

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas und die jahrelange unermüdliche Unterstützung möchte ich Frau Privatdozent Dr. med. habil. Roswitha Bruns, Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Dank sagen. Sie war es auch, die die erforderlichen Absprachen mit den diversen Laboratorien für die Antikörperanalytik sowie das Einwerben der finanziellen Mittel für die Untersuchungen von der Industrie erfolgreich bewerkstelligte. Ich möchte mich insbesondere für die engagierte und persönliche Betreuung bedanken, die ich zu jedem Zeitpunkt von ihr erfahren habe.

Herrn Prof. Dr. med. Siegfried K. W. Wiersbitzky, bis zum 31. März 2005 Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und seither im Altersruhestand, danke ich für die seinerzeitige Zustimmung zur Themenstellung seiner Oberärztin sowie für seine fachlichen Ratschläge.

Dem damaligen Leiter der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Fusch, danke ich für seine Zustimmung, die Untersuchungen bei den Patienten seiner Abteilung durchführen zu dürfen. Er hat die Studie nach Kräften unterstützt.

Herrn Dr. rer. nat. Bernd Mahner, Mathematiker und Informatiker der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, danke ich für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen der Analysendaten.

Frau Dr. rer. nat. Cornelia Müller, Chemikerin des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, sorgte für die schnelle Bearbeitung der Blutproben und deren korrekte Aufbewahrung bis zur definitiven Analyse in den Speziallabors.

Frau Dr. med. Dipl. Biol. Marion Riffelmann vom Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin (Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Carl Heinz Wirsing von

König) des Klinikums Krefeld danke ich für die Bestimmung der Antikörper gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Hepatitis B.

Herrn Prof. Dr. E. Schreier vom Nationalen Referenzzentrum für Poliomyelitis- und Enteroviren des Robert-Koch-Institutes in Berlin (Präsident: Prof. Dr. Reinhard Burger) danke ich für die Bestimmung der Antikörper gegen Poliomyelitis-Virus Typ 1, 2 und 3.

Herrn Dr. André Grosche von der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen (Präsidentin: Dr. Gerlinde Schneider) in Chemnitz danke ich für die Bestimmung der Antikörper gegen *Hämophilus influenzae* Typ b.

Ich möchte an dieser Stelle auch meinem Ehemann, Herrn Dr. med. André Hofer, und meinen Eltern, Frau Dr. med. Angelika Petschaelis und Herrn Bernt Petschaelis, für Ihre Geduld und die Unterstützung bei der Betreuung unserer Kinder danken: Als ich die Studie im Jahre 2002 begann war ich Studentin, unverheiratet und hatte noch keine Kinder. Inzwischen ist die Studie vollendet, auf nationalen und internationalen Fachtagungen voller Anerkennung bereits publiziert worden, und wir haben jetzt zwei Kinder (vier und ein Jahr alt).

Abschließend möchte ich allen Ungenannten, vor allem den Ärzten und medizinischen Mitarbeitern der neonatologischen Station und in den zahlreichen Arztpraxen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, für ihre Mühe danken.

## **Thesen**

zur Promotionsschrift:

**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**

vorgelegt von

**Kati Petschaelis-Hofer**

geboren am 05.07.1976

in Greifswald

1. Entsprechend den derzeit gültigen STIKO-Empfehlungen sollen nicht nur Reifgeborene sondern auch Frühgeborene – unabhängig von Ihrem individuellen Reifegrad und jeweiligen Gestationsalter – immer entsprechend Ihrem kalendarischen Alter die allgemein empfohlenen Schutzimpfungen erhalten. Das kann bei extrem zu früh geborenen Kindern zu der grotesken Situation führen, dass die Kinder bereits vor Ihrem normalen Geburtstermin geimpft werden – mit anderen Worten, die Kinder werden „pränatal“ geimpft.
2. Deshalb entwickelten wir folgende Arbeitshypothese: Das Immunsystem der zu früh geborenen Impflinge ist, verglichen mit dem des Reifgeborenen, wahrscheinlich noch unreif und vielleicht nicht voll leistungsfähig. Da es auch bei reifgeborenen Kindern speziell gegenüber den Pertussis-Impfantigenen, aber auch den Impfkomponten aus dem Hepatitis B-Virus und von Haemophilus influenzae Typ b immer wieder zu ungenügender Antikörperbildung kommt (man spricht dann sogar von Impfversagern), ist zu vermuten, dass diese Tendenz einer ungenügenden Antikörperbildung bei Frühgeborenen noch verstärkt und häufiger (d. h. in einem höheren Prozentsatz der Impflinge) nachweisbar sein wird.
3. Dazu wurden 55 Frühgeborene Kinder die zwischen der 24<sup>0</sup>. Woche und der 36<sup>6</sup>. Woche geboren sind, mit einem Geburtsgewicht zwischen 585 und 2600 Gramm und im Perinatalzentrum Greifswald geboren und aufgezogen wurden in einer von der Ethikkommission genehmigten Studie entsprechend den in Deutschland gültigen STIKO-Empfehlungen mit einem hexavalenten Impfstoff ab dem vollendeten zweiten Lebensmonat drei mal geimpft. Antikörperuntersuchungen im Blut vor der ersten Impfung und vier Wochen nach der dritten Schutzimpfung dienten der Dokumentation des Impferfolges.
4. 94 % der Frühgeborenen erreichten nach drei Impfungen Antikörpertiter, die einen ausreichenden Schutz bieten gegen Diphtherie, Hepatitis B, die Poliomyelitis-Viren Typ 1, 2 und 3. Gegen Haemophilus influenzae Typ b

wurden Antikörpermengen erreicht, die einen Kurzzeitschutz gewährleisten können und gegen das filamentöse Haemagglutinin (FHA) von *Bordetella pertussis* wurde ein Wert von  $\geq 5$  EU/ml und einem 4-fachen Anstieg, bezogen auf den Ausgangswert beobachtet.

5. Je nach Antigen lag der prozentuale Anteil der Frühgeborenen mit einem schützenden Antikörpertiter zwischen 54,5 % (PRP-Antikörper für einen Langzeitschutz gegen *Haemophilus influenzae* Typ b-Infektionen als schlechtestes Ergebnis) und 100 % (z.B. Tetanus- und Diphtherieantitoxin als bestes Ergebnis). Etwa ein Fünftel der Impflinge bildete keine ausreichenden PRP-Antikörper im Langzeitschutz und ein Zehntel keine ausreichenden PT-Antikörper. Das ist deutlich mehr als in der Fachliteratur für Reifgeborene angegeben wird und bestätigt unsere initiale Arbeitshypothese.
6. Die gegenwärtige STIKO-Empfehlung ist in Ihrer Tendenz grundsätzlich richtig. Allerdings wurde durch unsere Untersuchungen die Arbeitshypothese von der partiellen Unreife des Immunsystems einzelner frühgeborener Impflinge bestätigt, weshalb eine Modifizierung der STIKO-Impfempfehlungen zur Optimierung des allgemeinen Impferfolges aller Frühgeborener von uns vorgeschlagen wird: Für alle Frühgeborenen ist eine zusätzliche hexavalente Impfung innerhalb des ersten Lebensjahres zu empfehlen, um einen ausreichenden Impfschutz gegen *Haemophilus influenzae* Typ b im Langzeitschutz, Pertussis und bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Gestationsalter und Geburtsgewicht auch gegen Hepatitis B zu erhalten.
7. Natürlich muss auch ein so entsprechend unserem aktuellen Wissensstand folgendes, *optimiertes Impfschema für Frühgeborene* wieder in Form einer neuen Impfstudie mittels Antikörperanalysen auf seine Wirksamkeit geprüft werden.