

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin im Zentrum für  
Kinder- und Jugendmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Holger Lode)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Die Antikörperantwort frühgeborener Kinder unterhalb der  
36. Schwangerschaftswoche auf die Einzelkomponenten  
(DTaP-HBV-IPV/Hib) von hexavalenten Impfstoffen im  
Rahmen der Grundimmunisierung nach den  
STIKO-Empfehlungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen  
Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der  
Medizinischen Fakultät  
der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2011

vorgelegt von:	Kati Petschaelis-Hofer
geb. am:	5. Juli 1976
in:	Greifswald

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Gutachter: Frau PD Dr. med. R. Bruns

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. S. Zielen

Ort und Raum: Kinderklinik Greifswald, Raum P 01.38

Tag der Disputation: 29.11.2011

**In Dankbarkeit meinen Eltern und meinem Ehemann**

## **Inhaltsverzeichnis**

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	
Möglicher Interessenkonflikt	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Probanden, Prüfmaterial und Methoden</b>	<b>13</b>
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2 Studiendesign	14
2.3 Studienimpfstoffe	16
2.4 Labormethoden	17
2.5 Statistische Analyse	18
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Allgemeine Immunogenität der Impfstoffe	20
3.2 Diphtherie/Tetanus	21
3.3 Hepatitis B	23
3.4 Pertussis	24
3.5 Haemophilus influenzae Typ b	26
3.6 Poliomyelitis Typ 1, 2 und 3	27
<b>4. Diskussion</b>	<b>29</b>
4.1 Diphtherie/Tetanus	30
4.2 Hepatitis B	31

4.3 Pertussis	32
4.4 Haemophilus influenzae Typ b	33
4.5 Poliomyelitis Typ 1, 2 und 3	35
4.6 Antikörpertiter vor und nach den ersten drei Impfungen der Grundimmunisierung	36
4.7 Immunisierungsgrad	37
4.8 Vergleich Frühgeborene und Reifgeborene	38
<b>5. Schlussfolgerungen</b>	<b>40</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
7. Tabellen	43
8. Anlagen	50
9. Literatur	58
<b>Anhang</b>	
Danksagung	
Thesen	

## Abkürzungen

Abb. - Abbildung

AGA - Appropriate for Gestational Age

AK - Antikörper

dGA - durchschnittliches Gestationsalter

dGG - durchschnittliches Geburtsgewicht

DTaP - Diphtherie, Tetanus, azelluläre Pertussis-Antigene

eIPV - enhanced inactivated polio vaccine

FG - Frühgeborene

FHA - filamentöses Haemagglutinin von Bordetella pertussis

GG - Geburtsgewicht

GMT - geometrischer Mittelwert des Antikörpertiters

HBV - Hepatitis B-Virus

Hib - Haemophilus influenzae Typ b

IPV - inaktivierte Poliomyelitisvirus-Vakzine

Lf - Limes of flocculation

LPF - lymphocytosis promoting factor

LW - Lebenswoche

n - Teilnehmeranzahl

OPV - orale Poliomyelitisvirus-Vakzine (Schluckimpfstoff)

PRP - Polyribosyl-Ribitol-Phosphat

PT - Pertussistoxin

s. - siehe

SGA - Small for Gestational Age

s.o. - siehe oben

STIKO- ständige Impfkommision des Robert-Koch-Institut/RKI in Berlin

Tab. - Tabelle

## **Verbindungen zur Industrie und möglicher Interessenkonflikt:**

Die vorliegende Studie wurde insoweit von der Impfstoffe herstellenden und vertreibenden Pharma-Industrie unterstützt, als von der Firma *GlaxoSmithKline GmbH und Co.* einige Gelder eingeworben werden konnten. Die Firma produziert und liefert den hexavalenten Impfstoff (DTaP-HBV-IPV/Hib) *Infanrix hexa*<sup>®</sup>. Diese Gelder waren zweckbestimmt für die Finanzierung der Laboruntersuchungen zur prae- und postvakzinalen Analyse der humoralen Antikörperkonzentrationen im Blut der Impflinge und wurden auch so verwendet. Die durch die Leiterin des Forschungsthemas *Wirksamkeit und Verträglichkeit von hexavalenten Impfstoffen bei Frühgeborenen*, Frau Priv.-Doz. Dr. med. habil. R. Bruns, eingeworbenen Finanzmittel wurden auf ein Konto des Klinikums (A. ö. R.) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald eingestellt, wo sie durch die Klinikumsverwaltung bewirtschaftet, und von wo aus die Rechnungen der Laboratorien beglichen wurden. Die Analysenergebnisse aus den Laboratorien gingen der Arbeitsgruppen-Leiterin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald *direkt* zu. Die Vertreter der Pharma-Industrie erhielten von den Forschungsergebnissen erst Kenntnis durch unsere Publikationen auf wissenschaftlichen Kongressen.

Zur Zeit der Studiendurchführung gab es auf dem deutschen Markt allerdings noch zwei unterschiedliche DTaP-HBV-IPV/Hib-hexavalente-Impfstoffe. Der andere Markt-Mitbewerber, die Firma *Sanofi Pasteur MSD*, produzierte und vertrieb zu jener Zeit den entsprechenden Impfstoff mit der Bezeichnung *Hexavac*<sup>®</sup>. Diese Pharmafirma hat die hier vorgelegten wissenschaftlichen Untersuchungen aber nicht finanziell unterstützt, obgleich bei dieser Studie für die Impfungen der Kinder auf der neonatologischen Station der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald ausschließlich das von ihr vertriebene Produkt verwendet wurde.

Die diese Studie konzipierenden und durchführenden Ärzte hatten und wollten zu keiner Zeit Einfluss auf die Beschaffung der für die wissenschaftliche

Untersuchung verwendeten Impfstoffe haben. Die Entscheidung für oder gegen die Beschaffung des Produkts der einen oder der anderen Firma lag also tatsächlich ausschließlich in den Händen der zuständigen Mitarbeiter in der Universitäts-Apotheke Greifswald.