

(nur)

Früh geimpft ist halb gewonnen?

Michael Zemlin

zemlin@med.uni-marburg.de

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Marburg

Direktor: Prof. Dr. Rolf F. Maier

Tübingen, 07.03.2015



Was sagt die STIKO?

- ▶ Frühgeburtlichkeit: Frühgeborene sollten unabhängig von ihrem Reifealter und aktuellen Gewicht entsprechend dem empfohlenen Impfalter geimpft werden.

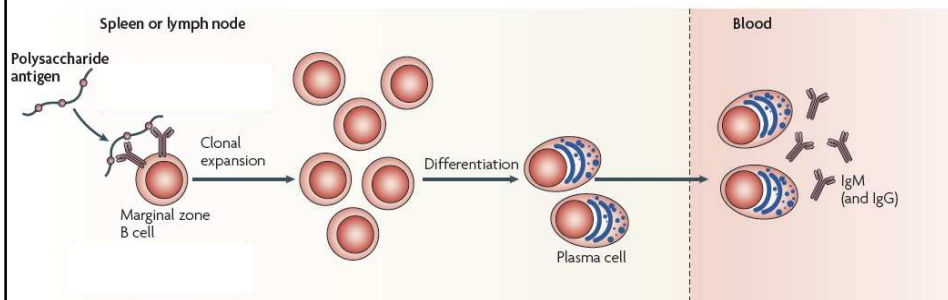
THE ANTIBODY RESPONSE TO BACTERIOPHAGE ϕ X 174
 IN NEWBORN PREMATURE INFANTS *

By J. W. UHR,† J. DANCIS,‡ E. C. FRANKLIN,§ M. S. FINKELSTEIN ||
 AND E. W. LEWIS

Group	Birth wt	K of sera
		2 wk
Children‡	g	
	nd§	37.6
	nd	37.0
Premature newborn‡	nd	36.8
	1,320 ¶	nd
	1,600¶	36.8
	1,300¶	75.5
	1,550	64.8
	2,060	40.0
	1,900	165.0
	1,880	51.0
1,900	58.6	

Uhr et al. *J Clin Invest* 1962

Polysaccharid-Antigene



Modifiziert nach Siegist *Nat Rev. Immunol* 2009

Marginalzonen-Zellen

- T-Zell-unabhängige Immunantwort
- Binden Polysaccharid-Antigen/C3-Komplexe
- Stimulieren B-Zellen via CD21 und TACI

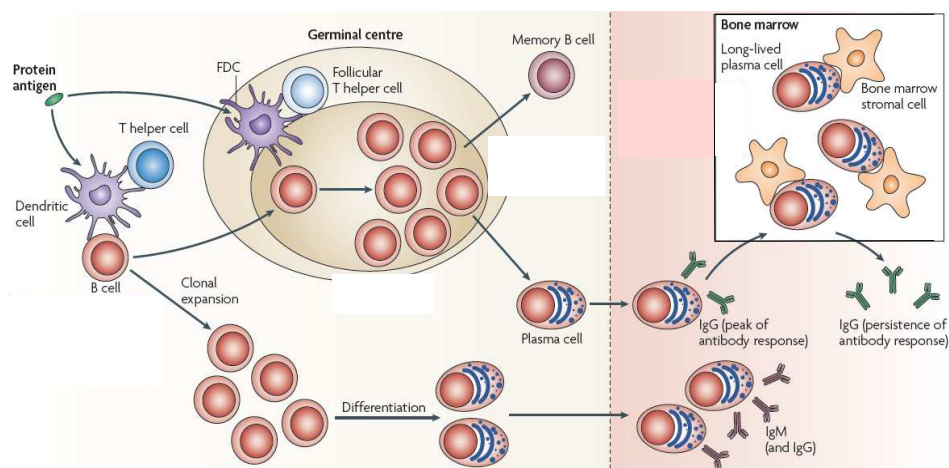
Frühgeborene

- Kaum Marginalzonen-Zellen
- B-Zellen tragen weniger CD21 und TACI

- **Eingeschränkte Antwort auf Polysaccharide**
- **Konjugat mit Proteinen; z.B. Hib, Pneumokokken**

Siegrist *Nat Rev. Immunol* 2009, Griffioen *Infect Immun* 1991

Protein-Antigene



Modifiziert nach Siegrist *Nat Rev. Immunol* 2009

Dendritische Zellen

- Erkennen, prozessieren, präsentieren (Impf-) Antigen
- Stimulieren Affinitätsreifung und Klassenwechsel

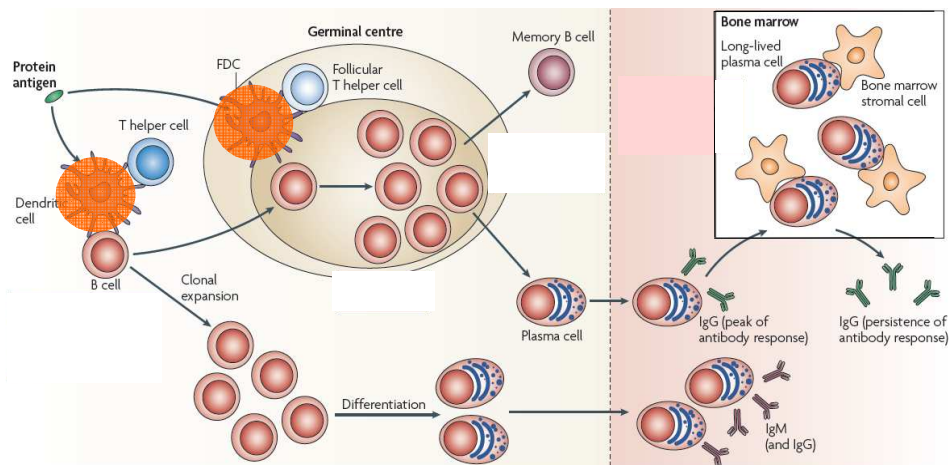
Frühgeborene

- weniger MHC2
- geringere Interleukinsekretion (*in vitro*)
- mehr plasmocytoide DC im peripheren Blut

→ Eingeschränkte Keimzentrums-Reaktion

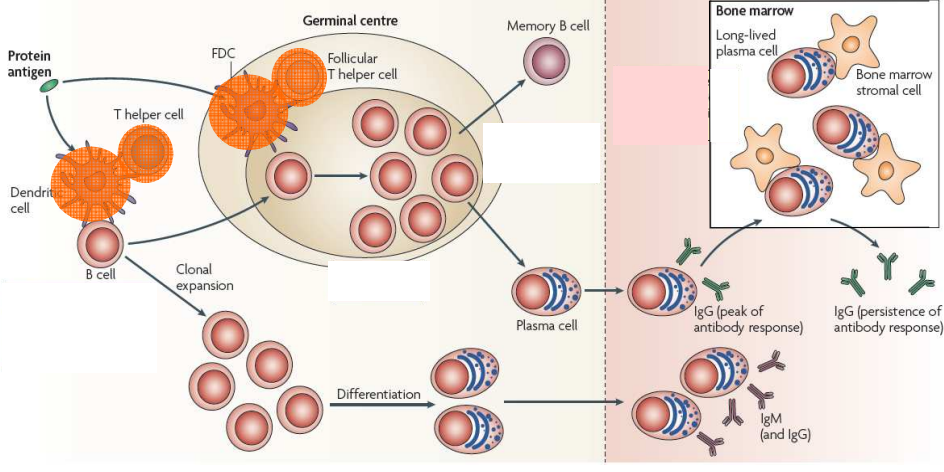
Willems et al. *Eur J Immunol* 2009

Protein-Antigene



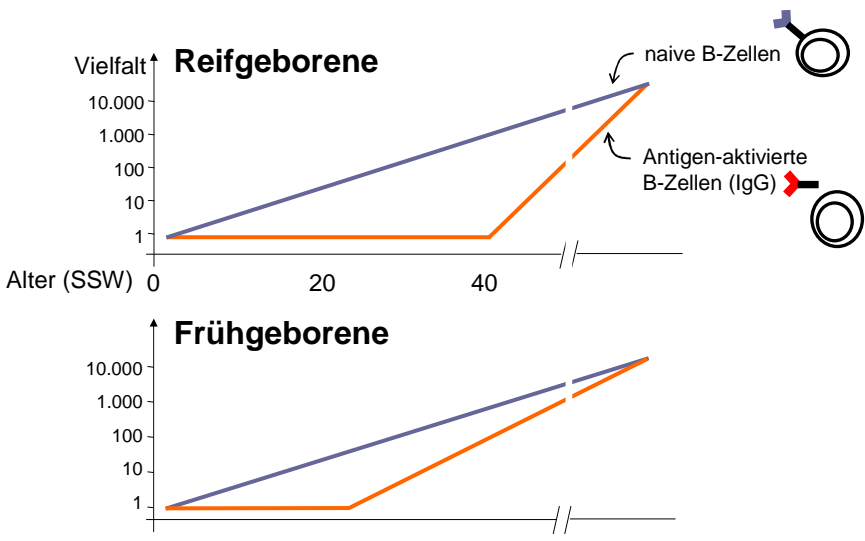
Modifiziert nach Siegrist *Nat Rev. Immunol* 2009

Protein-Antigene



Modifiziert nach Siegrist *Nat Rev. Immunol* 2009

Naive und Antigen-aktivierte B-Zellen



Zemlin et al. *Blood* 2001; Zemlin et al. *J Immunol* 2007

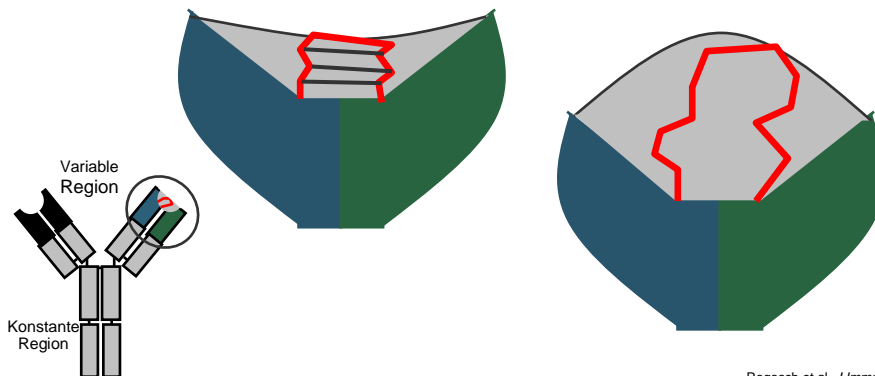
„Prototypen“ der Antigen-Bindungsstelle

Frühgeborenes

- Ag-Bindungsstelle als Kuhle
- Intakte Wasserstoff-Brücken-Leiter
- Gebogene Basis

Reifgeborenes

- Ag-Bindungsstelle als Hügel
- Deformierte hypervariable Schleife
- Geknickte Basis

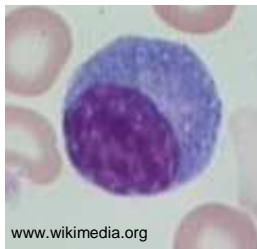


Rogosch et al. J Immunol 2012

B-Zellen

Frühgeborene

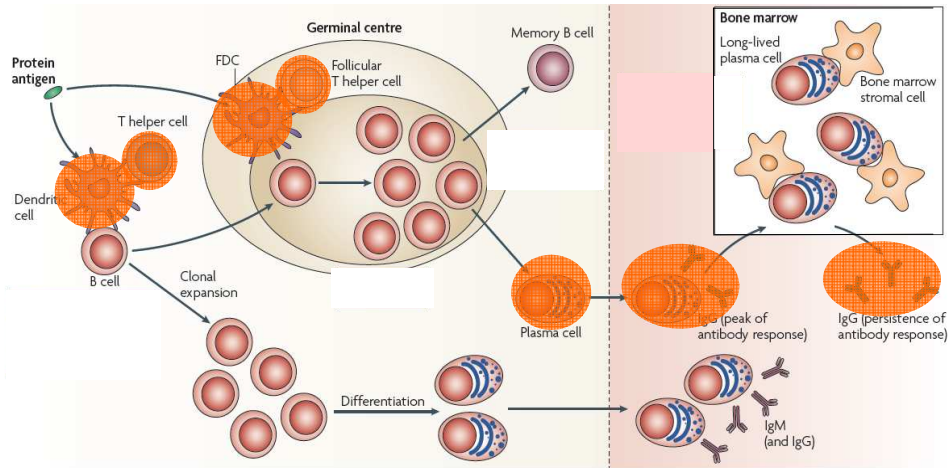
- Weniger Plasmazellen, niedrigere Antikörpertiter
- Geringere Vielfalt und Affinität der Antikörper
- Kürzer anhaltende Antikörperproduktion



www.wikimedia.org

→ Zusätzliche Booster-Impfung?

Protein-Antigene



Modifiziert nach Siegrist *Nat Rev. Immunol* 2009

Klinische Erfahrungen

DPT (Schloesser et al. 1999, Slack et al. 2004, Bonhoeffer et al. 2007)

	IgG-Spiegel nach Impfung			
	pro SSW	FG (n=124)	RG (n=54)	FG vs RG
Diphtherie	+ 2,2 %	1,5	1,8	p=0,20
Tetanus	+ 7,1 %	1,1	1,3	p=0,20
Pertussis (w)	+ 5,9 %	54,7	59,8	p=0,46

Pneumokokken-Konjugat (Rückinger, van der Linden, v. Kries 2010)

- invasive Pneumokokkeninfektionen bei FG ↓ 36%

Begleittherapie mit Steroiden etc. (Esposito et al. 2009)

- kontroverse Daten/ kein Grund zum Aufschub der Impfung

Esposito et al. *Eraly Hum Dev.* 2009, Slack et al. 2004, Bonhoeffer et al. 2007, Rückinger et al. *BMC Inf Dis* 2010

Häufig gestellte Fragen

Ist der Impfschutz bei Frühgeborenen protektiv?

→ Ja, trotz niedrigerer Antikörperkonzentrationen!

Zusätzliche Wiederholungsimpfung?

→ Nein (?)

Entwickeln Frühgeborene Impfstofftoleranz?

→ Nein!

Haben Frühgeborene nach Impfung vermehrt Apnoen/Bradycardien?

→ Ja, etwa in 25% (11-47%), Risiko bei leichten Kindern↑.

Stationäre Überwachung bei der Zweitimpfung?

→ Ja (48-72h), wenn bei Erstimpfung Apnoen/Bradycardien↑. Sonst nicht.

Wann sollen Frühgeborene gegen Rotaviren geimpft werden?

→ Bei Entlassung, wenn diese zwischen LT 42 und 104 stattfindet

Esposito et al. *Eraly Hum Dev.* 2009, Slack et al. 2004, Bonhoeffer et al. 2007, Rückinger et al. *BMC Inf Dis* 2010

Zusammenfassung

➤ Frühgeburt = „Priming“ der adaptiven Immunantwort
→ gute Voraussetzungen für die Impfung

➤ Die Grundausstattung für eine Impfantwort ist auch bei extrem Frühgeborenen vorhanden.

➤ Keine zusätzlichen immunologischen Risiken nachweisbar

➤ Geringere Interferenz durch mütterliche Impf-Antikörper

➤ Impfkalender/ Adjuvantien optimieren?

Das Frühgeborene ist...

... reif genug für eine protektive Impfantwort

... so unreif dass es keinesfalls länger als nötig dem erhöhten Risiko impfpräventabler Infektionen ausgesetzt werden darf

Früh geimpft ist – besser als später geimpft

Danke!

Prof. Dr. Michael Zemlin, MHBA
zemlin@med.uni-marburg.de
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Marburg
Direktor: Prof. Dr. Rolf F. Maier