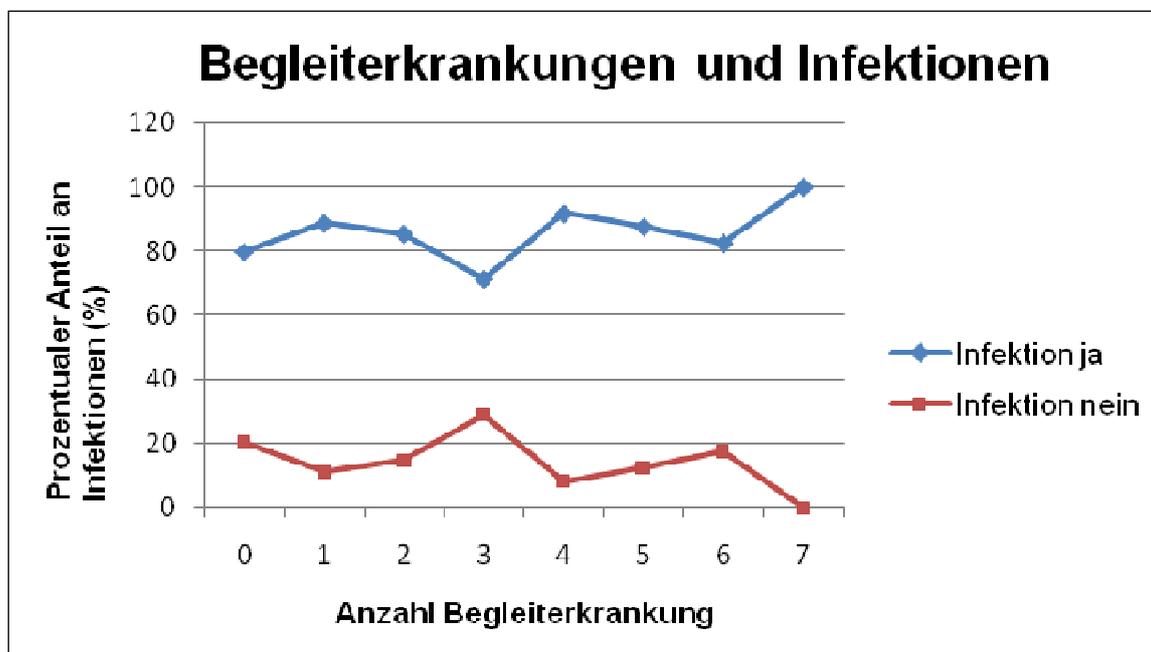
Bezüglich der Medikation zeigte sich, dass alle Patienten mit den genannten Komorbiditäten mehr NSAR einnahmen. Patienten in einem guten Allgemeinzustand nahmen vergleichsweise weniger NSAR (16,4% vs. 29,9%) ein und gaben häufiger an, keine Basistherapie einzunehmen (15,0% vs. 6,8%) als Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand. Ferner fiel auf, dass Patienten mit chronischer Atemwegserkrankung deutlich häufiger unter Steroidmedikation standen als Patienten ohne Atemwegserkrankung. Dagegen wurden Antimalariamittel vermehrt von Patienten im guten Allgemeinzustand und fehlender oben genannter Begleiterkrankung eingenommen als von Patienten im schlechteren Zustand oder bestehender Komorbidität. Steroide in höherer Dosis (> 7,5mg) wurden ebenfalls vermehrt von Patienten mit bestehender Begleiterkrankung genommen. Diese gaben auch seltener eine fehlende Basistherapie an. Wie in Kapitel 3.4. bereits untersucht, konnte in den multivariaten Analysen jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Infektionen und der Medikation festgestellt werden. Tabelle 21 ist eine zusammengefasste Tabelle bezüglich der Medikationsunterschiede.

**Tabelle 21: Unterschiedlicher Anteil an Medikamenteneinnahmen bei Patienten mit bestimmter Begleiterkrankung vs. ohne jeweilige Begleiterkrankung**

	NSAR	Steroide (≤ 7,5mg)	Steroide (> 7,5mg)	Antimalaria- mittel	Keine Basistherapie
<b>Chron. ATW.- Erkrankungen</b>	29,6 %	55,3 %	20,6 %	34,4 %	6,3 %
<b>Keine chron. ATW.-Erkrankung</b>	18,2 %	49,5 %	9,5 %	36,8 %	14,3 %
<b>Psychische Erkrankungen</b>	25,3 %	52,3 %	16,7 %	33,7 %	9,3 %
<b>Keine psychische Erkrankungen</b>	19,9 %	50,0 %	10,9 %	37,6 %	13,1 %
<b>Chronische MDT- Erkrankung</b>	29,6 %	48,3 %	16,9 %	33,3 %	10,9 %
<b>Keine Chron. MDT-Erkrankung</b>	17,9 %	53,2 %	11,2 %	37,5 %	12,0 %
<b>Chron. Leberschäden</b>	26,4 %	49,6 %	20,8 %	34,4 %	7,2 %
<b>Keine Chron. Leberschäden</b>	21,2 %	51,8 %	11,7 %	36,3 %	12,5 %
<b>Guter Allgemeinzustand</b>	16,4 %	50,2 %	8,5 %	39,0 %	15,0 %
<b>Schlechterer Allgemeinzustand</b>	29,9 %	53,2 %	20,1 %	31,8 %	6,8 %

Chron. = Chronisch; ATW. = Atemweg; MDT = Magendarmtrakt; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; mg = milligramm

Desweiteren konnte erfasst werden, dass mit der Anzahl an Begleiterkrankungen die Zahl an durchgemachter Infektion steigt. Folglich gaben Patienten mit verhältnismäßig höherer Zahl an Komorbiditäten mehr Infekte an als Patienten mit weniger Komorbiditäten (p-Wert = 0,039; Abb.8, bzw. p-Wert = 0,002; Abb.9).



**Abb. 8: Anzahl an Begleiterkrankungen (2007) und Auftreten von Infektionen (2007), p-Wert = 0,039**

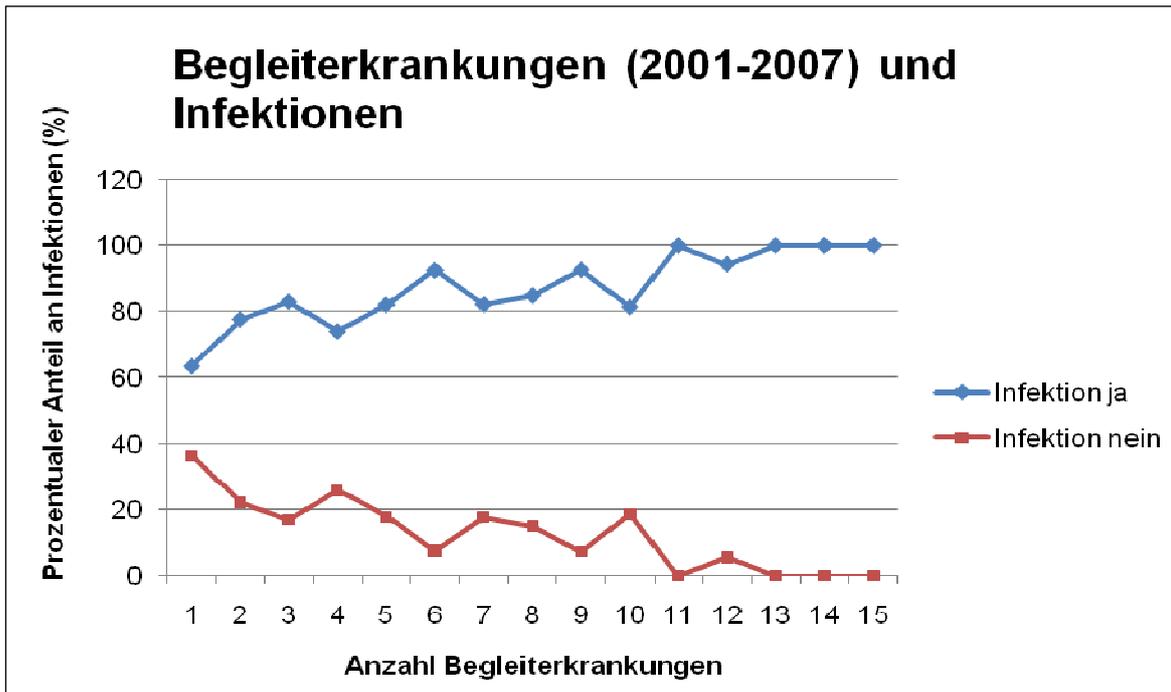


Abb. 9: Anzahl an Begleiterkrankungen (2001-2007) und Auftreten von Infektionen (2007), p-Wert = 0,002

### 3.6 Krankheitsaktivitäten und Schübe 2007 bei Lupuspatienten mit Infekten

Eine weitere Fragestellung bezieht sich auf den Zusammenhang der Krankheitsaktivität mit Infektionen. Alle Patienten sollten anhand einer visuellen Analogskala von 1 – 10 ihre Krankheitsaktivität der letzten drei Monate einordnen (1 = "keine Aktivität", 10 = „höchste Aktivität“). In den univariaten Analysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang für milde (VAS 0-3) und mäßige (VAS 4-6) Krankheitsaktivität und Infektauftreten (p-Wert = 0,02 und p-Wert = 0,01). Das bedeutet, dass Patienten mit weniger Infektionen in den letzten 12 Monaten eine niedrigere Krankheitsaktivität hatten. Kein signifikanter Zusammenhang bestand hingegen bei Patienten mit Infektion und einer hohen Krankheitsaktivität (p-Wert = 0,23) (Tab.22).

Tabelle 22: Infektionsauftreten bei bestimmten Krankheitsaktivitätsgraden

	Infektion- Ja		Infektion- Nein		p-Wert
<b>Krankheitsaktivität gesamt*</b>	610	83,2 %	123	16,8 %	0,000
- <b>Grad 1 (VAS 0 bis 3)</b>	359	80,1 %	89	19,9 %	0,02
- <b>Grad 2 (VAS 4 bis 6)</b>	170	88,5 %	22	11,5 %	0,01
- <b>Grad 3 (VAS 7 bis 10)</b>	81	87,1 %	12	12,9 %	n.s.

\*gesamt = Anzahl ohne Stufeneinteilung; VAS = visuelle Analogskala

Als weiterer Indikator für die Schwere der Krankheit wurde die Anzahl an Schüben herangezogen. Die Lupuspatienten erhielten die Möglichkeit, zu nennen ob sie in den letzten drei Monaten einen Schub hatten, der sich mit „mild“, „mäßig“ oder „schwer“ charakterisieren ließ.

Insgesamt hatten mehr als 56% der Patienten keinen Schub.

Betrachtet man das Schubverhalten unter dem Gesichtspunkt Infektionen, zeigt sich auch hier, dass auch unter Auftreten von Infekten mehr als 50% der Patienten keine Schübe angaben. Patienten ohne Infekte gaben weniger häufig einen Schub an als Patienten mit Infekten (13,1% vs. 86,9%) (p-Wert = 0.0129) (Tab. 23 und 24).

**Tabelle 23: Infektionsauftreten und Schub, p-Wert = 0,0129**

	Infektion – Ja		Infektion – Nein	
<b>Kein Schub</b>	327	80,0 %	82	20,0 %
<b>Schubaufreten</b>	279	86,9 %	42	13,1 %

**Tabelle 24: Infektionsauftreten und Schub (Schübe differenziert)**

	Infektion – Ja		Infektion – Nein	
<b>Kein Schub</b>	327	80,0 %	82	20,0 %
<b>Milder Schub</b>	136	88,3 %	18	11,7 %
<b>Mäßiger Schub</b>	117	86,7 %	18	13,3 %
<b>Schwerer Schub</b>	26	81,3 %	6	18,7 %

Auch zwischen Infektionshäufigkeit und Schubverhalten besteht eine signifikante Abhängigkeit, die auch in den multivariaten Analysen bestätigt werden konnte. Patienten ohne Schubaufreten gaben häufiger eine kleine Infektanzahl und seltener eine hohe Infektanzahl an als Patienten mit Schüben (p-Wert = 0,0009) (Tab.25).

**Tabelle 25: Infektionshäufigkeit und Schubverhalten, p- Wert = 0,000 (univariate Analysen), p- Wert = 0,0009 (multivariate Analysen)**

Anzahl Infektionen	Kein Schub		Schub	
<b>0</b>	84	20,5 %	47	14,6 %
<b>1</b>	104	25,4 %	64	19,9 %
<b>2</b>	116	28,4 %	77	24,0 %
<b>3</b>	68	16,6 %	62	19,3 %
<b>4</b>	30	7,3 %	52	16,2 %
<b>5</b>	5	1,2 %	11	3,4 %
<b>6</b>	2	0,5 %	8	2,5 %

Patienten, die keinen Schub angaben, waren mit einem durchschnittlichen Alter von 49,0 Jahren ( $\pm 13,1$ ) jünger als Patienten mit Schüben mit durchschnittlich 51,6 Jahren ( $\pm 13,5$ ).

Auch nahmen Erstere weniger NSARs und weniger Steroide > 7,5mg ein, und hatten häufiger keine Basistherapie (Tab.26).

**Tabelle 26: Auswahl Medikation bei Patienten mit und ohne Schüben**

	Kein Schub		Schubaufreten	
<b>NSAR</b>	66	16,1 %	95	29,6 %
<b>Steroide ≤ 7.5 mg</b>	208	50,9 %	169	52,6 %
<b>Steroide &gt; 7.5 mg</b>	25	6,1 %	73	22,7 %
<b>Antimalariamittel</b>	143	35,0 %	119	37,1 %
<b>Keine Basistherapie</b>	67	16,4 %	18	5,6 %

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; mg = milligramm

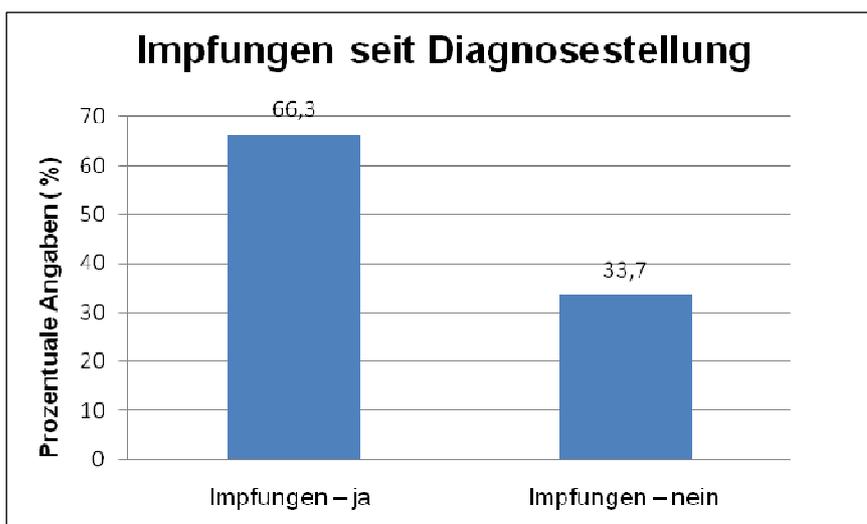
### 3.7 Impfungen bei Lupuspatienten seit Diagnosestellung

Im Fragebogen 2007 wurden verschiedene Impfungen analysiert. Dabei wurden nur diejenigen Impfungen berücksichtigt, welche nach der Diagnosestellung der Lupuserkrankung gegeben wurden. Folgende Immunisierungen sind erfragt worden:

Polio, Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hepatitis, Influenza, Haemophilus Influenzae, Pneumokokken, Meningokokken, FSME, Tollwut und BCG.

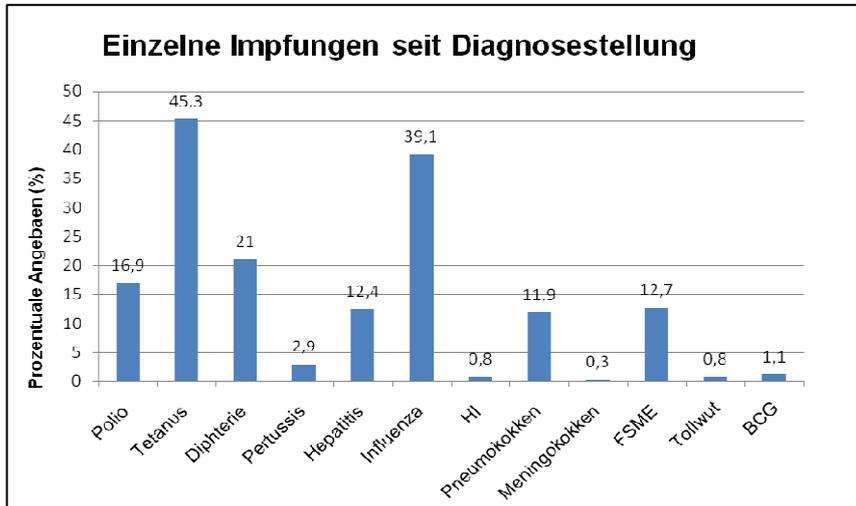
Von insgesamt 758 sind 500 Teilnehmer seit ihrer Diagnosestellung mindestens einmal geimpft worden. Mit 66,3 % sind es somit fast zwei Drittel der Teilnehmer (Abb.10).

Die Krankheitsdauer geimpfter Patienten beträgt im Schnitt 14,7 Jahre ( $\pm$  8,4). Die problemlose Verträglichkeit der Impfstoffe lag in allen Fällen bei mehr als 80%, zum Teil auch bei über 90%.



**Abb. 10: Impfhäufigkeit seit Diagnosestellung Lupus**

Die Anzahl der unterschiedlichen Impfstoffe kann der unten stehenden Abbildung entnommen werden. Hierbei zeigt sich, dass Tetanusimpfungen (45,3%, n = 343) am häufigsten vorgenommen wurden, gefolgt von Influenza- (39,1%, n = 296) und Diphtherieimpfungen (21%, n = 159) (Abb.11).



**Abb. 11: Häufigkeit einzelner Impfungen seit Diagnosestellung**

### 3.8 Häufige Impfnebenwirkungen

Die Patienten erhielten die Möglichkeit Impfunverträglichkeiten in Form eines Freitextes anzugeben. Diese präsentierten sich in den meisten Fällen mit allgemeinen grippalen Symptomen wie Schwäche und Krankheitsgefühl, Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen, sowie lokalen Reaktionen an der Einstichstelle (Tab.27). Fieber wurde am häufigsten nach Influenzaimpfungen dokumentiert. Einen möglichen SLE-Schub gaben 9 von 94 Patienten nach einer Hepatitisimpfung an. Insgesamt wurde über eine hohe Impfverträglichkeit berichtet. 80 – 90% aller Impfungen waren ohne Nebenwirkungen vertragen worden. Am seltensten (< 10 %) wurden Nebenwirkungen nach Polio, Diphtherie und Tetanus-Impfung dokumentiert, bei Influenzaimpfungen traten in bis zu 11% und nach Hepatitisimpfungen traten in bis zu 20% der Fälle Nebenwirkungen auf (Abb.12).

Tabelle 27: Freitextangabe Impfnebenwirkungen (Absolutzahlen)

	Polio	Tetanus	Diphtherie	Hepatitis	Influenza	Pneumo - kokken
Allgemeines Krankheitsgefühl, Schwäche	1		1	1	10	
Kreislaufprobleme		1				
Muskelschmerzen		1			2	
Arthralgien	1	2	1			
Hautreaktion		1			1	1
Fieber	2	3	2	1	7	1
Reaktionen an der Einstichstelle/-arm (Schmerz, Schwellung, Rötung, Juckreiz)	1	12	5		7	6
Schubauslösung		3		9	5	1
Keine Immunantwort			1	4	1	1
Mögliche SLE Induktion				2		
<b>Gesamtzahl an Impfnebenwirkungen</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>33</b>	<b>10</b>

\* Impfungen gegen Frühsommermeningoencephalitis, Tuberkulose, Meningokokken, Haemophilus Influenza B und Tollwut wegen zu kleiner Fallzahlen nicht berücksichtigt

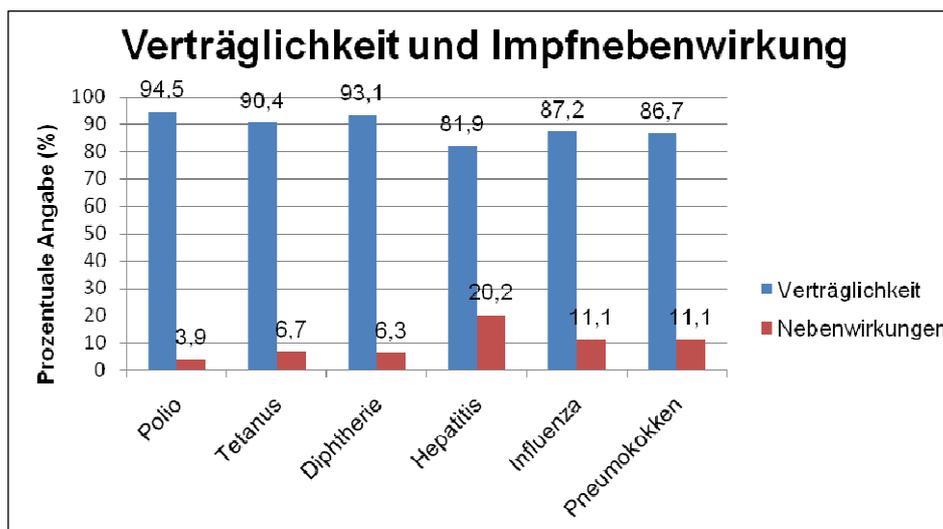


Abb. 12: Verträglichkeit und Impfnebenwirkungen aus Freitextangaben

### 3.9 Nicht-geimpfte Lupuspatienten

Von 758 Teilnehmern aus dem Jahre 2007 erhielten 254 Patienten keine Impfung. Das Patientenkollektiv der nicht-geimpften Teilnehmer unterschied sich nicht wesentlich von dem der geimpften Teilnehmer. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der nicht-geimpften Patienten war mit 12,0 ( $\pm$  7,4) Jahren um zwei Jahre kürzer als die Krankheitsdauer bei geimpften Teilnehmern mit 14,8 ( $\pm$  8,5) Jahren. Das mittlere Alter nicht-geimpfter Patienten lag mit 49,8 Jahren ( $\pm$  13,6) unter dem mittleren Alter geimpfter

Patienten mit 50,8 Jahren ( $\pm 13,4$ ). Keine wesentlichen Unterschiede bestanden im Bereich Therapie oder Begleiterkrankung (Tab. 28 und 29).

**Tabelle 28: Schubverhalten und Infektionsauftreten bei nicht-geimpften vs. geimpften Patienten**

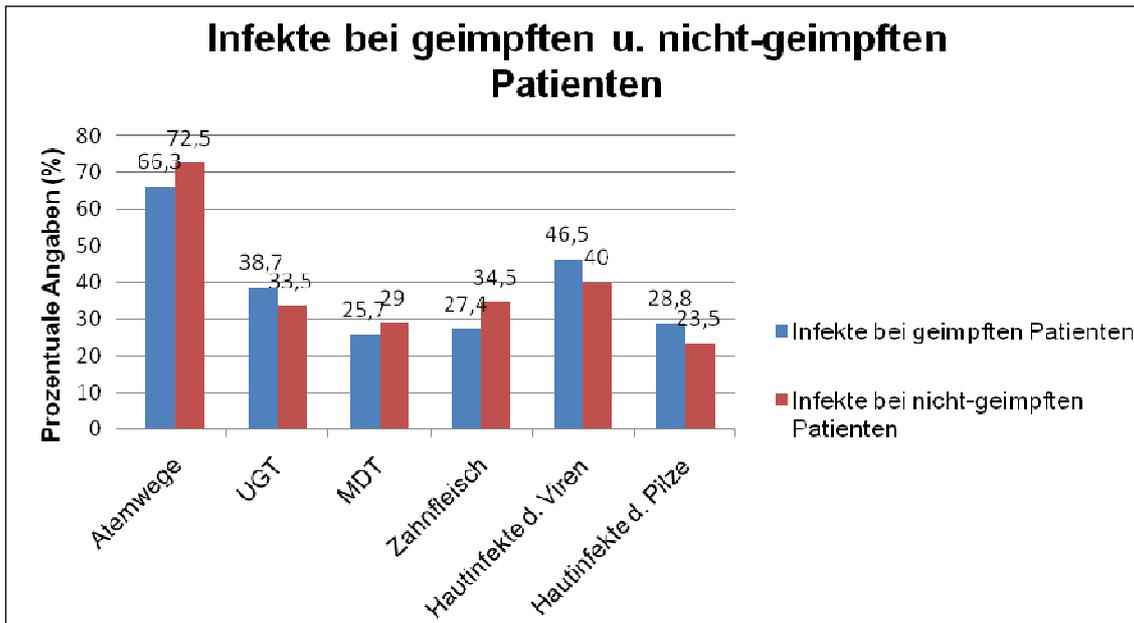
	Nicht-geimpfte Patienten		Geimpfte Patienten	
<b>Anzahl Teilnehmer</b>	254	33,7 %	500	66,3 %
<b>Schubverhalten</b>				
<b>Kein Schub</b>	136	54,8 %	272	56,7 %
<b>Schubauftreten</b>	112	45,2 %	208	43,3 %
<b>Infektionsauftreten</b>	200	78,7 %	424	84,8 %

**Tabelle 29: Alter, mittlere Krankheitsdauer und mittlere Anzahl Komorbiditäten bei nicht-geimpften vs. geimpften Patienten**

	Nicht-geimpfte Patienten		Geimpfte Patienten	
	Durchschnitt	Std.	Durchschnitt	Std.
<b>Alter in Jahren</b>	49,8	$\pm 13,6$	50,8	$\pm 13,4$
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b>	12,0	$\pm 7,4$	14,8	$\pm 8,5$
<b>Anzahl Komorbiditäten</b>	1,2	$\pm 1,5$	1,1	$\pm 1,6$

Std.= Standardabweichung

Von den genannten 254 Patienten ohne Immunisierung seit Diagnosestellung hatten 200 Patienten (78,7 %) eine Infektion und 54 (21,3%) keine Infektion. Von den geimpften Patienten dagegen hatten 424 (84,8%) eine Infektion. Patienten ohne Immunisierung haben also weniger Infektionen als Patienten mit Immunisierung. Ein kausaler Zusammenhang kann aufgrund unzureichend angegebener Impfzeitpunkte und Infektauftraten nicht untersucht werden. Betrachtet man die nicht-geimpften Lupuspatienten und das Infektauftraten, sind unter den Lokalisationen auch hier die Atemwege mit 72,5% am häufigsten betroffen und liegen damit um 6,2% höher im Vergleich zu geimpften Patienten mit 66,3% (Abb.13).



**Abb. 13: Infektlokalisationen bei geimpften und nicht-geimpften Patienten**

### 3.10 Analysen bei Impfungen aus 2006 und/oder 2007

Zur Erfassung von genaueren Aussagen wurde im Folgenden der Fokus auf die geimpften Patienten gelegt, die ihre Immunisierung in den Jahren 2006 und/oder 2007 erhalten haben. Auf diese Weise wurde versucht, erloschene Impfwirkungen aus länger vergangenen Zeitpunkten auszuschließen.

Dieser Bedingung entsprachen insgesamt 243 (32,1%) Patienten, davon anteilig 232 (95,5%) Frauen und 11 (4,5%) Männer. Das durchschnittliche Alter dieses Kollektivs lag bei 50,3 Jahren ( $\pm 13,8$ ) bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 13,5 Jahren ( $\pm 8,0$ ). Unterschiede in der Lupusmedikation zur Gesamtkohorte waren nicht ersichtlich. Die Hälfte dieser Patienten (50,8%) beschrieben ihren Gesundheitszustand mit „Gut“. 119 Patienten (49,0%) gaben keine Veränderung ihres Gesundheitszustandes zum Vorjahr an. Stabile Werte zeigen sich ferner auch im Bereich Krankheitsaktivität. Wie anhand der Tabelle 30 zu sehen, bewegen sich die Mittelwerte der Krankheitsaktivitäten je nach Impfstoff immer in einem Rahmen zwischen 2 bis 3. Ein Ausreißer mit 5,0 ist bei *Haemophilus Influenzae* zu verzeichnen. Es ergibt sich eine Tendenz, dass Patienten mit höherer Krankheitsaktivität (3 bis 5) häufiger gegen Influenza, *Haemophilus Influenzae* und Pneumokokken geimpft wurden. Der Mittelwert der Krankheitsaktivität bei nicht-geimpften Patienten liegt bei 3,3 ( $\pm 2,6$ ), sodass kein relevanter Unterschied zwischen geimpften und nicht-geimpften Patienten vorliegt.

Tabelle 30: Krankheitsaktivität (Mittelwert) unter einzelnen Impfungen (2006/2007)

	Anzahl Patienten	Mittelwert Krankheitsaktivität	Std.
Polio	17	2,1	± 2,3
Tetanus	61	2,7	± 2,5
Diphtherie	33	2,6	± 2,6
Pertussis	7	2,8	± 2,7
Hepatitis	14	2,4	± 2,7
Influenza	178	3,1	± 2,7
Haemophilus Influenzae	5	5,0	± 2,2
Pneumokokken	29	3,3	± 2,5
FSME	42	2,2	± 2,2
Tollwut	2	2,0	± 2,9

FSME = Frühsommermeningoencephalitis; Std. = Standardabweichung

Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von Schüben. Sowohl bei nicht-geimpften Patienten als auch bei geimpften Patienten der Jahren 2006/07 traten in mehr als 50% der Fälle keine Schübe in den letzten 3 Monaten auf (Abb.14).

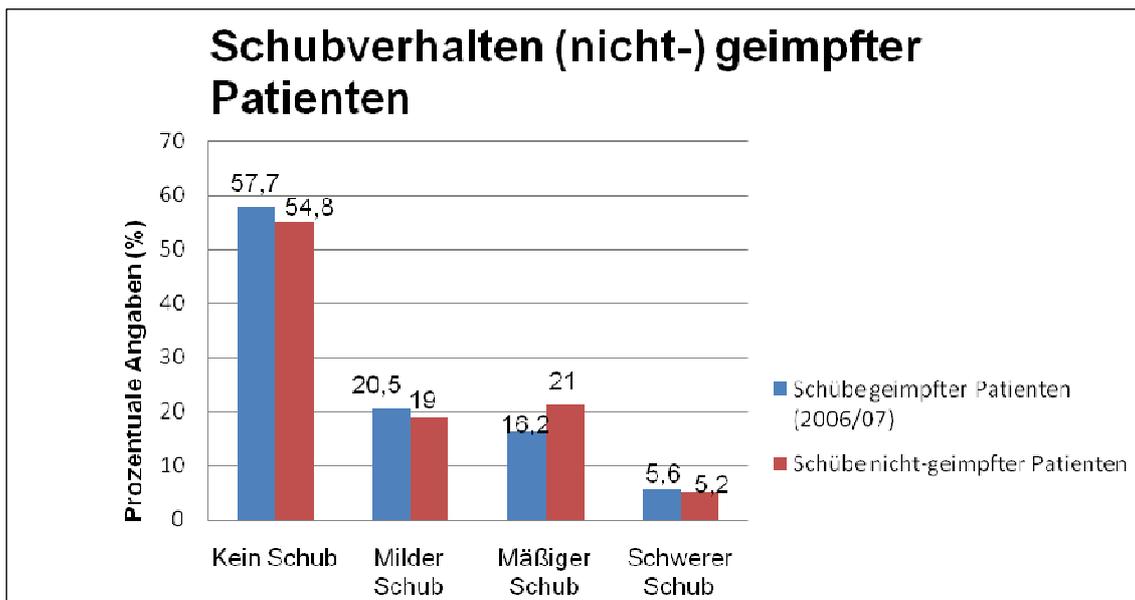


Abb. 14: Schübe bei nicht-geimpften Patienten und geimpften Patienten (2006/07)

Die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Impfungen im Jahr 2006/07 betrafen wie die Gesamtkohorte auch die Atemwege (56,4%).

### 3.11 Einzeluntersuchungen von Pneumokokkenimpfungen und Influenzaimpfungen

Da gehäuft Atemwegsbereiche von Infektionen betroffen waren, wurden die Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza in der Arbeit nochmals getrennt ausgewertet. Ziel war es, soziodemographische Unterschiede in der Population der Teilnehmer und Unterschiede in der Häufigkeit von Infektauftreten bei Patienten mit und ohne – oder mit kombinierten Impfungen zu erfassen.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die seit Diagnosestellung mindestens eine Pneumokokken- oder mindestens eine Influenzaimpfung erhalten haben. Zum Vergleich wurde die Gesamtzahl aller geimpften Patienten seit Diagnosestellung hinzugezogen sowie die Patienten, die nie eine Pneumokokkenimpfung UND auch nie eine Influenzaimpfung erhalten haben. Es wurde die Anzahl der geimpften Patienten mit dem jeweiligen Wirkstoff, das Alter und die Anzahl der Begleiterkrankungen betrachtet. Zusätzlich wurden das Schubverhalten und die Einnahme der verschiedenen Medikamente auf eine Differenzierung hin untersucht (Tab.31).

Im Unterschied zur Gesamtzahl der Patienten ohne Pneumokokken- oder Influenzaimpfung, liegt der Altersdurchschnitt der Patienten mit Influenza- oder Pneumokokkenimpfung mit 54 Jahren höher. Desweiteren ist das Auftreten schwerer Schübe bei Pneumokokkengeimpften geringer (2,4%) als bei Patienten ohne beide Impfungen (4,6%). Signifikante Unterschiede dieser drei Gruppen bezüglich Schubaufreten, Medikation, Begleiterkrankungen konnten jedoch nicht festgestellt werden.

**Tabelle 31: Kollektiv Pneumokokken- und Influenza-geimpfte Patienten: Unterschiede in Alter, Anzahl Begleiterkrankungen, Schubverhalten, Medikation**

	Pneumokokken- gruppe	Influenzagruppe	Anzahl restlicher Patienten *
<b>Anzahl Geimpfter</b>	11,9 %	39,1%	59,0%
<b>Mittleres Alter in Jahren</b>	55,7 ± 12,9	52,3 ± 13,7	49,3 ± 13,4
<b>Mittlere Anzahl Begleiterkrankungen</b>	1,3 ± 1,8	1,2 ± 1,7	1,0 ± 1,5
<b>kein Schub</b>	60,7 %	57,4 %	55,0 %
<b>milder Schub</b>	20,2 %	22,0 %	20,8 %
<b>mäßiger Schub</b>	16,7 %	16,7 %	19,6 %
<b>schwerer Schub</b>	2,4 %	3,9 %	4,6 %
<b>Medikamentengruppe 1</b>	18,9 %	17,2 %	19,0 %
<b>Medikamentengruppe 2</b>	33,3 %	39,2 %	31,5 %
<b>Medikamentengruppe 3</b>	6,7 %	4,7 %	4,9 %
<b>Medikamentengruppe 4</b>	41,1 %	38,9 %	44,5 %

\*Gruppe der Patienten ohne Pneumokokken- und ohne Influenzaimpfung

Zur Betrachtung der Infektionsmanifestationen wurden nur Pneumokokkenimpfungen ab dem Jahre 2002 und Influenzaimpfungen ab dem Jahre 2006 hinzugezogen, sodass weitestgehend von einer Impfwirksamkeit nach aktueller STIKO-Empfehlung ausgegangen werden kann. Unter diesem Gesichtspunkt konnten auch hier die Atemwegsinfekte mit 55 – 58% als Hauptmanifestationsort von Infektionen zugeordnet werden (Tab.32).

**Tabelle 32: Infektionsgebiete bei Patienten mit Pneumokokkenimpfung (ab 2002), Influenzaimpfung (ab 2006) und bei nicht-geimpften Patienten**

<b>Infektionsgebiete</b>	<b>Pneumokokken</b>		<b>Influenza</b>		<b>Nicht-geimpfte Patienten</b>	
<b>Atemwege</b>	35	58,3 %	99	55,6 %	145	72,5 %
<b>UGT</b>	15	25,0 %	59	33,1 %	67	33,5 %
<b>MDT</b>	10	16,7 %	36	20,2 %	58	29,0 %
<b>Zahnfleisch</b>	11	18,3 %	40	22,5 %	69	34,5 %
<b>Hautinfektion d. Viren</b>	20	33,3 %	74	41,6 %	80	40,0 %
<b>Hautinfektion d. Pilze</b>	13	21,7 %	41	23,0 %	47	23,5 %

UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt

### 3.12 Zusammenhang zwischen Impfungen und Infektion

Wie schon in unterschiedlichen Analysen untersucht worden ist, wurde auch in dieser Studie der Frage nachgegangen, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen Impfungen und Infektionen besteht.

Das heißt, ob eine Impfung im Sinne einer unerwünschten Nebenwirkung eine Infektionsneigung induziert und dadurch eine erhöhte Infektionsrate zur Folge hat.

Um alte Impfungen von mehreren Jahren oder Jahrzehnten auszuschließen, wurden Impfungen nach ihrem Alter selektiert. In Betracht kamen für den Tetanus-, Diphtherie-, Hepatitis-, Pertussis- und Polioimpfstoff nur diejenigen Angaben, die nicht älter waren als zehn Jahre, demnach also nicht älter waren als aus dem Jahr 1997. Für FSME-, Tollwut-, Pneumokokken sind alle Impfungen ab dem Jahre 2002 und für Influenza-Impfstoffe aus dem Jahre 2006 hinzugezogen worden. Auf diese Art wurden nur diejenigen Immunisierungen berücksichtigt, die nach den aktuellen Empfehlungen der STIKO noch Wirksamkeit aufwiesen. Für 343 Lupuspatienten der SHG traf diese Bedingung zu. 287 Patienten von 343 (83,7%) wiesen darunter Infektionen auf (Abb.15). Eine signifikante Abhängigkeit zwischen stattgehabter Impfung oder einzelner Impfstoff und Infektionen konnte nicht bestätigt werden. Auch wenn Impfungen seit Diagnosestellung betrachtet werden und somit der Impfwirkzeitraum unberücksichtigt bleibt, zeigt sich keine Steigerung des Infektionsanteils (Abb.16).

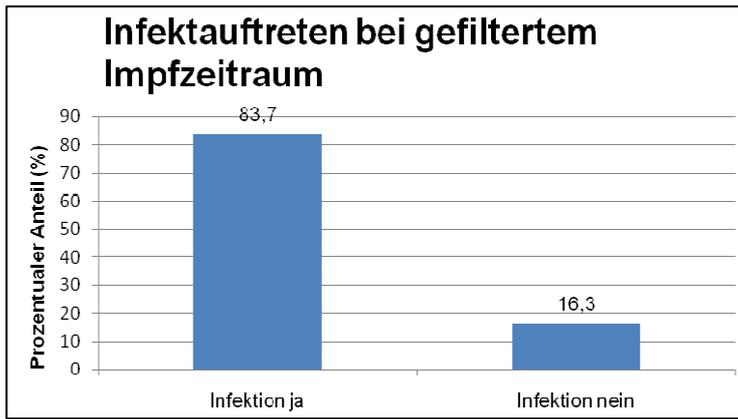


Abb. 15: Infektauftreten bei Impfungen *unter* Berücksichtigung des Impfzeitraums

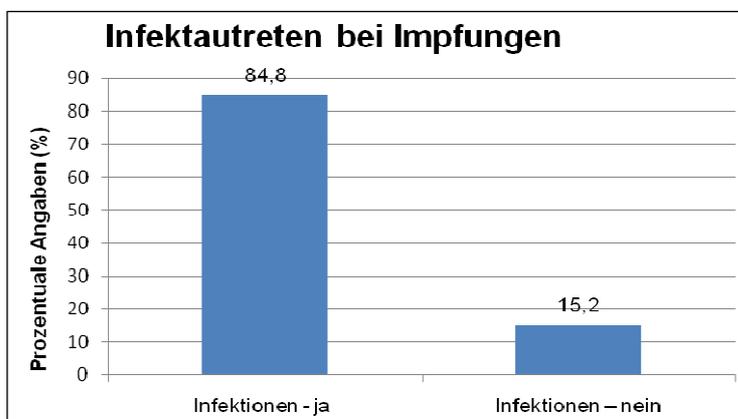


Abb. 16: Infektauftreten bei Impfungen *ohne* Berücksichtigung des Impfzeitraums

Betrachtet man schließlich nur diejenigen Patienten, die im Jahre 2006 geimpft worden sind, können insgesamt 152 (83,5%) Teilnehmer mit Infektionen erfasst werden. Von den Infektionen manifestieren sich auch hier die meisten im Atemwegssystem (57,1%). Ebenfalls lässt sich hier aber keine signifikante Abhängigkeit zwischen Impfungen aus dem Jahr 2006 und der Infektionsrate finden (Abb. 17).

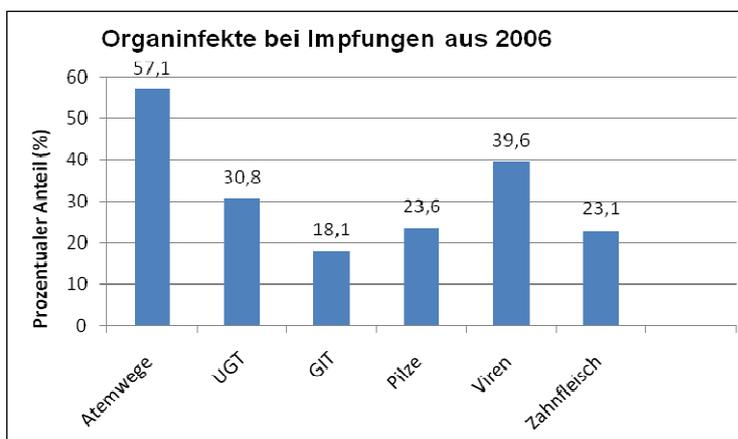


Abb. 17: Organinfekte bei Impfungen aus 2006

## 4. Diskussion

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von SLE-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert (47). Während sie in den 50er Jahren noch bei 50% lag, ist die 10 Jahres-Überlebensrate heute auf über 90% angestiegen (11,15,16,48–50). Dafür gibt es unterschiedliche Gründe: Zum einen wird die Diagnose eines SLE heute aufgrund sensitiverer Labormethoden oft bereits früher und bei mildereren Erkrankungsverläufen gestellt, zum anderen spielen der gezieltere Einsatz von Immunsuppressiva mit Einsparung von z.B. Steroiden und die Therapie von Komorbiditäten eine wichtige Rolle (11,48,49). Das Mortalitätsrisiko gegenüber Gesunden ist aber weiterhin zwei- bis dreifach erhöht (11,51). Zu den häufigsten Todesursachen bei SLE-Patienten zählen krankheits- und therapieinduzierte Infektionen, außerdem eine vorzeitige Arteriosklerose und maligne Erkrankungen (11,48,50). Diese Arbeit untersuchte an einem für deutsche SLE-Patienten repräsentativen Kollektiv die Häufigkeit von Infektionen, den Zusammenhang zu krankheitsbeeinflussenden Faktoren wie Medikation und Begleiterkrankungen sowie die Impfverträglichkeit als Infektprophylaxe.

### 4.1 Infektionsprävalenzen,-manifestationsorte bei Lupuspatienten

Von unseren Patienten gaben 82,7% (627) mindestens eine Infektion in einem Zeitraum von 12 Monaten an. Im Durchschnitt haben wir für das Jahr 2007 6 Infekte dokumentieren können. Überwiegend waren die Atemwege (56,6%), die Haut (58,8%) und der Urogenitaltrakt (30,5%) betroffen. Unsere Ergebnisse ähneln damit den Infektlokalisationen einer Studie von Al-Rayes et al., in welchem ebenfalls nach organischen Infektmanifestationsorten gefragt wurde: In dieser retrospektiven Untersuchung mit 199 saudi-arabischen Patienten litten 58,8% der Patienten an einzelnen bis multiplen Infekten durch unterschiedliche Pathogene. In 14,5 % der Fälle waren die Lungen, in 24,5 % der Fälle der Urogenitaltrakt und am häufigsten war die Haut mit 33,6% betroffen. In 78,6% der Fälle handelte es sich um eine bakterielle Infektion, in 28,2 % um virale und fungale Infekte (2). Die Gesamtzahl an Infektionen ist mit 58,8% in der Studie von Al-Rayes et.al. um ca. 24% geringer als in unserer Arbeit, die drei Hauptlokalisationen mit Atemwegen, Haut und Urogenitaltrakt sind jedoch identisch. In beiden Arbeiten sind Hautinfekte die Hauptlokalisation für Infektionen, gefolgt von Atemwegsmanifestationen und Urogenitaltraktinfektionen. Die geringeren prozentualen Angaben in der saudi-arabischen Studie könnte durch das Patientenkollektiv bedingt sein: In der retrospektiven Studie von Al-Rayes wurde mit 199 saudi-arabischen Patienten ein wesentlich kleineres Kollektiv untersucht. Zudem wurden bis zu 18% Kinder unter 16 Jahren miteinbezogen.

Die Manifestationen von Lupus sind bei Kindern unspezifischer und möglicherweise dadurch eine Kategorisierung der Infektlokalisation schwieriger. Desweiteren wurde in jener Studie ein Zeitraum von 15 Jahren erfasst und die Daten anhand von Krankenakten erarbeitet. Während in unserer Arbeit Infektionen bezogen auf die letzten 12 Monate erfragt wurden. Die Definition bzw. das Verständnis, was unter Infektion zu verstehen ist, ist sicher anders beim Patienten als durch ärztliches Personal. Ein höherer Ausfall der prozentualen Angaben in unserer Arbeit kann Folge einer solchen Bias sein. Auch nach Kang et al. manifestieren sich 2/3 aller Infektionen bei SLE in der Haut, im Respirationstrakt und im Urogenitaltrakt (20). Bestimmte Erreger können diese Hauptmanifestationsorte bedingen. Eine mikrobiologische Untersuchung bezüglich des Erregerspektrums wurde in unserer Arbeit nicht durchgeführt. In der Literatur wurde jedoch von vielen Autoren als Erreger bakterieller Infekte *Streptococcus pneumoniae* als einen häufigen pathogenen Keim erfasst, welcher neben *Haemophilus influenzae* zu Hospitalisationen oder zum Tod führen kann (51,52,53,56). Zusammen mit *Staphylococcus aureus* (6,55) und *Streptococcus pyogenes* (55) sowie *Escherichia coli* (55) sollen sie an der Hälfte aller Infektionen beteiligt sein (20,52). *Staphylococcus aureus* kann über eine vorgeschädigte Haut, welches bei SLE-Patienten gehäuft auftritt, eindringen und lokalisiert Hautinfekte verursachen (2). Während *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* zu pulmonalen Infekten führen und *E.coli* bei Urogenitalen Infekten beteiligt ist (2). Wir haben weiterhin untersucht, wie oft eine Hospitalisation beim Infektauftreten notwendig war. Vor allen Dingen nach Infekten der Atemwege, Urogenitaltraktes und Magendarmtraktes konnten wir Krankenhausaufenthalte bis zu 13% verzeichnen. Damit deckt sich unser Gesamtergebnis mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie von Goldblatt et al.. Das Patientenkollektiv ist in jener Arbeit mit 104 Patientendaten kleiner, es ließ sich aber ebenfalls eine auf Infektionen basierende Hospitalisationsrate von 15% nachweisen. Die häufigste Ursache für die Hospitalisation konnte vorrangig auf Pneumonien zurückgeführt werden (53). In unserer Arbeit dagegen waren es Magen-Darm-Infekte (21,4%), gefolgt von Urogenitalinfekten (6,4%) und anschließend Atemwegsinfekten (5,7%). Eine Erklärung hierfür kann darin liegen, dass bei der Studie von Goldblatt et al. retrospektiv Patientendaten anhand von dokumentierten Krankenhausakten beobachtet wurden. Hierbei sind meist durch medizinisch geschultes Personal Diagnosen und Zeiträume der stationären Aufenthalte schriftlich festgelegt. Unsere Studie dagegen stützte sich auf einen patientenorientierten Fragebogen. Dennoch unterscheidet sich unser Ergebnis nicht wesentlich von anderen Autoren, in denen eine Hospitalisation in 11 – 23% aller Fälle beschrieben wurde (2,5,51). In Zusammenschau betrachtet konnten wir bezüglich Infektprävalenzen und Manifestationsgebieten ähnliche Ergebnisse nur mittels Patientenangaben darstellen wie in den erwähnten Studien durch

medizinisches Personal. Die Rangfolge der Infektmanifestationsorte war ähnlich und auch die Infektprävalenz lag in unserer Arbeit wie auch in der Literatur bei über 50%. Prozentuale Unterschiede können jedoch durch diese Art der Reportform bedingt sein. Weitere Faktoren, welche die Infektrate beeinflussen (wie Medikation und Begleiterkrankungen), werden in Kap 4.2 und 4.3 erläutert.

## 4.2 Infektionen unter Medikation

Immunsuppressiva und vor allem der Einsatz von höherdosierten Steroiden sind bekannte Risikofaktoren für Infektionen (2,11,20,51,57).

Wir konnten in den univariaten Analysen feststellen, dass zwischen der Einnahme von NSAR, Steroide > 7,5mg und Mycophenolat Mofetil (MMF) ein Zusammenhang zu Infektionen besteht.

### Steroide

51,5 % unserer Patienten nahmen niedrig dosierte Steroide ( $\leq 7,5\text{mg}$ ), 13,2% der Patienten nahmen höher dosierte Steroide ( $> 7,5\text{mg}$ ) ein. In den univariaten Analysen konnte wie erwartet festgestellt werden, dass Patienten unter der höheren Dosis Steroide mehr an kumulativen Infektionen litten als solche ohne die Medikation (p-Wert < 0,05). (Tab.17). Jedoch ließ sich unerwarteterweise multivariat keine Signifikanz feststellen. Damit unterscheiden wir uns nicht von den Resultaten von Jeong et al.. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden aus einer Kohorte von 110 Teilnehmern Patienten mit Infektionen den Patienten ohne Infektionen gegenüber gestellt. Ziel der Studie war es, für den Zeitraum 1991 – 2000 die Komplikationen und die Risikofaktoren für Infektionen bei SLE-Patienten zu definieren. Anhand von Patientenakten wurden dabei soziodemographische Daten erhoben (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer). Zusätzlich wurde die medikamentöse Therapie der Patienten in die Studie einbezogen und berücksichtigt. Als Resultat dieser Untersuchung konnte Jeong et al. signifikant in univariaten Analysen feststellen, dass es unter Prednison Dosen mehr Infekte gab (p-Wert = 0,045). Multivariat ließ sich das Ergebnis ähnlich unserer Arbeit ebenfalls nicht bestätigen.

Die Ursache für das Verschwinden des Signals in unserer Arbeit kann zum einen daran liegen, dass nur eine geringe Zahl der Patienten mit einer erhöhten Steroiddosis therapiert wurde. Zum anderen wurde der Zeitraum für Infekte auf die letzten 12 Monate des Erhebungsjahres begrenzt und Infektionsschweregrade nicht gewichtet. Dies gilt auch für die Arbeit von Jeong et al.: Auch mildere („minor“) Infekte, wie obere Atemwegsinfekte, milde Harnwegsinfekte und einfache Weichteilinfektionen wurden miteinbezogen. Im

Gegensatz dazu konnte Noel et al. in multivariaten Analysen signifikante Infektionsraten unter intravenöser Gabe von Steroiden (15mg/kg) und Gabe von Immunsuppressiva feststellen (6). In dieser Arbeit wurden retrospektiv 87 SLE-Patienten im Zeitraum von 1960-1997 beobachtet. Eine wichtige Rolle für das positive Resultat ist sicherlich die Höhe der Dosis sowie die intravenöse Gabe. Auch Ruiz-Irastorza dokumentiert ähnliches: In seiner Fall-Kontrollstudie mit 83 Fällen und 166 Kontrollen, wurde nach Prädiktoren für schwere Infektionen gesucht. Das Resultat der Studie zeigte, dass die Höhe und Dauer der Einnahme von Prednison Einfluss nahm auf das Auftreten von schweren Infektionen. Schon bei einer Dosis von 7,5 mg/Tag konnte in dieser Studie das Auftreten von „*major infections*“ (Infektionen, die einer antibiotischen oder einer stationären Behandlung bedürfen) dokumentiert werden. Bei Einnahme von mehr als 10 mg Prednison/Tag, so beschreibt der Autor, würde das Risiko für Infektionen um den Faktor 11 steigen (55). Für die unterschiedlichen Resultate in den einzeln genannten Studien und damit auch für unsere Arbeit spielen insbesondere der unterschiedliche Erfassungszeitraum des Infektauftritts, der Einbezug von milden und schweren Infektionen, die Anzahl des Patientenkollektivs und die Dauer und Höhe der Steroideinnahme eine Rolle, sodass die Vergleichbarkeit erschwert wird. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Steroideinnahme ein wichtiger Einflussfaktor auf die Infektionsrate ist. Die Steroidgabe sollte daher nach Möglichkeit auf eine notwendige Dosis reduziert werden.

#### Mycophenolat Mofetil (MMF)

Bei Mycophenolat Mofetil handelt es sich um ein Medikament, welches bisher in der Transplantationsmedizin eingesetzt wurde. Bezüglich der Therapie beim systemischen Lupus findet es Einsatz vor allem bei der Lupus Nephritis (LN). In unserer Kohorte nahmen 10,8% der Patienten MMF ein. In den univariaten Analysen konnten wir einen grenzwertig signifikanten Zusammenhang feststellen zwischen der Einnahme von Mycophenolat Mofetil (MMF) und der Anzahl an verschiedenen Infektlokalitäten (p-Wert = 0,042). Insgesamt gaben unter MMF 86,6% der Patienten ein Infektauftreten an (p-Wert = n.s.). In der Literatur werden Infektionen und gastrointestinale Komplikationen als häufigste Nebenwirkungen unter Einnahme von MMF bei SLE-Patienten angegeben: 2007 wurde die Aspreva Lupus Management Studie (ALM-Studie) initiiert, welches die Effektivität und Sicherheit zwischen MMF und Cyclophosphamid in der Induktionstherapie bei LN verglich. Es konnte keine eindeutig signifikante Überlegenheit von MMF gegenüber Cyclophosphamid gezeigt werden, beide Medikamente waren nahezu gleichwertig. Die häufigsten Nebenwirkungen waren in beiden Fällen Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen. In der MMF Gruppe waren in sieben von neun Todesfällen Infekte die Ursache. (58). In einer retrospektiven Studie von Pisoni et al. wurde die Effektivität und

Tolerabilität von MMF bei SLE –Patienten untersucht. 86 Patienten mit MMF-Therapie wurden einbezogen. Hierbei konnten Infektionen bis zu 23,2% nachgewiesen werden (59). Dies ist ein wesentlich geringerer Wert als in unserer Arbeit. MMF ist meist nicht die einzige Medikation bei SLE Patienten, sondern wird begleitend mit Steroiden therapeutisch eingesetzt. Die unterschiedliche Begleitmedikation und ihre Dosierung führen zur erschwerten Vergleichbarkeit der Ergebnisse, insbesondere weil auch Steroide zu erhöhten Infektraten führen können.

### NSARs

22,0% unserer Teilnehmer nahmen NSARs ein. 88,6% aller Patienten, die NSARs einnahmen, gaben Infektauftreten an, 11,4% gaben keinen an (p-Wert = 0,022). Multivariat konnte ein signifikantes Signalaufreten nicht gesichert werden.

Bezüglich NSARs und Infektauftreten gibt es bisher keine Untersuchungen in der Literatur. Das weite Spektrum des Einsatzgebietes dieser Wirkstoffgruppe sowie deren Nebenwirkungen können jedoch zum positiven Signalaufreten in der univariaten Analyse beitragen. Es ist bekannt, dass NSARs zu gastrointestinalen Ulzerationen führen. Die chronische Schädigung der mukösen Magenschleimhaut kann die Vulnerabilität der Mukosa erhöhen und somit eine Prädisposition für Magen-Darm-Infekte darstellen (z.B. Helicobacter pylori Infekte). In unserer Arbeit zeigte sich zudem, dass diese Patienten im Durchschnitt etwas älter und mehr Komorbiditäten hatten. Diese Faktoren können auch per se schon als Prädisposition für Infektionen betrachtet werden. Unter Berücksichtigung dieser unerwünschten Wirkung und prophylaktischen Gabe von Magenschutzmedikamenten können NSARs gut bei SLE-Patienten mit milden Ausprägungen oder inflammatorischen Erscheinungen wie Fieber, Arthritiden, Serositiden und Kopfschmerzen eingesetzt werden (60). Eine Erklärung für unser signifikantes Signal bezüglich NSARs und Infektauftreten in den Analysen kann auch auf ihren Einsatz bei Fieber und Kopfschmerzen zurückgeführt werden. Da diese letztlich auch typische Infektzeichen darstellen. Es kann nicht von einem direkt kausalen Zusammenhang gesprochen werden, dass NSARs Infekte verursachen.

## 4.3 Begleiterkrankungen und Infektionen

### Chronische Atemwegserkrankungen und Infektionen

In unserer Arbeit haben wir unterschiedliche Komorbiditäten in Zusammenhang mit der Infektionsrate untersucht. Wir konnten eine signifikante Abhängigkeit feststellen zwischen der Komorbidität „chronische Atemwegserkrankung“ und der Infektionsrate (p-Wert < 0,0001, Tab.18). Zum einen haben Patienten mit chronischer Atemwegserkrankung

häufiger mindestens einen Infekt durchgemacht als Patienten ohne diese Begleiterkrankung (91% vs. 78,4%). Zum anderen besteht ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Anzahl Infektlokalisationen in unseren vorgegebenen Infektkategorien (Atemwegsinfekte, Urogenital-, Magendarm-, Zahnfleisch und Hautinfekte) und dieser Begleiterkrankung (p-Wert < 0,0001). Die soziodemographischen Daten ergaben, dass diese Patienten um ca. 5 Jahre älter waren. Ferner hatten sie durchschnittlich mehr Komorbiditäten ( $3,5 \pm 0,2$  vs.  $0,9 \pm 0,1$ ) und eine höhere Krankheitsaktivität ( $3,8 \pm 0,4$  vs.  $3,1 \pm 0,1$ ). In der Fall-Kontroll-Studie von Ruiz-Irastorza et al. waren ebenfalls Lungenerkrankungen prädiktiv für das Auftreten von Infekten. Hierbei konnten vor allem „*major infections*“ festgehalten werden, schwerere Infektionen also, die zu einer Hospitalisation führen oder eine Antibiose benötigten (p-Wert < 0,01) (55). Grundsätzlich kann die Ursache für Infekte, ob nun kleinere Infekte oder „*major infections*“ in der chronischen Begleiterkrankungen selber liegen. Die pathophysiologischen Veränderungen des jeweiligen Organs stellt eine Prädisposition für Infektionen im betroffenen Organ dar oder kann durch eine generelle Verschlechterung des Allgemeinzustands eine Neigung zu Infekten bewirken. Jedoch auch die notwendige Begleittherapie der Erkrankung (z.B. Cortison), kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko beitragen. Auch in unserer Arbeit nahmen Patienten mit Atemwegserkrankungen häufiger Steroide ein, sowohl in niedriger Dosis ( $\leq 7,5$  mg) als auch in höherer Dosis ( $> 7,5$ mg). Dabei nahmen doppelt so viele Patienten mit Atemwegserkrankungen eine höhere Dosis Steroide ( $>7,5$ mg) ein als Patienten ohne Begleiterkrankung (20,6% vs. 9,5%). Dies kann damit sicherlich als Prädisposition für Infektauftreten gesehen werden.

#### Psychische Erkrankungen und Infektionen

Weiterhin konnten wir in uni- und multivariaten Analysen eine signifikante Abhängigkeit zwischen Infektionsrate und psychischen Erkrankungen beobachten (p-Wert < 0,0065 und p-Wert < 0,01, Tab.18). 87,3% mit psychischer Begleiterkrankung gaben an, mindestens einen Infekt durchlitten zu haben. Ohne psychische Erkrankung hatten nur 79,7% mindestens einen Infekt (p-Wert < 0,0001). Eine psychische Erkrankung kann durch den SLE selbst bedingt sein oder auch als eigenständige Komorbidität auftreten. Häufige, SLE assoziierte psychische Beteiligungen sind Kopfschmerzen, Depressionen, Krampfanfälle, Psychosen und kognitive Dysfunktionen (61). Bisher sind in der Literatur noch keine Zusammenhänge zwischen dieser Begleiterkrankung und Infektionen beschrieben worden. In unserer Arbeit waren die Patienten mit und ohne psychische Erkrankung nahezu gleichaltrig (Tab.20), hatten jedoch durchschnittlich mehr Komorbiditäten ( $3,4 \pm 0,3$  vs.  $1,0 \pm 0,1$ ) und eine höhere Krankheitsaktivität ( $4,5 \pm 0,4$  vs.  $3,0 \pm 0,1$ ) als Patienten ohne eine psychische Erkrankung. Eine weitere mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang

könnte in der Begleitmedikation mit Neuroleptika liegen. Zum Nebenwirkungsprofil einiger Psychopharmaka gehört die Induktion von Leukopenien oder Agranulozytose, welches eine erhöhte Infektionsgefahr zur Folge haben kann. Von unseren Studienteilnehmern mit Infektion und psychischer Erkrankung nahmen bis zu 45% Psychopharmaka ein. Grundsätzlich kann jedoch nach individueller Art und Ausprägung einer psychischen Erkrankung diese sich auch auf die Sozialsituation und Compliance des Patienten auswirken, sodass dadurch nicht nur ein erhöhtes Infektrisiko besteht, sondern auch – wie unsere Ergebnisse zeigen – zu einer erhöhten Grundaktivität der SLE-Erkrankung führt und weitere Komorbiditäten mit sich zieht.

#### Chronische Magen-/Darmerkrankungen und Infektionen

6,6% unserer Untersuchungskohorte gaben an, eine chronische Magen-Darmerkrankung (MDE) zu haben. Unter Betrachtung aller Erkrankten im Zeitraum 2001 – 2007 gaben 89,9% an, mindestens eine Infektion erlitten zu haben (Tab.18). Wir konnten hierzu sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen eine signifikante Abhängigkeit feststellen zwischen der Komorbidität „chronische Magen-Darmerkrankung“ und dem Auftreten ( $p$ -Wert  $< 0,0017$ , multivariat) und der Anzahl an Infektionslokalisationen ( $p$ -Wert  $< 0,0001$ , multivariat). 89,9% der Patienten mit einer chronischen MDE gaben ein Infektauftreten an, dazu vergleichsweise nur 78,8% der Patienten ohne MDE (Tab.18). Die soziodemographischen Daten ergaben hier, dass Patienten mit MDE mit 53,1 ( $\pm 13,3$ ) Jahren geringfügig älter waren als Patienten ohne MDE mit 49,1 Jahren ( $\pm 13,5$ ) (Tab.20). Unsere Patienten mit MDE nahmen deutlich mehr NSARs (29,6% vs. 17,9%) und häufiger eine Steroiddosis  $> 7,5$ mg (16,9% vs 11,2%) ein. Beide Medikamente können entweder direkt eine Magenschleimhautschädigung bewirken oder durch Reduktion der Schleimproduktion zur mukösen Schädigung führen. In beiden Fällen kann dies eine Prädisposition für Magen-Darm-Infekte (z.B. *Helicobacter pylori* Infekte) darstellen. Selbstverständlich ist die erhöhte Steroiddosis wie immer selbst ein Risikofaktor für Infektauftreten, dies gilt auch für den Magendarmtrakt. Chronische gastrointestinale Krankheitsbilder wie Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU) werden u.a. mit Steroiden therapiert. Diese Begleiterkrankungen und die Therapie sind sicher als Risikofaktoren für erhöhte Infektraten zu sehen: Zum einen, da Patienten durch zwei chronische Erkrankungen (SLE und MC oder MU) vorbelastet sind, zum anderen durch die Therapie. Hierzu gibt es aktuell keine Datenlage. In der Literatur werden grundsätzlich gehäuft Zusammenhänge zwischen einer MDE und SLE beobachtet. Gastrointestinale Erkrankungen sind gängig bei SLE und können auch als initial Symptom bei Erstdiagnose auftreten (62). Das häufigste Erscheinungsbild sind obere gastrointestinale Symptome in Form von oralen Ulcerationen, die bei 6 – 52% aller

Patienten auftreten können. Diese können im Rahmen von fungalen Infektionen mit Candidas oder viralen Infektionen mit Herpes Zoster erscheinen. Meist sind Lokalisationen im Bereich des harten Gaumens oder an der inneren Wangenschleimhaut beschrieben. Infektionen des Gastrointestinalen Trakts sind ein weiterer Aspekt bei SLE-Patienten. Verschiedene Faktoren spielen eine Rolle, allen voran sicher die immunsuppressive Therapie als auch eine verminderte Abwehrfunktion durch verringerte Komplementfaktoren. Häufig wird bezüglich infektiösen Enteritiden eine Assoziation zu nicht-typhoidalen Salmonellen beschrieben. In einer prospektiven und kontrollierten Studie von Bosch et al. wurden 110 SLE-Patienten über 3 Jahre beobachtet, um die Häufigkeit von Infektauftreten zu untersuchen. Hierbei zeigte sich, dass Infektionen 68% bakterieller Genese waren. Im Besonderen konnten Salmonellen, E.Coli, Staph. Aureus und S. pneumoniae als Erreger in 48% auffindig gemacht werden (18). In einer weiteren retrospektiven Studie von Lim et al. wurden 50 SLE Patienten über den Zeitraum von 20 Jahren anhand klinischer Datenlage aufgearbeitet. Hierbei wurden ebenfalls gehäuft Salmonellen-Infekte beobachtet. Lim et al. diskutiert, dass sowohl eine Prädisposition durch reduzierte Infektabwehr als Erklärung fungieren kann, jedoch kann auch die Salmonellen-Infektion selbst ein Trigger für das Entstehen für SLE darstellen. Es gibt keine direkte Studie, die das erhöhte Auftreten von Infektionen bei gleichzeitiger gastrointestinaler Komorbidität untersucht. Die oben genannten Krankheitsbilder zeigen jedoch, dass grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen Magen-Darm-Erkrankungen und SLE vorliegt.

#### Chronischer Leberschäden und Infektionen

2,6% unserer Untersuchungskohorte gaben an, eine chronische Lebererkrankung zu haben. Insgesamt ist diese Zahl relativ niedrig. Bei Betrachtung aller Erkrankten im Zeitraum 2001 – 2007 gaben dennoch 86,4% an, mindestens eine Infektion erlitten zu haben (Tab.18). Wir konnten hierzu eine grenzwertig signifikante Abhängigkeit feststellen zwischen der Komorbidität „chronische Lebererkrankungen“ und der Anzahl an Infektlokalisationen. Patienten, die eine chronische Lebererkrankung als Begleiterkrankung angaben, hatten auch eine insgesamt höhere Anzahl an verschiedenen Infektionslokalitäten (p-Wert = 0,049, Tab.19). Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung waren ebenfalls älter als diejenigen ohne diese Komorbidität (55,0 Jahre  $\pm$  13,2 vs. 49,6 Jahre  $\pm$  13,5). In welchem Rahmen sich die chronische Lebererkrankung äußert, können wir nicht eingrenzen, da keine klinischen und laborchemischen Tests durchgeführt wurden. Erklärbar ist dieses Ergebnis dennoch, da angenommen werden kann, dass Schwere und Ausprägung des chronischen Leberschadens einhergehen mit einem reduzierten Allgemeinzustand. Damit besteht letztlich ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Es gibt keine direkte Untersuchung in der Literatur über die Infektrate bei SLE-Patienten mit chronischen Leberschäden. Es werden jedoch zahlreiche Zusammenhänge zwischen Lebererkrankungen und SLE beschrieben. In 25 – 50%iger Wahrscheinlichkeit entwickeln SLE-Patienten während ihrer Erkrankung veränderte Leberwerte (64,65), meist medikamentös bedingt. Ein Anstieg oder Abfall der Aminotransferasen zeigte einen engen Zusammenhang zur Krankheitsaktivität der Patienten (65). Eine erhöhte Krankheitsaktivität könnte mit einer verminderten Abwehr einhergehen und somit zu einer erhöhten Infektneigung führen. Ferner werden in der Literatur Viren als Triggerfaktoren für SLE beschrieben. In diesem Zusammenhang besteht die These, dass eine Hepatitis C Infektion (HCV) gehäuft bei SLE-Patienten auftritt. In einer Studie von Ramos-Casals et al. wurden 134 SLE-Patienten auf eine Hepatitis C Infektion untersucht sowie 200 freiwillige Blutspender ohne SLE-Erkrankung. Hierbei wurde bei SLE-Patienten eine Prävalenz von 11% festgestellt. Dagegen wurde nur bei 1% der Blutspender eine HCV-Infektionen nachgewiesen (66). Weitere SLE-assoziierte Lebererkrankungen können Autoimmunhepatitis, die nodulär regenerative Hyperplasie oder alkoholinduzierte Leberschäden sein. Insgesamt sind fulminante Verläufe wie Leberversagen oder Leberzirrhosen bei SLE-Patienten selten, grundsätzlich sind laborchemische Leberveränderungen milderer Art häufiger und tauchen in 1/5 aller SLE-Patienten ohne bekannte chronische Lebererkrankung auf (65). Diese chronischen Lebererkrankungen können per se als eine Prädisposition für Infekte angesehen werden, auch wenn direkte Untersuchungen noch ausstehen.

#### 4.4 Krankheitsaktivität und Schübe

Interessant ist die Frage, inwiefern Schübe durch eine Infektion ausgelöst werden können oder inwiefern Infektionen eine Änderung der Krankheitsaktivität bewirken.

Nach unseren Untersuchungen hatten Patienten, die in den letzten 12 Monaten wenige Infektionen angaben, eine niedrigere Krankheitsaktivität (Tab.22). Mindestens eine Infektion trat bei 80,1% der Patienten mit milder Aktivität auf, bei 88,5% der Patienten mit mäßiger Aktivität und bei 87,1% der Patienten mit höherer Aktivität. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Infektaufreten konnte in den univariaten Analysen bei Patienten mit milder und mäßiger Aktivität festgestellt werden, dagegen nicht für Patienten mit hoher Aktivität. Multivariat konnte keine Signifikanz bestätigt werden. Eine Erklärung für das positive Signal bei den milden und mäßigen Krankheitsaktivitäten, könnte an der Patientenzahl liegen. Es gab wesentlich mehr Patienten mit milden und mäßigen Aktivitäten als Patienten mit hoher Aktivität (87,3% vs. 12,7%). Ferner haben wir in unserer Studie Schübe erfasst. Das durchschnittliche Alter

der Patienten *mit* Schubauftreten lag bei 51,6 Jahren, das durchschnittliche Alter der Patienten *ohne* Schubauftreten lag bei 49,0 Jahren. Patienten ohne Schübe sind somit geringfügig jünger. Es konnte in unseren uni- und multivariaten Analysen eine signifikante Abhängigkeit zwischen Schubauftreten und Infekten nachgewiesen werden ( $p$ -Wert = 0,0129). Es gab mehr Teilnehmer, die ein Schubauftreten und eine Infektion angaben als Patienten mit Schubauftreten aber ohne Infektion (86,9% vs. 13,1%). (Tab.23, 24). Weiterhin zeigte sich signifikant ein Zusammenhang zwischen Anzahl durchgemachter Infekte aus unseren vorgegeben sechs Kategorien (Atemwegsinfekte, Urogenital-, Haut-, Zahnfleisch- und Magendarminfekte) und Schubverhalten ( $p$ -Wert = 0,0009). Diejenigen Patienten, die keine Schübe erlitten, gaben vermehrt eine Infektzahl zwischen 0 und 2 an. Dagegen hatten Patienten mit Schubauftreten vermehrt höhere Infektzahlen zwischen 3 und 6. Die Begleitmedikation bei Patienten mit Schubauftreten bestand häufiger in der Einnahme von NSAR und einer höheren Steroiddosis ( $> 7,5\text{mg}$ ) (29,6% vs. 16,1% und 22,7% vs. 6,1%). Seltener war bei ihnen keine Basistherapie notwendig (5,6% vs. 16,4%). In der Literatur wurde ebenfalls die Relevanz einer erhöhten Krankheitsaktivität untersucht. Jeong et al. untersuchte in seiner Arbeit 110 SLE-Patienten im Zeitraum 1991 bis 2000. 38% hatten mindestens eine Infektion. In multivariaten Analysen erfasste auch er als Risikofaktor für Infektionen eine erhöhte Krankheitsaktivität sowie das gehäufte Auftreten von Schüben (51). Limitierend für unsere Arbeit ist, dass die zeitliche Folge der Krankheitsaktivität, Schübe und der Infektionen nicht erhoben werden konnte. Somit kann nicht generell von einem bestimmten kausalen Verhältnis zwischen Krankheitsaktivität oder Schubauftreten und Infektion ausgegangen werden. Es lässt sich aber festhalten, dass ein bestimmtes Verhältnis unter den Variablen besteht und auch in der Literatur bereits diskutiert wurde. Wir konnten zwar keine Signifikanz hierfür belegen, jedoch ließ sich beobachten, dass Patienten mit Schubauftreten geringfügig älter waren und gehäuft eine höhere Dosis Steroide einnahmen. Diese Faktoren müssen grundsätzlich als Risikofaktoren angesehen werden. Die Überlegung hierbei ist, dass Alter und medikamentös bedingte Immunsuppression sich auf die Infektabwehr und den Allgemeinzustand individuell auswirken können und hierdurch eben den Verlauf von SLE beeinflussen. Wie bereits in Kap. 4.2 angesprochen, ist eine individuell angepasste Therapie notwendig.

## 4.5 SLE und Impfungen

In unserer Arbeit zeigte sich, dass seit Diagnosestellung des SLE 66,3% (500 von 788) der Patienten geimpft waren. Bezüglich der Impfrate in der Normalbevölkerung in Deutschland gibt es nur wenige Zahlen. Nach Auswertungen der Impfstoffverbrauchszahlen 2003 sind 59,8% der Impfungen, die von der STIKO empfohlen sind, durchgeführt worden (67). Damit unterscheidet sich die Impfbereitschaft unserer Untersuchungsgruppe nicht wesentlich von denen der STIKO. Auch die Verträglichkeit der Impfungen mit zum Teil über 90% ist ähnlich der Vergleichsgruppe der STIKO.

Im Folgenden werden die von uns gefragten einzelnen Impfstoffe ausführlicher vorgestellt und diskutiert. Im Besonderen wird dabei auf aufgetretene Impfnebenwirkungen eingegangen.

### Polio-Vakzine

In unserer LULA-Kohorte sind 16,9% (128 von 758) der Teilnehmer seit Diagnose gegen Polio geimpft worden. Nach einer Studie der STIKO bezüglich der Durchimpfungsrate der Arbeitswelt in Schleswig-Holstein liegt diese bei 83,6% in der Gruppe der 30 – 39 – Jährigen und bei 81,4% in der Gruppe der 40 – 49 – Jährigen (Tab.36, Anhang). Möglicherweise liegt die Erklärung für die vergleichsweise niedrige Zahl an Polioimpften SLE-Patienten darin, dass auch unter Polio Autoimmuninduktionen beobachtet wurden. Eine zweite mögliche Erklärung wäre, dass die Impfung bereits vor Diagnosestellung durchgeführt wurde und daher nicht erfasst ist. Bezüglich SLE und Polioimmunisierung sind keine prospektiven Studien durchgeführt worden. Allerdings sind Assoziationen zwischen Polioimmunisierungen und *Guillain-Barre-Syndrom* bei gesunden Patienten gefunden worden und auf arthritische Nachwirkungen nach Impfung hingewiesen worden (33,35,37,68). Als Bestandteil der 6-fachen Kombinationsimpfung aus Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Polio-Hib-HepB treten als häufigste Komplikation jedoch lokale Symptome an der Injektionsstelle auf. Unter Umständen kann es auch zu vorübergehendem Temperaturanstieg, grippeartigen Beschwerden (Kopfschmerzen, Arthralgien, Fieber) oder Magen-Darm-Störungen kommen. 94,5% aller geimpften Teilnehmer haben die Impfung gut vertragen. Unverträglichkeiten wurden von 3,9% der Geimpften (5 Teilnehmern) berichtet, davon einmal über Fieber und Arthralgien. Trotz allem wird die Polioimmunisierung nicht generell als sicher erachtet (68), so dass die niedrige Imp fzahl zu erklären wäre. Eine retrospektive israelische Studie verglich die Auswirkung von Polioimpfung auf die SLE-Erkrankung. Hier wurden mit einem detaillierten Fragebogen 110 Lupus-Patienten unter anderem Fragen zur Polioimpfung, Verträglichkeit und allgemeinem Krankheitsstatus gestellt. Die Angaben wurden dann mit

Telefonaten und Durchsicht der medizinischen Unterlagen verifiziert. Von insgesamt 110 untersuchten Lupus-Patienten wurden 73 Probanden geimpft, 37 Probanden bildeten ohne Erhalt jeglicher Impfmedikation die Kontrolle. Bei 5% (4 v. 73) der SLE-Patienten, die (entweder mit der Lebendvaccine oder mit inaktiviertem Impfstoff) gegen Polio geimpft wurden, kam es innerhalb von drei Monaten zu einem Schub. Wie bei unseren Ergebnissen zeichneten auch hier Fieber und Arthralgien das klinische Bild aus (68). In einer Kontrollgruppe von 37 nicht-geimpften SLE-Patienten trat kein Schub auf.

### Hepatitis B-Vakzine

In unserer LULA-Kohorte sind 12,4% (94 von 758) der Teilnehmer seit Diagnose gegen Hepatitis geimpft worden. Nach Ergebnissen der RKIs (2003) liegen die Impfungsraten aus der Arbeitswelt Schleswig-Holstein bei den 30 – 39 Jährigen bei 44,7% und bei den 40 – 49 Jährigen bei 39,5% (69). Auch hier kann eine Erklärung der niedrigen Impftrate bei SLE-Patienten auf die möglichen Immuninduktionen zurückgeführt werden. Ferner gibt es von Seiten der STIKO keine Empfehlung, die sich direkt an SLE-Patienten richtet. Dagegen gibt es jedoch klare Impfeempfehlung an Arbeitnehmer in Gesundheitsberufen. Dies kann eine Erklärung für die Differenz der Impfungsrate zwischen SLE-Patienten und der Arbeitswelt darstellen. Nach Hepatitis-Impfungen sind das Auftreten eines Erythema nodosum, einer Rheumatoide Arthritis, von Vaskulitiden, thrombozytopenischer Purpura, Evan's Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom und Multipler Sklerose beschrieben (9,70–72). Grundsätzlich sind die häufigsten Nebenwirkungen jedoch milde. Für die allgemein gesunde Bevölkerung werden von der STIKO zu den häufigsten Nebenwirkungen (1-10% der Impflinge) lokale Reaktionen beschrieben, wie Schwellung, Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle. Selten sind bei der gesunden Bevölkerung grippeartige Symptome, wie Temperaturanstieg, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen zu beobachten (73). Wir haben in unserer Arbeit eine gute Verträglichkeit bei 81,9% der Patienten feststellen können, wobei im Freitextkommentar Nebenwirkungen von bis zu 20% der Teilnehmer beschrieben wurden. Hierin wurde zum Teil auch von ernsteren Verläufen berichtet als lokalen Reaktionen: Ein Schubauftreten wurde in 9 Fällen beschrieben. In 4 Fällen konnte kein Anstieg der Antikörper festgestellt werden bzw. die Impfung wurde als „nicht angeschlagen“ dokumentiert. In 2 Fällen wurde die Möglichkeit einer Erstmanifestation eines SLE nach der Hepatitisimpfung beschrieben: in einem Fall fiel das Jahr der Erstdiagnose von SLE mit dem Jahr der Hepatitisimpfung zusammen, in dem anderen Fall wurde die Diagnose von SLE ein halbes Jahr nach der Impfung gestellt. Die akute Komplikation präsentierte sich in der ersten Woche nach Immunisierung jedoch mit hohem Fieber. Das Fehlen oder der verzögerte Anstieg von Antikörpern trat auch in einer anderen Studie mit 28 SLE Patienten auf. Bei zwei Patienten trat zunächst keine

Immunreaktion auf, sodass die Gabe einer vierten Dosis nötig wurde. Hiernach konnte schließlich nach einem Monat ein positiver Anti-HBs-Titer gemessen werden, ohne dass die Induktion eines Schubes folgte. Insgesamt jedoch konnte in 93% der Fälle nach Gabe von HBV-Vakzinen signifikante HBV-Antikörper nachgewiesen werden (70). Aber auch über Exazerbationen und Erstmanifestationen eines SLE wie dies bei uns in 2 Fällen möglicherweise auftrat, ist in verschiedenen anderen Publikationen beschrieben worden. Maillefert et al. berichtet von SLE-Exazerbationen, die in einem Zeitraum von einer Woche bis einem Monat nach Hepatitis B-Impfung auftraten. Dabei konnte das Auftreten von Fieber über Arthritis, thrombozytopenischer Purpura bis hin zu Pleuritis und Perikarditis beobachtet werden (9). Vereinzelt sind auch renale Beteiligungen beschrieben. Grotto et al. beschreibt den Fall einer 43-jährigen Frau, die nach der ersten Dosis Engerix B® 2 Wochen später Beinödeme entwickelte. 4 Wochen später wurde ein SLE diagnostiziert (71). Unsere Ergebnisse wie auch die Literatur zeigen, dass Hepatitisimpfung bei SLE-Patienten im Wesentlichen zwar gut verträglich ist. Dennoch kann es in Einzelfällen zu schweren Exazerbationen kommen. Nach aktuellem Stand kann jedoch ein sicherer kausaler Zusammenhang zwischen SLE-Schüben oder einer Erstmanifestation nicht hergestellt werden, da größere, prospektive Studien fehlen.

### Influenza-Vakzine

In unserer Arbeit erhielten seit Diagnosestellung 39,1% (296 von 758 Teilnehmern) unserer Teilnehmer eine Influenzaimpfung. In einer bundesweiten Querschnittsstudie des Robert-Koch-Institutes wurde der Influenza-Impfstatus in der Deutschen Bevölkerung für die Saison 2003/04 mit 23,7% angegeben (74). Insgesamt gelten die Influenza-Vakzine als sicher und gut verträglich, auch für SLE-Patienten (44,75–78). Die Verträglichkeit unserer SLE-Patienten war ebenfalls sehr hoch und wurde von 87,2% der Teilnehmer positiv angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen traten in Form von Arthralgien, Myalgien, Fieber und allgemeinen grippalen Symptomen auf und ähneln damit den bekannten Nebenwirkungen in der Normalbevölkerung: lokale Reaktionen an der Impfstelle und systemischen Allgemeinreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen. In Einzelfällen wurden vorübergehende Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, Erythema nodosum multiforme, neurologische Symptome und Uveitiden beschrieben. Es kann sich hierbei jedoch auch um ein zufälliges Zusammentreffen verschiedener Ereignisse gehandelt haben (73). Im Freitextkommentarteil unserer Arbeit wurden auch schwerere Nebenwirkungen beschrieben. Fünf unserer geimpften Patienten gaben das Auftreten von Schüben oder erhöhte Krankheitsaktivität nach Impfung an. In einem Fall wurde eine ausgebliebene Immunantwort angegeben bei problemloser Verträglichkeit. Unklar ist allerdings die

genaue Ursache, im Freitextkommentar wurde vom behandelnden Arzt die Kortisontherapie als mögliche Erklärung angenommen.

Beim SLE gibt es einige wenige Studien zur Influenza-Impfung. In einer Fall-Kontroll-Studie (je 24 SLE Patienten) wurde auch die Veränderung der Krankheitsaktivität untersucht. Hierbei wurde anhand von SLEDAI-Scores die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Impfung, nach 6 Wochen und nach 12 Wochen erfasst. Die Scores der geimpften Patienten wiesen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ohne Impfmedikation kaum einen Unterschied auf. Die Impfung schien somit keinen wesentlichen Einfluss auf die Grundaktivität von SLE zu nehmen (75). Bezüglich SLE-Exazerbationen und Schubinduktionen durch Influenza-Impfungen berichtet Stojanovich et al., dass durch Nicht-Immunsierung eine weitaus höhere Gefahr bestehe, eine SLE-Exazerbation durch Infektion zu erleiden als durch eine Impfung. In seiner prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 69 SLE-Patienten erhielten 23 Probanden eine Influenza-Impfung, 46 Probanden ohne Impfung bildeten dabei die Kontrollgruppe. Die Patienten wurden über das nachfolgende Jahr hin auf eine Veränderung der Krankheitsaktivität und auf virale und bakterielle Infekte beobachtet. Der größere Teil der Patienten, die in der Studie an viralen oder bakteriellen respiratorischen Infekten erkrankte, gehörte zur Gruppe der nicht-geimpften SLE-Patienten (45,6%). Die immunisierte SLE-Gruppe war weniger häufig betroffen (21,7%). Es erkrankten auch mehr nicht-geimpfte Patienten (36,9%) an einer akuten Bronchitis mit notwendiger antibiotischer Behandlung als geimpfte Patienten (4,3%) (79). Insgesamt wird in den vorliegenden, kleinen Fallserien keine negative Auswirkung auf die SLE-Aktivität beschrieben, wenn SLE-Patienten zum Zeitpunkt der Impfung eine stabile Erkrankung hatten. Einzelfälle mit teils schweren Exazerbationen nach Influenza-Impfung können zufällig sein (77). Die meisten Autoren empfehlen daher eine Influenza-Prophylaxe bei SLE-Betroffenen (75,76,79,80).

### Pneumokokken-Vakzine

Seit Diagnosestellung wurden 11,9% (90 von 758) der Teilnehmer geimpft. Angesichts der ernst zu nehmenden schweren Verläufe mit Pneumokokkeninfektionen wird derzeit auch SLE-Patienten nach der allgemeinen Impfempfehlung der STIKO zur Impfung gegen Pneumokokken geraten. Der Polysaccharid-Impfstoff ist bis auf Lokalreaktionen (Rötung, Schmerzen, Schwellung) an der Impfstelle für die allgemein gesunde Bevölkerung gut verträglich. Die Lokalreaktionen treten häufig innerhalb 1-3 Tage auf und verschwinden folgenlos. Systemische Reaktionen wie allgemeines Krankheitsgefühl sind selten (73). Unterschiedliche Studien zeigen, dass eine Pneumokokken-Impfung bei SLE-Patienten ebenfalls gut toleriert wird, ohne sich auf die Aktivität der Grunderkrankung auszuwirken (26,45,81). Wir konnten diese Ergebnisse in unserer Arbeit bestätigen. Von den gegen

Pneumokokken geimpften Patienten wurde die Impfung mit 86,7% größtenteils gut vertragen. Nebenwirkungen waren mit 11,1% insgesamt niedrig und stellten sich ähnlich den anderen Impfstoffen dar, wobei Arthralgien, Myalgien, Fieber und lokale oder grippeartige Symptome wesentlich waren. Es traten vergleichsweise zu Patienten ohne Pneumokokken-Impfung weniger schwere Schübe auf (2,4% vs. 4,6%, Tab.31). Nur in einem Fall wurde angegeben, 5 Tage nach Immunisation eine Perikarditis erlitten zu haben, welches einem Schub entsprechen könnte.

Naveau et al. berichtet, nach Durchführung der Immunisation seien bei den meisten SLE-Patienten der Klinik kein Fall mehr von invasiver Pneumokokkeninfektion diagnostiziert worden (82). Es scheint, dass ein ausreichender Schutz durch die Impfung gewährleistet ist.

#### Tetanus und Haemophilus Influenzae

Bei unseren Teilnehmern ist die Tetanusimpfung mit 45,3% seit Diagnosestellung von allen Impfungen am häufigsten vorgenommen worden. Nach einer Studie der STIKO bezüglich der Durchimpfungsrate der Arbeitswelt in Schleswig-Holstein haben 89,7 % der 30 – 39 – Jährigen und 87,8% der 40 – 49 – Jährigen eine Grundimmunisierung für Tetanus erhalten (Tab.36, Anhang) (69). Die Nebenwirkungen der Impfung unterscheiden sich nicht wesentlich von anderen Impfstoffen. Grundsätzlich können Lokalreaktionen bei bis zu 20% der Impflinge in den ersten drei Tagen auftreten. Selten kann es auch hier zu allgemeinem Krankheitsgefühl mit leichtem Temperaturanstieg, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie Magen-Darm-Störungen kommen. Einzelfälle anaphylaktischer Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock oder neurologische Symptome sind beobachtet worden (73). Unsere Teilnehmer gaben in 90,4% der Fälle eine gute Verträglichkeit an. Mit Polio und Diphtherie konnten Nebenwirkungen zu weniger als 10% dokumentiert werden. Drei Teilnehmer gaben im Freitextkommentarteil einen postvakzinären Schub an. Aufgrund der geringen Imp fzahl bei Haemophilus Influenza (6 Teilnehmer) lassen sich keine signifikanten Aussagen hierzu treffen. Gegenwärtig wird die Tetanus-Impfung für SLE-Patienten weitestgehend als sicher beschrieben (34,44). Vergleichbar erfolgreiche Immunisierungen lassen sich in der Literatur finden: In einer Untersuchung erhielten 73 SLE-Patienten Pneumokokken-Vakzine, Tetanus-Toxoid und Haemophilus-Influenzae-Vakzine zum selben Zeitpunkt. Bei 90% der Patienten konnte nach 12 Wochen ein schützender Titer für Tetanus und in 88% für Haemophilus Influenzae Typ B nachgewiesen werden. Bei 6% traten Nebenwirkungen auf, die sich allerdings auf lokale Reaktionen beschränkten (43). Andere Autoren berichten von postvakzinärer Arthritis drei bis vier Wochen nach Erhalt von Tetanus-Toxoid, Diphtherie- und Poliovakzinen (35,83).

### Diphtherie-Vakzine

In unserer Arbeit wurden 21% der Teilnehmer seit Diagnosestellung geimpft. Nach der Studie der STIKO bezüglich der Durchimpfungsrate der Arbeitswelt in Schleswig-Holstein sind 81,3% der 30 – 39 Jährigen und 72,5% der 40 – 49 Jährigen Diphtherie grundgeimpft worden (Tab.36, Anhang). Als Kombinationsimpfstoff mit Tetanus sind die Nebenwirkungen dieselben wie beim Tetanustoxoid und oben bereits beschrieben worden. 93,1% unserer Patienten gaben eine gute Verträglichkeit an. Bis auf lokale Reaktionen, die bei 6,3% der Patienten auftraten, konnten wir keine weiteren Impfkomplicationen feststellen. Im Freitextkommentarteil wurde einmalig keine Impfantwort durch fehlenden Antikörperanstieg dokumentiert. In der Literatur wird ebenfalls meist von milden Nebenwirkungen berichtet. In Einzelfällen jedoch kann auch nach Diphtherie-Immunisierung der Gesundheitszustand stärker beeinträchtigt sein oder eine Autoimmunerkrankung ausgelöst werden. Vorwiegend wird hier auf eine mögliche Verbindung zum *Guillain-Barré-Syndrom* hingewiesen (33,84). Eine direkte Induktion von SLE mit herleitbarem Zusammenhang zu Diphtherie-Toxoiden ist nach bisherigem Stand der Forschung allerdings nicht zu beobachten gewesen. In der Literatur findet sich eine Kasuistik zu einer 23jährigen Hispanierin mit zuvor unauffälligem Gesundheitszustand, bei der nach Diphtherie-Impfung ein SLE diagnostiziert wurde. Zwei Tage nach der Impfung litt die Patientin unter Fieber, Erbrechen, Übelkeit und allgemeinem Schwächegefühl, die zu einer 4-tägigen Hospitalisation führte. Die Symptome ließen jedoch ohne Diagnostik und Therapie selbstständig nach. Nach weiteren zwei Wochen erschienen jedoch grippeartige Symptome mit trockenem Husten, Fieber, Erbrechen, Durchfall und zusätzlichem Hautausschlag im Gesichtsbereich. Ein direkt kausaler Zusammenhang zu Diphtherie-Toxoiden war allerdings nicht erschließbar, da diese Patientin zum selben Zeitpunkt mehrere Immunisierungen erhielt, bestehend aus Mumps-Masern-Röteln (MMR), Typhus, Influenza, Meningokokken, Tetanus und Polio (8). Weitere Fälle von SLE-Erstmanifestationen nach Mehrfach-Immunisierungen sind beschrieben (8). Als weitere unerwünschte Folge bei Kombinationsimmunisierung mit Polio- und Tetanus werden größtenteils Arthritiden aufgeführt (35,83).

## 4.6 Nicht-geimpfte Lupuspatienten

Nach unseren Untersuchungen ist die Hauptmanifestation der Infekte sowohl bei geimpften als auch bei nicht-geimpften Patienten im Bereich der Atemwegssysteme. Mit 66%igen Anteil an Atemwegsinfekten haben geimpfte Patienten eine niedrigere Rate gegenüber einem 72%igen Anteil bei nicht-geimpften Patienten. Dies ist möglicherweise auf eine erfolgreiche Influenza – und/oder Pneumokokkeninfektion zurückzuführen.

Verwunderlich ist allerdings das Gesamtergebnis, in welchem geimpfte Patienten mit 84,8% unter mehr Infekten leiden als nicht-geimpfte mit einem Anteil von 78,7%. Da der Unterschied allerdings nur wenige Prozentpunkte ausmacht, ist eine Erklärung aufgrund der ungenügenden Angaben des Impfzeitpunktes eingeschränkt beurteilbar. Die Untersuchung der Gesamtzahl geimpfter Patienten umfasst alle Impfungen seit Diagnosestellung. Folglich kann der lang umfassende Zeitraum von der Impfung bis zur Infektion 2007 das Resultat verzerrt haben. Die umgekehrte Überlegung, dass die erhöhte Impfprävalenz eher bei Patienten mit erhöhter Infektneigung zu finden ist, kann anhand von Untersuchungen zwischen Atemwegsinfekten und Influenzaimpfungen nicht bestätigt werden. Es gab annähernd genauso viele Patienten mit Atemwegsinfekten, die eine Influenzaimpfung erhielten (52,5%) wie Patienten mit Atemwegsinfekten, die keine Impfung (47,5%) erhielten. Unabhängig vom Vorliegen von Atemwegsinfekten im Speziellen, wurden 39,9 % der Patienten mit Infekten im Allgemeinen geimpft. Hierzu wurden im Vergleich 35,1 % der Patienten ohne Vorliegen von Infekten ebenfalls geimpft. Dennoch verdeutlicht die hohe Fallzahl beider Gruppen das bestehende hohe Infektionsrisiko. Wie schon im vorigen Kapitel 4.5 diskutiert, kann generell von einer guten Verträglichkeit der einzelnen Impfungen ausgegangen werden. In unseren Untersuchungen präsentierte sich dies dadurch, dass es zu keinem veränderten Schubverhalten kam. Sowohl geimpfte als auch nicht-geimpfte Patienten hatten in mehr als 50% der Fälle keinen Schub in den letzten 3 Monaten. Da sich das Schubverhalten auf einen Zeitraum der letzten 3 Monaten bezieht und für diese Untersuchung zwar der Impfzeitraum auf die Jahre 2006/07 eingeschränkt wurde, konnte eine zeitliche Verzerrung zwar verringert werden, jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Diese Einschränkung gilt auch für die Beurteilung der Krankheitsaktivität. Dennoch kann festgestellt werden, dass die Krankheitsaktivität der geimpften Patienten aus 2006/07 sich in einem Intervall von 2-3 bewegte und sich damit kein wesentlicher Unterschied zur Krankheitsaktivität der nicht-geimpften Patienten mit 3,3 zeigte. Weiterhin sind bezüglich Begleiterkrankung und medikamentöser Therapie zwischen beiden Gruppen keine Differenzen zu erkennen.

## 5. Schlussfolgerung

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine Multisystemerkrankung, welche sich je nach endogenen und exogenen Faktoren unterschiedlich stark manifestieren kann. Das Management von Begleiterkrankungen und eine der Aktivität angepasste immunsuppressive Therapie ist für den Langzeitverlauf von entscheidender Bedeutung. So kann der Krankheitszustand des Patienten optimiert und andererseits das Risiko einer „Übertherapie“ mit zu starker Immunsuppression vermindert werden. Durch die Immunsuppression sind Infektionen im Vergleich zur gesunden Allgemeinpopulation häufiger und im Verlauf oft schwerer ausgeprägt. Eine Infektionsprophylaxe durch Impfungen stellt eine wichtige Option in der Betreuung der Patienten dar. Bei einer Entscheidung über die Notwendigkeit bzw. den Sinn einer speziellen Impfung muss die Schwere der Erkrankung und die Immunsuppression bedacht werden. Impfungen können möglicherweise einen SLE-Schub begünstigen, auf der anderen Seite sind fehlende Impfantworten häufiger als in der Normalbevölkerung.

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass SLE-Patienten während eines Jahres häufig von Infektionen betroffen sind. 82,7% hatten mindestens eine Infektion. Zu 56.6% manifestierte sich die Infektion im Atemwegssystem, an zweiter Stelle stehen vor allem Hauterkrankungen durch Viren (36.5%), danach folgen urogenitale Infektionen (30.5%). Vor allem Atemwegsinfekte wurden häufig antibiotisch behandelt (60,4%), insgesamt wurden 35,2% aller Infekte antibiotisch behandelt. Bei 5.1% aller Infekte war ein Krankenhausaufenthalt notwendig, meist ebenfalls bei bakteriellen Infektionen.

Bezüglich den medikamentösen Therapien zeigte sich in den univariaten Analysen, dass Patienten unter Mycophenolat Mofetil, NSAR und höherdosierten Steroiden ( $> 7,5$  mg/Tag) eine höhere Anzahl von Infektionen an unterschiedlichen Infektionsorten angaben ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ). Auch hinsichtlich der Begleiterkrankungen konnten mehrere Komorbiditäten herausgefiltert werden, die jeweils signifikanten Einfluss auf eine erhöhte Infektionsrate hatten. Dazu gehören chronische Atemwegserkrankungen, psychische Erkrankungen, chronische Magen-Darm-Erkrankungen und chronische Leberschäden. In allen Fällen wirkt die Therapie dieser Erkrankungen auf die Infektionsrate begünstigend ein. Zudem kann jedoch auch die jeweilige Komorbidität selber den Allgemeinzustand des Patienten reduzieren und dadurch zur Infektgefährdung beitragen. Ferner konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Infektionen und SLE-Schüben gezeigt werden ( $p$ -Wert = 0,0129). 86,9% der Patienten mit Infektionen gaben Schübe an, dagegen gaben nur 13,1% der Patienten ohne Infektionen ein Schubauftreten an. Die Krankheitsaktivität blieb

bei 86,7% der Patienten mit Infektionen in den letzten 12 Monaten in einem Intervall der visuellen Analogskala zwischen 0-7 und ist demnach in einem stabilen Intervall. Wir konnten auch eine signifikante Abhängigkeit für milde (VAS 0-3) und mäßige (VAS 4-6) Krankheitsaktivitäten nachweisen (p-Wert = 0,02 und p-Wert = 0,01). Patienten mit weniger Infektionen in den letzten 12 Monaten haben demnach eine niedrigere Krankheitsaktivität.

Insgesamt lässt sich sagen, dass Patienten mit bestimmten Komorbiditäten – wie chronische Atemwegserkrankungen, chronische Magen-Darmtrakt-Erkrankungen, psychische Erkrankungen, chronischen Leberschäden – oder Patienten unter bestimmter Medikation – wie erhöhter NSAR-, erhöhter Steroideinnahme und Immunsuppressiva einem höheren Risiko ausgesetzt sind, an Infekten zu erkranken.

Bezüglich der Impfhäufigkeit wurden 66,3 % der Studienteilnehmer seit der Diagnosestellung SLE mindestens einmal geimpft. Am häufigsten gegen Tetanus (45,3%), am zweithäufigsten gegen Influenza (39,1%), gefolgt von Diphtherie- (21%) und Polioimpfungen (16,9%), Hepatitis- (12,4%) und Pneumokokkenimpfung (11,9%). Die Nebenwirkungen lagen größtenteils bei lokalen und allgemeinen grippalen Symptomen. In einzelnen Fällen wurde von einem SLE-Schub berichtet bzw. von einer fehlenden Impfantwort (v.a. unter Hepatitis- und Influenzaimpfungen). Weitestgehend konnte jedoch mit 80% bis über 90% eine ausgezeichnete Verträglichkeit für alle Impfstoffe dokumentiert werden. Zur weiteren Verifizierung der Impfsicherheit verglichen wir geimpfte Patienten mit nicht-geimpften Patienten. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied insbesondere zwischen Krankheitsaktivität, Schubauftreten und Infektaufreten festgestellt werden. Das bedeutet, dass hinsichtlich der SLE-Grunderkrankung durch Impfung keine Verschlechterung des Allgemeinzustands induziert wird. Unsere Untersuchungen unterstreichen das niedrige Risiko der Impfstoffe für SLE-Patienten und stimmen daher mit der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Personen mit Immundefizienz überein. Indiziert sind Influenza-, Pneumokokken-, Haemophilus Influenzae-, Meningokokken- und Konjugatimpfstoffe.

Dennoch zeigte unsere Studie in Einzelfällen negative Ausfälle bezüglich Impfantworten und Infektionsverläufen. Trotz dieser Einzelfälle muss das Vorhandensein eines Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes berücksichtigt werden, welche durch Impfung oder Infektaufreten ausgelöst werden kann. Da Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen ein Risiko darstellen die Infektionsneigung von SLE-Patienten zu erhöhen und damit die Grunderkrankung SLE bzw. den Krankheitsverlauf zu verschlechtern, ist die Infektprophylaxe bei guter Impfverträglichkeit gegeben. Trotz erhöhtem Risiko von Infektionsfolgen/-verläufen und variabler Impfreaktionen hat sich

gezeigt, dass der Gesundheitszustand bei 59,1% aller SLE-Patienten „gut“ bis „ausgezeichnet“ ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):313–32.
2. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*. 2007;16(9):755–63.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity*. 2005;38(7):465–72.
4. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):982–9.
5. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):281–91.
6. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génèreau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*. 2001;60(12):1141–4.
7. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38(7):473–85.
8. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum*. 1999;29(3):131–9.
9. Maillefert JF, Sibilia J, Toussiroit E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):978–83.
10. Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J*. 2002;78(924):599–606.
11. Fischer-Betz R, Schneider M. Modern therapy for systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 2007;66(8):662–6, 668–71.
12. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med*. 1994;330(26):1871–9.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
14. Sibilia J. Treatment of systemic lupus erythematosus in 2006. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):591–8.

15. Doria A, Arienti S, Rampudda M, Canova M, Tonon M, Sarzi-Puttini P. Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):192–7.
16. Mosca M, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.* 2001;1(6):1065–75.
17. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus.* 1998;7(2):80–5.
18. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15(9):584–9.
19. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus.* 2001;10(7):505–10.
20. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):528–34.
21. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002;11(4):234–9.
22. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):925–32.
23. Wang J, Hu W, Xie H, Zhang H, Chen H, Zeng C, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2007;16(9):707–12.
24. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007;22(12):2059–65.
25. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(5):345–51.
26. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34(2):147–53.
27. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996;26(3):628–34.

28. Hou C-L, Tsai Y-C, Chen L-C, Huang J-L. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin. Rheumatol.* 2008;27(5):557–63.
29. Schmaldienst S, Jansen M, Hollenstein U, Graninger W, Regele H, Hörl WH, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by immunoadsorption in a patient suffering from tuberculosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(2):415–8.
30. Juárez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2003;29(1):163–84.
31. Lee Y-H, Choe J-Y, Park S-H, Park Y-W, Lee S-S, Kang Y-M, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J. Korean Med. Sci.* 2010;25(10):1431–7.
32. Tam L-S, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3619–25.
33. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity.* 2005;38(3):235–45.
34. Sikora A. Efficacy of vaccination in connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) – review of the literature. *Centr Eur J Immunol.* 2004;29(1):35–8.
35. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-‘vaccinosis’: a dangerous liaison? *J. Autoimmun.* 2000;14(1):1–10.
36. Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003;362(9396):1659–66.
37. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J. Autoimmun.* 1996;9(6):699–703.
38. Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18(2):181–4.
39. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J. Autoimmun.* 2001;16(3):309–18.
40. Ram M, Shoenfeld Y. Hepatitis B: infection, vaccination and autoimmunity. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(1):61–4.
41. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus.* 2001;10(3):237–40.
42. Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2004;6(7):430–2.

43. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1828–34.
44. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus.* 2006;15(11):778–83.
45. Hill MD, Karsh J. Invasive soft tissue infections with *Streptococcus pneumoniae* in patients with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1716–9.
46. Rubbert A, Burmester G, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2008; 67(7):609-13
47. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):46–50.
48. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 2006;119(8):700–6.
49. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):869–74.
50. Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):458–64.
51. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek J-H, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009;41(4):268–74.
52. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):24–8.
53. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus.* 2009;18(8):682–9.
54. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus.* 2009;18(12):1053–60.
55. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(4):R109.

56. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(5):129.
57. Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus.* 2008;17(3):166–70.
58. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):128–40.
59. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D’Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J. Rheumatol.* 2005;32(6):1047–52.
60. Horizon AA, Wallace DJ. Risk:benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(4):273–8.
61. Weiner SM, Peter HH. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 1: clinical presentation and pathogenesis. *Med. Klin. (Munich).* 2002;97(12):730–7.
62. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):741–66.
63. Lim E, Koh WH, Loh SF, Lam MS, Howe HS. Non-typhoidal salmonellosis in patients with systemic lupus erythematosus. A study of fifty patients and a review of the literature. *Lupus.* 2001;10(2):87–92.
64. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J. Rheumatol.* 2008;35(11):2159–64.
65. Daniluk J, Zwolak A, Łozowski CT, Kasztelan-Szczerbińska B. Systemic lupus erythematosus and hepatic diseases. *E&C Hepatology.* 2008;4(1):41–7.
66. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2801–6.
67. Reiter S. Vaccination coverage in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004;47(12):1144–50.
68. Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus—a retrospective study of 73 patients. *Vaccine.* 1992;10(2):98–100.
69. Bader H-M, Egler P. Immunisation coverage in the adult workforce 2003. Utilisation of routine occupational health checks to ascertain vaccination coverage in employees. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004;47(12):1204–15.

70. Kuruma KAM, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350–4.
71. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines--a review. *Vaccine*. 1998;16(4):329–34.
72. Finielz P, Lam-Kam-Sang LF, Guiserix J. Systemic lupus erythematosus and thrombocytopenic purpura in two members of the same family following hepatitis B vaccine. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1998;13(9):2420–1.
73. Robert Koch Institut, editor. Aktualisierte Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/Stand: 2007. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;25:209–32.
74. Robert Koch Institut, editor. Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands Bundesweite Querschnittsuntersuchung zur Situation in der Saison 2003/2004. *Epidemiologisches Bulletin*. 2004;14:113–20.
75. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J. Rheumatol*. 2000;27(7):1681–5.
76. Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev. Invest. Clin*. 2004;56(1):16–20.
77. Stratta P, Cremona R, Lazzarich E, Quaglia M, Fenoglio R, Canavese C. Life-threatening systemic flare-up of systemic lupus erythematosus following influenza vaccination. *Lupus*. 2008;17(1):67–8.
78. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJC, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann. Rheum. Dis*. 2006;65(7):913–8.
79. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin. Dev. Immunol*. 2006;13(2-4):373–5.
80. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin. Rheumatol*. 2002;21(5):369–72.
81. Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(7):493–6.
82. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(11):903–6.

83. Maillfert JF, Tonolli-Serabian I, Cherasse A, Demoux AL, Tavernier C, Piroth L. Arthritis following combined vaccine against diphtheria, polyomyelitis, and tetanus toxoid. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18(2):255–6.
84. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA.* 1994;271(20):1602–5.
85. Robert Koch Institut, editor. Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2007. *Epidemiologisches Bulletin.* 2009;16:143–5.
86. Robert Koch Institut, editor. STIKO zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. Stand: November 2005. *Epidemiologisches Bulletin/Sonderdruck.* 2005:1-12

# 7. Anhang

## 7.1 Tabellen

Tabelle 33: SLE Diagnosekriterien nach ARA (1982) bzw. nach ACR (1997)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmetterlingserythem</li> <li>• Diskoide Hautläsion</li> <li>• Photosensibilität</li> <li>• Mundschleimhautulzerationen</li> <li>• Polyarthritits</li> <li>• Serositis</li> <li>• Nephritis</li> <li>• Hämatologische Befunde (Leukopenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie)</li> <li>• Antinukleäre Antikörper</li> <li>• Auto-Antikörper: dsDNS, Sm-Ak, LE-Zellnachweis, falsch-positiver TPHA-Test</li> </ul>
--

Tabelle 34: Ausschnitt Krankheitszeichen für einen "Lupus-Schub" aus dem Lupusfragebogen 2007

	Gering	Mäßig	Schwer	Kein Problem
Gewichtsverlust (ohne Diät)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fieber über 38,5°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag Wange (schmetterlingsförmig)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschwollene Lymphknoten (Hals, Nacken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen-, Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luftnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfälle (Epilepsie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen oder Steifigkeit der Gelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln, Taubheitsgefühl in Armen, Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 35: Impfquoten Schuleingänger Deutschland 2007 (Stand 2009) (85)

	Impfquoten
Diphtherie	97,5 %
Tetanus	98,0 %
Pertussis	93,3 %
HIB	94,4 %
Polio	96,3 %
Hepatitis B	90,2 %

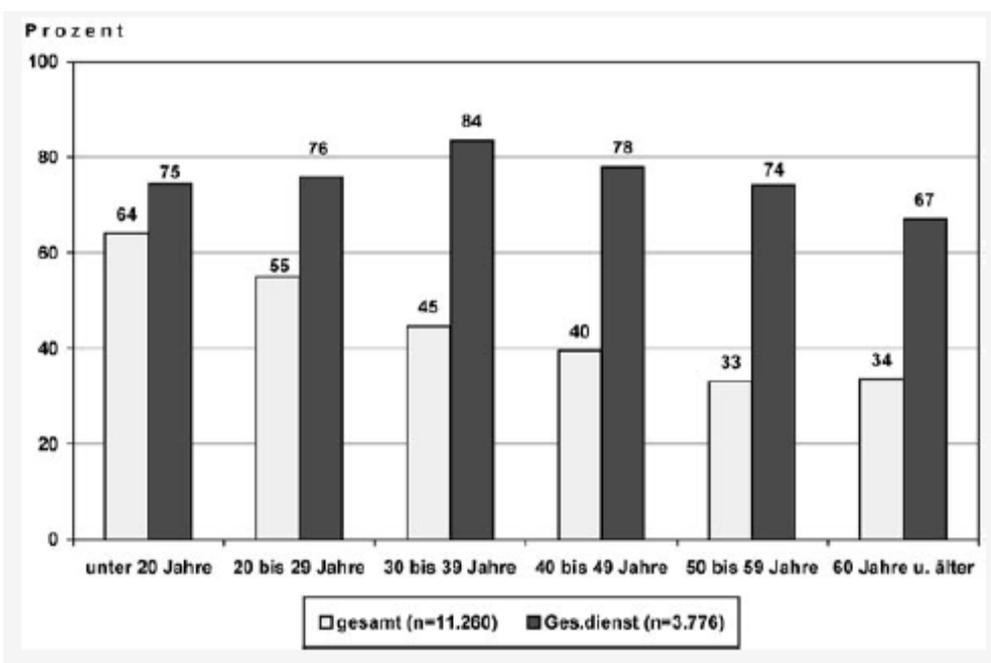
HIB = Haemophilus Influenzae B

**Tabelle 36: Impfschutzraten nach Altersklassen und Impfart (Impfschutzraten bezogen auf die Anzahl der vorgelegten Impfausweise pro Altersklasse) in der Arbeitswelt Schleswig-Holstein 2003 (Ausschnitt Quelle (69))**

	Diphtherie	Tetanus	Polio	Hepatitis B
<b>30-39 Jährige</b>	81,3 %	89,7 %	83,6 %	44,7 %
<b>40-49 Jährige</b>	72,5 %	87,8 %	81,4 %	39,5 %

	Diphtherie [%]	Tetanus [%]
<i>Grundimm.:</i>		
Ungeimpft	11,3	5,2
Unvollständig	7,7	4,6
Vollständig	81	90,2
<i>Grundimm. vollständig u. letzte Impf.&lt;10 J</i>	57,5	66,1
<i>Grundimm. vollständig u. letzte Impf. 10–20 J</i>	15,1	16,6
<i>Grundimm. vollständig u. letzte Impf &gt;20 J</i>	4,1	0,5

**Abb. 18: Impfschutzraten (in %) gegen Diphtherie und Tetanus (Altersgruppe unter 20 und bis zu 60 Jährigen wurden zusammengefasst (Quelle (69))**



**Abb. 19: Rate an vollständigen Hepatitis B Impfungen in der Arbeitswelt Schleswig-Holstein 2003 (Quelle (69))**

Krankheit <i>Generelle Hinweise; Hinweise zu einzelnen Impfungen</i>	Grundlage
<p><b>Primäre Immundefekte</b></p> <p><b>A) Immundefekte, bei denen ein Antikörpermangel im Vordergrund steht</b></p> <p><b>a) A- oder schwere Hypogammaglobulinämien</b></p> <p>► <i>Generell</i> Diese Patienten erhalten als Standardtherapie regelmäßige IgG-Gaben. Hiermit wird ein passiver Immunschutz erreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totimpfstoffe Immunsierung entsprechend allgemeiner Impfempfehlung möglich, unter Ig-Substitution aber nicht nötig. Applikation sicher, jedoch Impfschutz unsicher, u. U. positive T-zelluläre Immunantwort, ggf. postexpositionelle spezifische IgG-Gabe sinnvoll bei Patienten ohne Ig-Dauersubstitution.</li> <li>- Lebendimpfstoffe IgG-Substitution interferiert mit Masern- und VZV-Immunantwort; analog zu postulieren: Interferenz mit Mumps- und Röteln-Immunantwort (keine Daten); postexpositionelle IgG-Gabe.</li> <li>- Umgebungsprophylaxe (s.o.)</li> <li>- <b>Impfindikationen im Einzelfall in Absprache mit (pädiatrischen) Immunologen/Zentrum mit (pädiatrischer) Immunologie klären.</b></li> </ul> <p><b>b) Teildefekte (z.B. Selektiver IgA-Mangel oder IgG-Subklassenmangel)</b></p> <p>► <i>Generell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe Applikation sicher, Impfschutz eventuell abgeschwächt; Immunsierung entsprechend allgemeiner Impfempfehlung.</li> </ul> <p>► <i>Speziell (bei nachgewiesener Fähigkeit zur Produktion spezifischer Ak)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konjugat-Impfstoffe (Hib, Pneumokokken, Meningokokken) bei humoraler Restfunktion indiziert.</li> <li>- Influenza indiziert</li> </ul> <p><b>B) Kombinierte Immundefekte und Immundefekte, bei denen ein T-Zelldefekt im Vordergrund steht</b></p> <p>► <i>Generell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totimpfstoffe Applikation sicher, jedoch Impfschutz unsicher, daher diagnostische Kontrolle der Antikörperantwort; Immunsierung entsprechend allgemeiner Impfempfehlung, wenn immunologische Restfunktion vorhanden.</li> <li>- Lebendimpfstoffe Kontraindiziert; nach Exposition spezifische IgG, sofern nicht regelmäßige Ig-Gabe erfolgt.</li> </ul> <p>► <i>Speziell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konjugat-Impfstoffe (Hib, Pneumokokken, Meningokokken) indiziert, wenn immunologische Restfunktion vorhanden</li> <li>- Influenza indiziert, wenn immunologische Restfunktion vorhanden.</li> <li>- Umgebungsprophylaxe (s.o.)</li> <li>- <b>Impfindikationen im Einzelfall in Absprache mit (pädiatrischen) Immunologen/Zentrum mit (pädiatrischer) Immunologie klären. Nach Transplantation s. dort.</b></li> </ul> <p><b>C) Komplementdefekte</b></p> <p>► <i>Generell</i> Von der STIKO empfohlene Impfungen mit Tot- und Lebendimpfstoffen sind nicht mit besonderem Risiko behaftet, daher Immunsierung entsprechend allgemeiner Impfempfehlung.</p> <p>► <i>Speziell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konjugat-Impfstoffe Impfung gegen Hib, Pneumokokken und Meningokokken und indiziert.</li> <li>- Influenza indiziert.</li> </ul> <p><b>D) Gestörte Phagozytenfunktion</b></p> <p>► <i>Generell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bakterielle Lebendimpfstoffe kontraindiziert</b>, virale Lebendimpfstoffe gelten als sicher. Sonst keine Einschränkungen, daher Immunsierung entsprechend allgemeiner Impfempfehlung.</li> </ul> <p>► <i>Speziell</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konjugat-Impfstoffe Impfung gegen Hib, Pneumokokken und Meningokokken indiziert.</li> <li>- Influenza indiziert.</li> <li>- Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kutane Infektionen; daher ist die Varizellen-Impfung aus theoretischen Überlegungen indiziert (erhöhtes Risiko für Superinfektion).</li> </ul>	<p>Red Book, CDC/ACIP</p> <p>Übersichtsartikel [1,2] [3]</p> <p>Red Book, CDC/ACIP</p> <p>Übersichtsartikel [1,2] [3]</p> <p>Red Book</p>

**Abb. 20: Impfempfehlung STIKO 2005: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz (86)**

## 7.2 Lupusfragebogen 2007

Mitgliedsnummer-D: 

In welchem Jahr wurden Sie geboren?    (Bitte Jahresangabe) Geschlecht:  weiblich  männlich  
 Bitte nennen Sie uns Ihr aktuelles Gewicht:    kg und Ihre Größe:    cm

Folgende Angaben beziehen sich **nur** auf Krankheiten, die ein Arzt **erstmalig** im Jahr 2006 bei Ihnen festgestellt hat!  
 Hat ein Arzt **erstmalig** im Jahr 2006 die Diagnose einer der folgenden Krankheiten gestellt?

	ja	Nein	Unklar		ja	Nein	Unklar
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Psychische Krankheiten (z.B. Depressionen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Arthrose („Gelenkverschleiß“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vernarbende Hautveränderungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronischer Nierenschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Osteoporose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fibromyalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumorerkrankung „Krebs“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Thrombosen/Embolie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Erkrankung der Atemwege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Zusatzfragen für Frauen:</b>			
Chronischer Leberschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fehlgeburt(en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronische Magen-/Darmkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eintritt der Wechseljahre			
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	vor dem 40. Lebensjahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie nur die „Lupus“-Medikamente an, die Sie zum **jetzigen Zeitpunkt** einnehmen,  
 bei Cortison-Präparaten tragen Sie bitte zusätzlich Ihre **aktuelle Dosierung** ein.

	Nehme ich zur Zeit ein
Rheuma-Schmerzmittel (z.B. Diclofenac <sup>®</sup> / Voltaren <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Cortison (z.B. Decortin <sup>®</sup> / Ufalran <sup>®</sup> / Urbason <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/> bis zu 7,5mg <input type="checkbox"/> mehr als 7,5mg
Antimalariamittel (z.B. Resochin <sup>®</sup> / Quensyl <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Azathioprin (z.B. Imurek <sup>®</sup> / Azamedac <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Methotrexat (z.B. Lantana <sup>®</sup> / Methex <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Cyclosporin A (z.B. Sandimmun / Immunosporin <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Cyclophosphamid (Endoxan <sup>®</sup> )-Tabletten	<input type="checkbox"/>
Cyclophosphamid (Endoxan <sup>®</sup> )-Infusion	<input type="checkbox"/>
Mycophenolatmofetil (z.B. CelCept <sup>®</sup> / Myfortic <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
keine	<input type="checkbox"/>
andere (z.B. Leflunomid / Rituximab):	

Nehmen Sie darüber hinaus weitere Medikamente ein?

keine	<input type="checkbox"/>	Cholesterin-senkende Medikamente	<input type="checkbox"/>
Gerinnungshemmer (z.B. ASS, Marcumar <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>	Psychopharmaka	<input type="checkbox"/>
Osteoporose-Medikamente (z.B. Vitamin D, Calcium)	<input type="checkbox"/>	Medikamente gegen Epilepsie	<input type="checkbox"/>
Blutdruck- und Herzmedikamente	<input type="checkbox"/>	Magenschutz-Medikamente (z.B. Antra <sup>®</sup> )	<input type="checkbox"/>
Schmerzmittel (außer Rheuma-Schmerzmittel)	<input type="checkbox"/>	Hautmittel (Sonnenschutz, Cortison-Salben)	<input type="checkbox"/>
Hormone (z.B. Presomen <sup>®</sup> , Kliogest <sup>®</sup> ; <b>keine</b> Schilddrüsenmedikamente)	<input type="checkbox"/>	Alternative Mittel (Homöopathie)	
„Pille“	<input type="checkbox"/>	Naturheilmittel (Mineralien, Vitamine)	<input type="checkbox"/>

Die nachfolgenden Skalen gehen von 0 bis 10. Wenn Sie keine Schmerzen hatten, kreuzen Sie bitte das Kästchen mit der 0 an. Wenn Sie unerträgliche Schmerzen hatten, kreuzen Sie die 10 an. Sonst kreuzen Sie eine Zahl dazwischen an. Wenn die Schmerzen stark geschwankt haben, z.B. mit und ohne Schmerzmittel, dann versuchen Sie bitte, die durchschnittliche Stärke Ihrer Schmerzen anzugeben. Bitte entscheiden Sie sich für **eine** Zahl!

Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen einschätzen?

Ich hatte in den vergangenen 7 Tagen

keine Schmerzen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 unerträgliche Schmerzen

Wie stark waren Sie in den vergangenen 7 Tagen bei der Erledigung Ihrer täglichen Aufgaben eingeschränkt?

Ich war in den vergangenen 7 Tagen

nicht eingeschränkt  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 maximal eingeschränkt

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

ausgezeichnet  sehr gut  gut  weniger gut  schlecht

Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

viel besser als vor einem Jahr  besser als vor einem Jahr  gleich wie vor einem Jahr  schlechter als vor einem Jahr  viel schlechter als vor einem Jahr

Sind Sie durch Ihren jetzigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?	ja, stark ...	ja, etwas ...	Nein, nicht eingeschränkt
anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehrere Stockwerke steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ein Stockwerk steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Straßenkreuzung zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

Ich habe weniger geschafft als ich wollte.

ja  nein

Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.

ja  nein

Hatten Sie in den **vergangenen 4 Wochen** aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

Ich habe weniger geschafft als ich wollte.

ja  nein

Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.

ja  nein

Inwieweit haben Schmerzen Sie in den **vergangenen 4 Wochen** bei der Ausübung Ihrer **Alltagstätigkeit** zu Hause und im Beruf behindert?

überhaupt nicht  ein bisschen  mäßig  ziemlich  stark

Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen** ruhig und gelassen?

immer  meistens  ziemlich oft  manchmal  selten  nie

Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen** voller Energie?

immer  meistens  ziemlich oft  manchmal  selten  nie

Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen** entmutigt und traurig?

immer  meistens  ziemlich oft  manchmal  selten  nie

Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den **vergangenen 4 Wochen** Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?

immer  meistens  manchmal  selten  nie

Hatten Sie in den **letzten 3 Monaten** einen Lupus-„Schub“ (Schub = Verschlechterung des Lupus)?

Welche der folgenden Antworten stellt Ihre Situation am besten dar? (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an).

nein, kein Schub  ja, milder Schub  ja, mäßiger Schub  ja, schwerer Schub

Bitte lesen Sie sich die folgende Liste mit Lupus-Symptomen (Krankheitszeichen) durch. Wie ausgeprägt trat jedes dieser Krankheitszeichen in den **letzten 3 Monaten** auf? (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an).

	gering	mäßig	schwer	kein Problem
Gewichtsverlust (ohne Diät)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fieber über 38,5 Grad Celsius (Thermometermessung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entzündete Stellen im Mund oder in der Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag im Bereich der Wangen (schmetterlingsförmig)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Hautausschläge (wenn ja, an welchen Stellen?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tastbare dunkelblaue oder lilafarbene Veränderungen der Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag (kein Sonnenbrand) oder Übelkeit nach Aufenthalt in der Sonne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kahlte Stellen auf der Kopfhaut bzw. Haarbüschel auf dem Kopfkissen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschwollene Lymphknoten an Hals oder Nacken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kurzatmigkeit/Luftnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brustschmerzen beim tiefen Einatmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weißliche oder bläuliche Verfärbung der Finger oder Zehen bei Kälte (Raynaud Syndrom)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen- oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anhaltendes Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfälle (Epilepsie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergesslichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Fortsetzung auf Seite 3 oben)

## LuLa-Fragebogen 2007 | Seite 3

Fortsetzung von Seite 2				
	gering	mäßig	schwer	kein Problem
Gefühl der Niedergeschlagenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ungewöhnliche Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelschwäche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen oder Steifigkeit der Gelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwellungen von Gelenken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte beurteilen Sie die Krankheitsaktivität Ihres Lupus in den **letzten 3 Monaten** auf der folgenden Skala; 0 bedeutet keine Aktivität, 10 bedeutet höchste Aktivität. (Bitte kreuzen Sie das Kästchen für den Tag mit der höchsten Lupus-Aktivität an.)

keine Aktivität    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    höchste Aktivität

Haben Sie in den **letzten 12 Monaten** an **Infektionen** folgender Organsysteme gelitten? (Falls nicht, bitte jeweils ein Kreuz bei „nein“ zu Beginn der jeweiligen Frage eintragen!) **Infektion des/der ...**

... **Atemwege** (z.B. febrile Erkältung mit Husten/Schnupfen, Nasennebenhöhlenentzündung, Mandelentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung etc.)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

... **Urogenital-Trakts** (z.B. Harnwegsinfekt/Blasenentzündung, Nierenbeckenentzündung, bakterielle Scheidenentzündung durch Bakterien oder Pilze)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

... **Magen-Darm-Trakts** (z.B. febriler Durchfall, Gelbsucht, bakterielle Entzündung der Magenschleimhaut oder Bauchspeicheldrüse)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

... **der Haut durch Pilze** (z.B. Pilzrasen/verfärbte Flechten, Fußpilz, Nagelpilz)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

... **der Haut durch Viren** (z.B. Waden durch Papillomaviren, Herpes simplex im Mund/Lippenbereich, Herpes zoster = Gürtelrose)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

... **Zahnfleisch** (Parodontitis)  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_ | Antibiotika erforderlich: ja  nein  | Krankenhausaufenthalt erforderlich: ja  nein

**andere:**  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_  
Antibiotika erforderlich:  
ja  nein   
Krankenhausaufenthalt erforderlich:  
ja  nein

**andere:**  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_  
Antibiotika erforderlich:  
ja  nein   
Krankenhausaufenthalt erforderlich:  
ja  nein

**andere:**  
Nein  | Wenn ja, wie oft: \_\_\_\_\_  
Antibiotika erforderlich:  
ja  nein   
Krankenhausaufenthalt erforderlich:  
ja  nein

Wurden bei Ihnen **in den Jahren nach der Diagnose „Lupus“** Impfungen durchgeführt? Wenn ja, welche und wann?  
Haben Sie die Impfung(en) **gut vertragen** oder kam es zu **Zwischenfällen**?

Nein, bei mir wurden seitdem keine Impfungen durchgeführt. |  Ja, bei mir wurde(n) folgende Impfung(en) durchgeführt:

Art der Impfung:	Jahr:	problemlos vertragen:	Nebenwirkung, Impfwzwischenfall, Kommentar:
Polio (Kinderlähmung)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Tetanus (Wundstarrkrampf)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Diphtherie		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Pertussis (Keuchhusten)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Hepatitis A u/o B (Gelbsucht)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Influenza (Grippe)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Hämophilus influenzae		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Pneumokokken		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Meningokokken		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
FSME („Zecken“)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
Tollwut		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
BCG („Tuberkulose“)		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
andere:		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ...	

**Wurde (bewusst) auf eine Impfung verzichtet? Wenn ja, auf welche und warum?**

Art der Impfung z.B. wg. Lupus abgeraten/andere Gründe, erhaltene Empfehlungen, Kommentare


**Welche Nahrungsergänzungsmittel/Vitaminpräparate (ohne Vitamin D/Calcium) nehmen Sie zum jetzigen Zeitpunkt regelmäßig ein? Würden Sie das/die jeweilige(n) Mittel anderen Lupuspatienten weiter empfehlen?**

	nehme ich regelmäßig ein	weiterempfehlen	Gründe für Empfehlung bzw. Nicht-Empfehlen
Vitamin C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Vitamin E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Vitamin B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Multivitamin-Präparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Zink	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Selen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Magnesium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Orthomol®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Q 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Ginseng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Fischöl-Kapseln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Knoblauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Ginko	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
L-Carnitin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Weidenrinden-Extrakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Weihrauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Grünlipp-Muschel-Extrakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Teufelskralle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Nachtkeuzeöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Schüssler-Salze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
andere:			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

**Haben Sie in Ihrem Leben bewusst etwas verändert, um evtl. Einfluss auf Ihr Wohlbefinden mit Lupus zu nehmen (z.B. alternative Therapien, spezielle Diäten, bestimmte Aktivitäten wie z.B. Yoga, Änderung des Wohn- oder Arbeitsumfeldes, etc.). Würden Sie etwas davon anderen Betroffenen weiter empfehlen?**

Nein, keine bewusste Lebensstil-Änderung.  Ja, ich habe bewusst folgendes geändert:

Maßnahme(n)	weiterempfehlen	Gründe für Empfehlung bzw. Nicht-Empfehlen
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

**Beruf:**

Schüler(in)/Student(in)  Rentner(in)  Angestellte(r)  Arbeiter(in)  selbstständig  Arbeitslose(r)/Hausfrau(mann)

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**  
 Bitte senden Sie diesen Bogen an:  
 Rheumazentrum Düsseldorf · LuLa-Studie · MNR-Klinik · Moorenstr. 5 · 40225 Düsseldorf

# Danksagung

Bei Herrn **Prof. Dr. med. Matthias Schneider** möchte ich mich an dieser Stelle für die Bereitstellung des interessanten Themas bedanken. Zusätzlich möchte ich mich herzlichst für die Betreuung dieser Arbeit bedanken, in denen die die anerkennenden Worte und konstruktive Kritik das Fortschreiten der Arbeit entscheidend gefördert haben und dadurch die Veröffentlichung zweier Poster dieser Arbeit möglich wurde.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens danke ich **Prof. Dr. med. Ulrich Germing**.

Ein besonderer Dank geht an **Herrn Dr. med. Gamal Chehab und Frau Dr. med. Rebecca Fischer-Betz**, die mit ihren Erfahrungen, ihrer Hilfsbereitschaft, sowie mit Anregungen und Ratschlägen, aber auch Geduld, maßgebend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank möchte ich an meine Eltern **Ngoc-Anh Trinh** und **Thanh-Nguyen Trinh** sowie an meine liebevolle Schwester **Diana Trinh** richten. Ich bedanke mich für ihren unermüdlichen Rückhalt und ihre Kraft, auf die ich mich immer während dem Studium und während der Dissertationsarbeit verlassen konnte. Vielen Dank für die Liebe, für das Vertrauen und für den Mut.

**Katharina Koppe** und **Martin Pfeifle** danke ich für ihre Freundschaft. Für die fortwährende Unterstützung im gesamten Studium, für die Motivation und für die zahlreichen aufmunternden Worte in vielen Augenblicken.

# Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

6. September 2013, Denise Trinh