

**Pneumokokken-Impfung
bei Patienten mit Ataxia Teleangiectatica und
Patienten mit Polysaccharidspezifischer Immunschwäche**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Elaine de Guzman

aus Euskirchen

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. S. Schmitt-Grohé
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Hartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.09.2014

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Ganschow

Für
meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Pneumokokken	10
1.2 Immunabwehr und Pneumokokken	10
1.3 Impfung gegen Pneumokokken	11
1.4 Ataxia Teleangiectatica	13
1.4.1 Klinik bei Ataxia Teleangiectatica	15
1.4.2 Immundefekt bei AT	16
1.5 Polysaccharidspezifische Immunschwäche (PSI).....	19
1.5.1 Definition von PSI	20
1.5.2 Immundefekt bei PSI	21
2. Fragestellung	22
3. Patienten und Methoden	23
3.1 Patienten mit Ataxia Teleangiectatica.....	24
3.2 Patienten mit Polysaccharidspezifischer Immunschwäche.....	26
3.3 Kontrollgruppe	28
3.4 Studiendesign.....	28
3.5 Reagentien und Geräte	30
3.6 Methode.....	31
3.7 Statistik.....	33
4. Ergebnisse	35
4.1 Prävakzinale Titer	36
4.2 Postvakzinale Titer	37
4.2.1 AT-Patienten.....	37
4.2.2 PSI-Patienten	39
4.2.3 Kontrollgruppe	40
4.3 Gruppen-Vergleiche	42

4.3.1	AT-Patienten und Kontrollgruppe nach PCV7	42
4.3.2	PSI-Patienten und Kontrollgruppe nach PCV7	43
4.3.3	AT-Patienten und PSI-Patienten nach PCV7.....	44
4.3.4	AT-Patienten und PSI-Patienten nach PPV23.....	44
4.3.5	Grafische Darstellung in Boxplots mit Median, Spannweite und Quartilsabständen der AT-, PSI- und Kontrollgruppe für die 7 Serotypen	47
4.3.6	Grafische Darstellung der serotypenspezifischen Median-Titerverläufe mit Quartilsabständen	75
5.	Diskussion	79
5.1	Pneumokokkenimpfung bei AT.....	79
5.1.1	Andere Impfungen bei AT.....	81
5.2	Pneumokokkenimpfung bei PSI.....	81
5.3	Vergleich zwischen AT- und PSI-Patienten	82
5.4	Pneumokokken-Konjugatimpfung bei anderen Risikopatienten.....	82
5.5	Einflussfaktoren auf Pneumokokken-Impfantwort und Ergebnisinterpretation.....	83
5.5.1	Prävakzinale Titer	83
5.5.2	Altersabhängigkeit	84
5.5.3	Messtechnik.....	84
5.5.4	Frühere Impfungen	85
5.5.5	Response-Kriterien.....	85
5.5.6	Korrelation der Pneumokokkentiter mit klinischer Schutzwirkung.....	87
5.5.7	Immunogenität der Serotypen	89
5.5.8	Korrelation Impfantwort zu IgA-, IgG2-Titern und Protein-Impftitern.....	90
5.6	Nutzen von PPV23 nach PCV7	92
5.7	Die 10 und 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe.....	94
6.	Zusammenfassung und Ausblick	96
7.	Anhang	98
7.1	Altersverteilung der Pneumokokken-Serotypen bei invasiven Pneumokokken-Infektionen	98

7.2	Referenzwerte für Tetanus-Titer.....	98
7.3	Referenzwerte der Immunglobuline im Serum.....	99
7.4	Referenzwerte für Serum-Konzentrationen der IgG-Subklassen.....	99
7.5	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 4 der AT-, PSI- und Kontrollgruppe....	100
7.6	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 6B der AT-, PSI- und Kontrollgruppe .	101
7.7	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 9V der AT-, PSI- und Kontrollgruppe .	102
7.8	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 14 der AT-, PSI- und Kontrollgruppe..	103
7.9	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 18C der AT-, PSI- und Kontrollgruppe	104
7.10	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 19F der AT-, PSI- und Kontrollgruppe	105
7.11	Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 23F der AT-, PSI- und Kontrollgruppe	106
8.	Literaturverzeichnis	107
9.	Danksagung.....	119

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AT	Ataxia Teleangiectatica
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
CD	Cluster of Differentiation
CPS	Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae
CRM	Cross reacting material
CVID	Common Variable Immunodeficiency Disease
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HiB	Haemophilus influenzae Typ B
Ig	Immunglobulin
IPD	Invasive Pneumococcal Disease
Kb	Kilobasen
kDa	kilo Dalton
MHC II	major histocompatibility complex class II
MMR	Mumps, Masern, Röteln
MRT	Magnetresonanztomographie
NVT	Non-vaccine types
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCV	Pneumococcus Conjugate Vaccine / Vaccination
PCV7	7-valent Pneumococcus Conjugate Vaccine / Vaccination
POD	Peroxidase
PPV	Pneumococcus Polysaccharide Vaccine / Vaccination
PPV23	23-valent Pneumococcus Polysaccharide Vaccine / Vaccination
PSI	Polysaccharidspezifische Immunschwäche
RIA	Radioimmunassay
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
STIKO	Ständige Impfkommission
TD	thymus-dependent
TI	thymus-independent
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine

V(D)J	Variable (Diverse) and Joining Gene
VT	Vaccine types
well	Vertiefung einer Mikrotiterplatte
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Pneumokokken

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind in Deutschland in allen Altersstufen die häufigste Ursache invasiver Erkrankungen wie bakteriämische Pneumonie, Sepsis oder Meningitis (O'Brien et al., 2001). Über 90 Serotypen wurden identifiziert, deren Prävalenz nach Alter, Geographie und Erkrankungstyp variiert. Bis zu 65 % der Vorschulkinder sind nasopharyngeal besiedelt. Die Rate der Besiedelung steigt mit der Geschwisterzahl, dem Besuch von Kindertagesstätten und zurückliegender Antibiotikagabe (Finkelstein et al., 2003).

Von Januar 2007 bis November 2012 wurden im Pneumoweb des Robert-Koch-Instituts (RKI) 9829 Erkrankungsfälle invasiver Pneumokokken-Infektionen (IPD) in Deutschland gemeldet. Die 10 häufigsten Serotypen sind in absteigender Folge: 3, 7F, 1, 14, 19A, 22F, 4, 6A, 23F und 9V (siehe 7.1). Die höchste Inzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen und gleichzeitig deren höchste Letalitätshäufigkeit haben nach Angaben des RKI Kinder und Säuglinge unter 2 Jahren sowie über 65-jährige Personen. Die Pneumokokken-Meningitis geht mit einer Sterblichkeit von 14 – 30 % und in 25 – 56 % mit neurologischen Folgeschäden einher (Baraff et al., 1993; Fiore et al., 2000; Letson et al., 1992). International nehmen die Probleme durch penicillin- und makrolid-resistente Stämme zu (Friedland und McCracken, 1994; Zenni et al., 1995). Verminderte Penicillin-Sensibilität und Antibiotika-Resistenzen traten besonders häufig bei den Serotypen 14, 23F und 6B auf, welche laut des Robert-Koch-Instituts ihrerseits häufige Auslöser für IPD bei Kindern sind.

1.2 Immunabwehr und Pneumokokken

Die hohe Pathogenität der diploiden Pneumokokken findet ihre Ursache in der Polysaccharidkapsel. Diese schützt den Erreger vor der Phagozytose durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharide sind aus repetitiven Einheiten von 2 bis 5 verschiedenen Saccharidgruppen zusammengesetzt. Sie können eine Vernetzung von Membran-Immunglobulinen auf spezifischen B-Zellen induzieren, die einen starken Stimulus für die B-Zell-Proliferation und zusammen mit an-

deren Stimuli für Immunglobulinsekretion und B-Zell-Isotypen-Switch darstellt. Die Konzentration der Anti-Polysaccharid-Antikörper steigt rasch und kräftig an, sinkt jedoch nach überstandener Infektion oder einer Polysaccharid-Impfung innerhalb kurzer Zeit wieder ab. Bei erneutem Antigen-Kontakt kommt es weder zu einer schnelleren noch zu einer ausgereiften Immunantwort, da das Immunsystem wie beim Erstkontakt reagiert.

Die Kapsel-Polysaccharide sind typenspezifisch und induzieren die Bildung spezifischer schützender Anti-Kapsel-Polysaccharid-Antikörper, vor allem vom IgG2-Subklassentyp. Die Fähigkeit, auf Polysaccharide von bekapselten Bakterien mit ausreichender Antikörperproduktion zu reagieren, entwickelt sich erst ungefähr ab dem 13. Lebensmonat (Douglas et al., 1983). Die Antikörperproduktion gegen Kapsel-Polysaccharide ist Thymus-unabhängig (TI: thymus-independent). Im Mausmodell zeigten Tiere ohne Thymus eine intakte Produktion von Antikörpern gegen Kapsel-Polysaccharide (Howard et al., 1971; Humphrey et al., 1964). TI-Antigene werden in Typ 1 und 2 unterteilt. TI-1-Antigene sind bakterielle Zellwandkomponenten, die als polyklonale B-Zell-Aktivatoren fungieren. TI-2-Antigene sind meist Polymere mit hohem Molekulargewicht und repetitiven Determinanten, wie z.B. Polysaccharide. Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharide sind TI-Antigene vom Typ 2. Sie induzieren eine eher oligoklonale B-Zell-Aktivierung. Bei der Abwehr von TI-2-Antigenen werden Komplement und Phagozytosezellen aktiviert, welche die Bakterien opsonieren und phagozytieren (Douglas et al., 1983).

T-Lymphozyten oder durch sie induzierte Mediatoren können jedoch die Antikörper-Produktion bei TI-2-Antigenen verstärken. Es wurde mittlerweile gezeigt, dass die IgG-Produktion nach Kontakt zu Kapselantigenen durchaus CD4(+)-Zell-stimulierbar ist, aber eben kein Gedächtnis zeigt (Khan et al., 2004). TI-2-Antigene können in den ersten Lebensmonaten noch keine Immunantwort hervorrufen (Stein, 1992).

Demgegenüber sind Thymus-abhängige (TD)-Antigene lösliche Proteine, ganze Zellen, Viren oder Parasiten. Sie benötigen zur Stimulation des Immunsystems die Hilfe reifer T-Lymphozyten, die sich im Thymus entwickeln, sowie Antigen-präsentierende Zellen.

1.3 Impfung gegen Pneumokokken

Kinder unter 2 Jahren und Patienten mit angeborenen bzw. erworbenen Immundefekten oder anderen Grunderkrankungen haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch Pneumokokken. In Deutschland wurde seit den 1980er Jahren in den Risikogruppen ab

einem Alter von 2 Jahren mit dem hier seit 1984 zugelassenen 23-valenten Impfstoff Pneumovax® 23 gegen *Streptococcus pneumoniae* geimpft. Er enthält jeweils 25 µg der gereinigten Kapsel-Polysaccharid-Antigene von Pneumokokken der Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F. Mit diesen Serotypen ließen sich zwar 85 % der häufigsten Erreger von Pneumokokken-Infektionen abdecken, jedoch ist der Impfstoff nicht oder schwach immunogen bei Kindern < 2 Jahren und bei Patienten mit Immunstörung.

Analog zum Konjugatimpfstoff gegen *Haemophilus influenzae* Typ B (HiB) wurden daher Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffe (PCV) entwickelt. Durch die Kopplung der Polysaccharide („schwaches Antigen“) an ein Carrier-Protein („starkes Antigen“) werden sterische und immunologische Funktionen grundlegend beeinflusst. Aus einem TI-Antigen wird ein TD-Antigen (Eskola und Anttila, 1999). Die Antigen-präsentierenden B-Zellen nehmen den konjugierten Polysaccharid-Protein-Komplex auf und präsentieren ihn T-Helferzellen in Assoziation mit den MHC II Molekülen auf ihrer Oberfläche. Unter Einfluss der T-Helferzellen kommt es zur Stimulation von polysaccharidspezifischen B-Zellen, die zu Antikörper-produzierenden Plasma- und zu Memory-Zellen heranreifen können (Eskola und Anttila, 1999). TD-Antigene sind schon im Säuglingsalter immunogen und führen bei Kontakt zu einer ausreichenden Antikörper-Produktion (Anttila et al., 1998; Steinhoff et al., 1994). Durch die Bildung von Memory-Zellen ist bei erneutem Antigenkontakt eine wesentlich schnellere und höhere Antikörperproduktion zu erzielen (Boosterung) (Stein, 1992).

Im Jahr 2001 wurde die 7-valente PCV Prevenar® zugelassen. Dieser Impfstoff enthält pro 0,5 ml Dosis insgesamt 16 µg Saccharide (je 2 µg der Serotypen 4, 9V, 14, 18C, 19F, und 23F und ferner 4 µg des Serotyps 6B), konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, eine nicht-toxische Variante des Diphtherie-Toxins, und absorbiert an 0,5 mg Aluminium-Phosphat. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der 7-valenten Konjugat-Vakzine wurden mehrfach belegt (Black et al., 2000). Es zeigte sich eine Effektivität von 97 % für die Verhinderung von IPD durch im Impfstoff enthaltene Serotypen (vaccine types: VT) und von 89 % unabhängig vom Serotyp. Die Reduktion der allgemeinen Otitis-media-Inzidenz fiel mit 7 % deutlich geringer aus (Black et al., 2000). Mittelohrentzündungen durch VT nahmen in einer anderen Studie zwar um 57 % ab, gleichzeitig stiegen jedoch die Otitiden durch andere Serotypen (non-vaccine types: NVT) um 33 % (Eskola et al.,

2001). In zahlreichen Studien wurde auch eine Reduktion der nasopharyngealen Besiedelung mit VT belegt, jedoch zeigte sich meistens auch eine Zunahme von NVT (Dagan et al., 2001; Mbelle et al., 1999; O'Brien et al., 2001; Obara et al., 1996; Veenhoven et al., 2003).

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfahl 2001 die 7-valente Konjugatimpfung bei Kindern ≤ 2 Jahren mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. Im Jahre 2005 wurde diese Empfehlung auf Kinder bis zum vollendeten fünften Lebensjahr erweitert. Da die Risiko-Indikation für eine Pneumokokken-Impfung häufig erst im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre erkennbar wird, bot die 2001 empfohlene Risiko-Impfstrategie kaum Möglichkeiten, neben Frühgeborenen andere Kinder mit hohem Erkrankungsrisiko zu erreichen. Hierzulande empfiehlt die STIKO seit 2006 eine generelle PCV für Kinder im Alter von 2 Monaten bis zu 2 Jahren. Seit 2007 empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in allen Ländern die PCV für Kinder. In der Impf-Empfehlung der STIKO im Juli 2012 wird außerdem für alle Personen über 60 Jahren und bei Patienten ab vollendetem zweiten Lebensjahr mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines angeborenen Immundefektes (wie Ataxia Teleangiectatica oder Polysaccharid-spezifische Immunstörung) bzw. eines Grundleidens (z.B. Asplenie, Sichelzellanämie, Neoplasien, Erkrankungen der blutbildenden Organe, HIV-Infektion etc.) eine Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) empfohlen, um die Serotypen-Abdeckung zu erweitern.

Ob sich jedoch die Effektivität der Konjugatimpfung bei gesunden Kindern auf Risikogruppen übertragen lässt und ob in Risikogruppen PPV23 ausreichend immunogen ist, muss hinterfragt werden.

1.4 Ataxia Teleangiectatica

Die Ataxia Teleangiectatica (AT), syn.: Louis-Bar-Syndrom, benannt nach der belgischen Ärztin Denise Louis-Bar, oder Boder-Sedgwick-Syndrom, ist eine seltene Multisystem-Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Ihre Häufigkeit wird auf 1:40.000 – 200.000 geschätzt (Ball und Xiao, 2005; Boder und Sedgwick, 1970). Der Gendefekt wurde 1995 entschlüsselt. Das verantwortliche Gen ATM (Ataxia telangiectasia mutated) umfasst 150 kb mit 66 Exonen auf Chromosom 11q22-23 und

kodiert für ein Transkript von 13 kb (Gatti et al., 1988; Savitzky et al., 1995; Schubert et al., 2002). Über 400 Einzelmutationen wurden im ATM-Gen beschrieben, die denselben 9,2 kb offenen Leserahmen gemeinsam haben, umgeben von verschiedenen nicht-kodierenden Bereichen. Das Gen kodiert für das Protein ATM, eine 370 kDa Proteinkinase. Die Mutationen führen in etwa 70 % zu einer Verkürzung des ATM-Proteins, welche das Protein instabilisiert. ATM ist eine Serin-Threonin-Proteinkinase, die nach DNA-Schädigung autophosphoryliert und eine Signalkaskade initiiert, welche zur Phosphorylierung zahlreicher Substrate führt (Lavin und Kozlov, 2007). 85 % der Patienten mit AT haben nicht messbare intrazelluläre ATM-Protein-Spiegel (Ball und Xiao, 2005), andere haben eine reduzierte bzw. fehlende katalytische Aktivität des Proteins. Dadurch ist die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen zum Beispiel nach externer Schädigung defekt, jedoch auch normale Prozesse wie die meiotische Rekombination oder die Reifung des Immunsystems sind gestört. Eine überlebenswichtige Reaktion auf DNA-Doppelstrangbrüche ist die Inhibition des Zellzyklus durch Aktivierung von sog. Zellzyklus-Checkpoints. Die Störung dieser Checkpoints in AT-Zellen ist mit einer erhöhten Malignominzidenz assoziiert (McKinnon, 2004). AT-Zellen zeigen eine chromosomale Instabilität (vermehrt End-zu-End Chromosomen-Assoziationen, reduzierte Telomer-Länge in AT-Zellen und peripheren Lymphozyten) sowie Fehler bei der Aktivierung verschiedener Signalwege, die zur Funktionseinschränkung von zytoplasmatischen und membranständigen Zellorganellen in AT-Zellen führen (Rotman und Shiloh, 1998). AT-Patienten zeigen zudem eine Vermehrung von hochreaktiven Sauerstoffverbindungen und Verminderung von Radikalfängern bzw. vermehrt oxidative Schäden an Lipiden und DNA (Reichenbach et al., 1999, 2002). Oxidativer Stress ist mutagen, carcinogen und fördert Alterung sowie Apoptose (als Apoptose wird der physiologisch programmierte Zelltod bezeichnet, der zur Aufrechterhaltung der Homöostase menschlicher Zellen notwendig ist). Die erhöhte Apoptoserate bei AT führt zu Zelldegeneration, gestörter Funktion des Immunsystems sowie zu erhöhter Strahlensensitivität, welche sich in großflächigen Nekrosen nach Röntgenbestrahlung oder Anwendung radiomimetischer Chemikalien bei sonst nicht letalen Dosen zeigt (Bearnish und Lavin, 1994; Duchaud et al., 1996; Lavin und Shiloh, 1997; Lorenz et al., 1997; Meyn et al., 1994; Willems et al., 1993).

1.4.1 Klinik bei Ataxia Teleangiectatica

Der Name Ataxia Teleangiectatica wurde bereits 1957 aufgrund der charakteristischen progressiven zerebellären Ataxie infolge einer Degeneration der Purkinje-Zellen sowie der okulokutanen Teleangiektasien geprägt (Güngör et al., 1997). Diese und die Ataxie sind erste Hinweise, um die Diagnose Ataxia Teleangiectatica zu stellen. Als hoch spezifisches Diagnose-Kriterium hat sich bei 95 % der Patienten in Verbindung mit einer Strahlensensitivität laborchemisch das jenseits des ersten Lebensjahres erhöhte Alpha-Fetoprotein (AFP, > 30 ng/ml) erwiesen (Waldmann und McIntire, 1972).

Klinisch lernen die Patienten zunächst altersentsprechend laufen, fallen dann aber meist im zweiten Lebensjahr durch einen Verlust der Muskel-Koordination auf. Dennoch verzögert sich die Diagnose in einigen Fällen bis zum zweiten Lebensjahrzehnt. Sind Geschwister bereits erkrankt und diagnostiziert, wird die Diagnose meist früher gestellt. Die Patienten erleiden einen unaufhaltsamen Verlust von zerebellären Funktionen, eine progressive Dysarthrie, okulomotorische Apraxie und Choreoathetose. Mit ca. 10 Jahren zeigt sich in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) eine Kleinhirnatrophie und die Patienten sind meist rollstuhlpflichtig.

Etwa die Hälfte der AT-Patienten leidet an einem variablen zellulären und humoralen Immundefekt (Kopenhagen et al., 1999; Waldmann et al., 1983; Weaver und Gatti, 1985). Es existiert kein einheitlicher AT-spezifischer Immundefekt (siehe auch Kap. 1.4.2). Mehr als die Hälfte der Patienten mit AT leidet an schweren, rezidivierenden sinu-pulmonalen Infektionen (Guerra-Maranhao et al., 2006).

Das Keimspektrum umfasst typischerweise bekapselte Bakterien wie *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B, während opportunistische Infektionen kaum auftreten. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich häufig eine chronisch-deformierende Bronchitis mit Ausbildung von Bronchiektasien und Lungenfibrose. Etwa 10 – 15 % der Patienten benötigen i.v. Immunglobulin-Substitution (Taylor und Byrd, 2005). Obwohl die Schwere der sinubronchialen Infektionen meist mit der Dysgammaglobulinämie korreliert, beobachtet man auch relativ infektfreie Patienten trotz IgA- und IgG2-Mangels bzw. Patienten mit schweren Bronchiektasen bei normalen Immunglobulinwerten (Staples et al., 2008; Stray-Pedersen et al., 2005).

Etwa 10 – 30 % der Patienten entwickeln Malignome, meist Lymphome und Leukämien. Auch heterozygote AT-Mutationsträger haben ein erhöhtes Malignomrisiko (vor allem für

Mamma-Karzinome (Gatti et al., 1991; Swift et al., 1993)). Dies ist von großer Bedeutung, da 0,5 – 1 % der Bevölkerung AT-Träger sind (Ball und Xiao, 2005). Gehäuft wurden auch Minderwuchs, Diabetes mellitus, Infertilität und beschleunigte Alterung beobachtet (Taylor und Byrd, 2005).

Patienten mit Kinase-Restfunktion können eine mildere oder zeitlich verzögerte Neurodegeneration zeigen. Obwohl 50 % von normalen ATM-Proteinspiegeln, wie sie bei Heterozygoten gefunden werden, AT verhindern können, ist noch unklar, ab welchem Grenzwert der ATM-Kinaseaktivität sich AT manifestiert (Taylor und Byrd, 2005).

Über palliative Maßnahmen hinausgehende therapeutische Optionen fehlen bislang. Meist tritt der Tod im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt ein und ist Folge von Infektionen des Respirationstraktes sowie Tumoren des lymphoretikulären Systems. Die Progression der pulmonalen Insuffizienz wird nicht nur durch die Immunschwäche, sondern auch durch zunehmende Aspirationsereignisse infolge der neuronalen Degeneration und Schluckstörung beeinflusst (Guerra-Maranhao et al., 2006).

1.4.2 Immundefekt bei AT

Die Immunstörungen bei Patienten mit AT sind nach wie vor wenig charakterisiert und es existiert kein einheitlicher AT-spezifischer Immundefekt (Waldmann et al., 1983; Weaver und Gatti, 1985). Aufgrund der vielfältigen Funktionen von ATM sind verschiedene Schlüsselstellen des Immunsystems defekt.

Im AT-Mausmodell haben die lymphatischen Organe zwar eine normale Struktur, sind aber kleiner und enthalten weniger Thymozyten. Das ATM-Genprodukt ist wahrscheinlich für die T-Zell-Reifung nötig, denn ATM-Mangel führt zu einer Reduktion von reifen Thymozyten, insbesondere von CD4(+)-Zellen, was zu einer Verminderung von reifen Lymphozyten in den peripheren lymphatischen Organen bei Mäusen führt. Es zeigte sich zudem eine Reduktion von prä- und unreifen B-Zellen im Knochenmark von Mäusen, obwohl die periphere B-Zell-Verteilung normal war (Barlow et al., 1996; Elson et al., 1996; Xu et al., 1996). Die gestörte Reifung der Lymphozyten im Mausmodell resultiert wahrscheinlich aus einer gestörten V(D)J-Rekombination (Variable, Diverse and Joining Gene, auch somatische Rekombination genannt, genetischer Umlagerungsprozess, der für die Variabilität von Antikörpern sowie von T-Zell-Rezeptoren sorgt). ATM könnte

notwendig sein, um den Zellzyklus bis zur Komplettierung der V(D)J-Rekombination zu stoppen. Fehlt ATM, treten Lymphozyten verfrüht in die S-Phase ein, d.h. es finden weniger V(D)J-Rekombinationen statt, was wahrscheinlich zur Reduktion reifer Lymphozyten führt.

Verschiedene Studien zeigten fehlerhafte intrazelluläre Signalwege wie z.B. am B-Zell-Rezeptor (AT-Lymphoblasten in vitro in der Arbeit von Khanna et al. (1997) und konträre Ergebnisse, d.h. intakte Signalübertragung am B-Zell-Rezeptor bei AT-B-Lymphozyten in der Arbeit von Speck et al. (2002)), defekte Calcium-abhängige Signaltransduktion in T-Zellen in der Studie von Kondo et al. (1993) und defekte Kalium-Ionenkanäle (bei AT-Fibroblasten), gestörte Antigen-Prozessierung und Antigen-Transport durch den Golgi-Apparat sowie ein gestörter Isotypenswitch der B-Lymphozyten (Gatti et al., 1989; Giovannetti et al., 2002; Khanna et al., 1997; Lavin und Shiloh, 1997; Rgueiro et al., 2000; Rhodes et al., 1998; Waldmann und McIntire, 1972).

Alle AT-Patienten haben wahrscheinlich einen zellulären Immundefekt, während die humorale Abwehr variabel funktioniert (Taylor und Byrd, 2005). Bei den Patienten können sich eine reduzierte Gesamtzahl der B- und T-Lymphozyten im peripheren Blut sowie eine Funktionsstörung dieser Zellen finden. Stray-Pedersen et al. (2004) bestätigten dies bei 10 von 11 Patienten. Ähnliches beschrieben Kopenhagen et al. (1999) bei AT-Patienten: sie zeigten reduzierte T-Helferzell-Subpopulationen CD3(+)- und CD4(+)-sowie erniedrigte B-Zellzahlen. Schubert et al. (2002) untersuchten die Lymphozyten-Phänotypen bei AT-Patienten bis ins Detail und fanden eine Reduktion von naiven CD4(+)/CD45RA(+)- und CD8(+)/CD45RA(+)-Lymphozyten, während die natürlichen Killerzellen vermehrt waren. Stimulierte Memory-Lymphozyten zeigten eine normale Proliferation und Zytokin-Produktion. Die intrazelluläre Interferon-Produktion der AT-Zellen nach Aktivierung zeigte im Vergleich zu Kontrollzellen eine andere Kinetik. Die Stimulation über den T-Zell-Rezeptor ging mit einer reduzierten Immunantwort einher. Charakteristisch für den humoralen Immundefekt bei AT sind Dysgammaglobulinämien. In 50 – 70 % der Fälle liegt ein kompletter IgA- und in 60 – 80 % ein IgG2-Subklassen-Mangel vor (Guerra-Maranhao et al., 2006; Sanal et al., 1999; Stray-Pederson et al., 2004). Bei Patienten mit IgA-Mangel fanden sich häufig gleichzeitig erhöhte IgG- oder

IgM-Werte bzw. reduzierte CD4(+)-Zellzahlen. Ein vermindertes oder fehlendes IgE zeigte sich bei 80 – 90 % der Patienten, ein kompensatorisch erhöhtes Serum-IgM bei 80 % (Guerra-Maranhao et al., 2006). Die Antikörperproduktion auf bakterielle und virale Antigene ist meist reduziert (Eisen et al., 1965; Friedland und McCracken, 1994; McFarlin et al., 1972; Regueiro et al., 2000). Weemaes et al. (1984) zeigten eine defekte IgM-, IgA- und IgG-Primär-Antwort gegenüber der Helix pommatia haemocyanin (T-Zell-abhängiges Antigen), vermutlich durch einen Defekt der regulatorischen T-Zellen. Die Boosterung von bereits vorhandenen Tetanus-, Diphtherie- und Polio-Antikörpern durch DT-Polio-Impfung induzierte demgegenüber eine gute Impfantwort, d.h. die Memory-Zellen schienen bei den 6 untersuchten AT-Patienten intakt zu sein. Fast zeitgleich fand eine andere Arbeitsgruppe eine verminderte Antikörperproduktion bei AT-Patienten nach Stimulation mit Influenzavirus Typ A, vermutlich sowohl durch partiellen B-Zell- als auch T-Zell-Defekt, wie Subexperimente zeigten (Yarchoan et al., 1985). Die Produktion von Antikörpern gegen Protein-Antigene (z.B. Tetanus- oder Diphtherie-Impfantikörper) wurde in anderen Studien als normal beschrieben (Guerra-Maranhao et al., 2006).

Je nach Mutation haben die Patienten einen kompletten Ausfall der ATM-Kinase-Aktivität oder eine residuale Aktivität. Hier findet sich eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp, d.h. Patienten mit einer Mutation, die zum kompletten Aktivitätsverlust der ATM-Kinase führt, sind schwerer erkrankt (Staples et al., 2008). Sie neigen eher zu IgA- und IgG2-Mangel sowie erniedrigten Zahlen von B- und T-Zellen, insbesondere CD4(+)- und CD8(+)-Zellen, bilden schlechter Pneumokokken-Antikörper, erkranken häufiger und schwerer an Infektionen und benötigen öfters Antibiotika und Immun-globulin-Substitutionen. Patienten, die in einer norwegischen Untersuchung für die Hauptmutation homozygot sind (3245delATCinsTGAT), zeigten ausgeprägtere Immun-mangel-Merkmale als Patienten, die für diese Mutation compound-heterozygot oder für andere Mutationen homozygot bzw. compound-heterozygot sind (Laake et al., 1998; Stray-Pedersen et al., 2004). Sie hatten niedrigere IgG2-Werte und niedrigere Pneumokokkentiter vor Impfung (Stray-Pedersen et al., 2005). In der Studie von Stray-Pedersen (2004) zeigten 50 % der Patienten eine verminderte T-Zell-Proliferation auf verschiedene Mitogene und 80 % dieser Patienten waren homozygot für die Hauptmutation.

Es wird deutlich, dass an einer Vielzahl von Mechanismen für die Immunstörung bei AT geforscht wird und dass sich bislang ein heterogenes Geschehen zeigt.

1.5 Polysaccharidspezifische Immunschwäche (PSI)

Neben der Ataxia Teleangiectatica soll hier eine weitere Immunstörung beschrieben werden, die Polysaccharidspezifische Abwehrschwäche.

Ambrosino beschrieb 1987 erstmals den Polysaccharidspezifischen Immundefekt (PSI) und definierte ihn als eine Unfähigkeit des Immunsystems, auf Polysaccharid-Antigene adäquat zu reagieren, während die Immunantwort auf Protein-Antigene im Normbereich liegt. So beschreiben Ambrosino et al. (1987 und 1988) fehlende Haemophilus-influenzae-B-Antikörper und Jeurissen et al. (2003) fehlende Pneumokokken-Polysaccharid-Antikörper. In der englischsprachigen Literatur wird die Störung auch als Anti-polysaccharide antibody deficiency (PAD) oder Specific anti-polysaccharide antibody deficiency (SPAD) bezeichnet.

Die Polysaccharidspezifische Abwehrschwäche kann zum einen als isolierter Immundefekt vorhanden sein, zum anderen aber auch in Verbindung mit anderen Immunstörungen auftreten, wie IgG2-Subklassen- oder IgA-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Common Variable Immunodeficiency Disease (CVID), Sjögren-Syndrom, Ataxia Teleangiectatica, HIV-Infektion oder nach Splenektomie (Knutsen 1989; Matter et al., 1985; Reichenbach et al., 1999; Sanders et al., 1993; Umetsu et al., 1985).

Hiervon zu unterscheiden ist die physiologische Inkompetenz von Kindern unter 18 Monaten, polysaccharidspezifische Antigene zu prozessieren. Ein Grund dafür könnte die erst später ausreifende Fähigkeit darstellen, IgG2-Antikörper zu bilden, welche die Hauptklasse der Anti-Polysaccharid-Antikörper darstellen (Timens et al., 1989). Als PSI im engeren Sinne wird in der vorliegenden Arbeit die isolierte PSI ohne Begleitstörung verstanden.

Die Patienten fallen vor allem durch rezidivierende pulmonale Infektionen wie Otitiden, Bronchitiden und Pneumonien auf, die im Wesentlichen durch bekapselte Bakterien wie Haemophilus influenzae Typ B und Streptococcus pneumoniae verursacht werden.

Neben der Bestimmung von Gesamt-Immunglobulinen, deren Subklassen, B-Zellen und Protein-Vakzine-Titern, die bei der PSI normal ausfallen, wird die Diagnose der PSI durch

einen fehlenden Pneumokokken-Antikörper-Anstieg nach erfolgter Pneumo-kokken-Polysaccharid-Impfung gestellt. Bei Kindern > 2 Jahren mit Infektneigung ohne sonstigen Immundefekt wird die Diagnose PSI in 5 – 23 % der Fälle erhoben, abhängig von der Referenzpopulation, der Altersverteilung und der serologischen Definition (siehe auch Kap. 1.5.1 und 1.5.2) (Bossuyt et al., 2007; Epstein und Gruskay, 1995; Hidalgo et al., 1996; Javier et al., 2000; Wassermann und Sorensen, 1999). Die PSI ist damit der häufigste primäre Immundefekt und beziffert sich auf eine ähnliche Häufigkeit wie alle übrigen Antikörperdefekte zusammen (Boyle et al., 2006).

1.5.1 Definition von PSI

Die Messung der defizitären Impfantwort nach PPV23, die zur Diagnose führt, ist bislang nicht klar definiert und methodenabhängig. Es können serotypenspezifische Antikörper (serotype-specific assay, SSA) oder ein Mix aus 23 Serotypen (overall assay, OA) gemessen werden (Tuerlinckx et al., 2007). Unbeantwortet ist die Frage, welche und wie viele Impfantworten auf einzelne Serotypen bewertet werden. Boyle et al. (2006) bzw. Paris und Sorensen (2007) definierten in ihren Studien nach PPV23 bei Kindern mit Infektneigung ein Ansprechen auf weniger als 50 % der getesteten Sero-typen als PSI (Response-Kriterium: serotypenspezifischer Titer-Anstieg 4-fach oder > 1,3 µg/ml). Gemessen wurden in der erstgenannten Studie die 12 Serotypen 1, 3, 4, 5, 6B, 7, 9V, 14, 15, 18C, 19F und 23 F. Eine andere Arbeitsgruppe legte serotypen-spezifische Cut-offs für die Serotypen 3, 4, 9N, 18C und 19F anhand der fünften Perzentile der Impfantworten von gesunden Kindern nach PPV23 fest (Jeurissen et al., 2007). Eine fehlende Impfantwort in 4 von 5 Serotypen wurde als PSI klassifiziert. Andere serotypenspezifische Cut-offs und eine abweichende Serotypen-Auswahl verwendete Bossuyt et al. (2007) zur Diagnose von PSI, welche als fehlende Impfantwort in mindestens 4 der 6 Serotypen 3, 4, 6B, 9N, 18C und 19F definiert wurde (weitere verwendete Serotypen und Grenzwerte finden sich in den Quellen: Ambrosino et al., 1987; Ekdahl et al., 1997; Epstein und Gruskay, 1995; Gigliotti et al., 1988; Javier et al., 2000; Sanders et al., 1993; Wassermann und Sorensen, 1999; Zora et al., 1993). Es existieren zwischen den genannten Studien wie auch zu den PSI-Diagnose-Kriterien in der vorliegenden Arbeit (fehlende Impfantwort in mindestens 5 der 7 Serotypen 5, 6, 7, 14, 18, 19 und 23) zwar Überschneidungen, aber insgesamt eine große Variabilität.

Nicht alle fehlenden serotypenspezifischen Impfantworten sind eng mit der Infekthäufung korreliert (Bossuyt et al., 2007). Die Klassifizierung PSI (durch verschiedene Kriterien) hat eine klinische Relevanz. Es wird deutlich, dass nicht nur die Wahl des Grenzwertes und der Methode für die Diagnosestellung eine ungelöste Frage darstellt. Auch die Korrelation der serologischen PSI-Diagnose zu Klinik und Outcome der Patienten wäre zu prüfen. Patienten mit sogenannter PSI werden demnach immer heterogene Gruppen darstellen und schwer miteinander vergleichbar sein.

1.5.2 Immundefekt bei PSI

Die zellulären und molekularen Mechanismen bei PSI sind noch nicht gänzlich verstanden und sind möglicherweise nicht bei allen Patienten gleich.

Die meisten Autoren gehen von einer funktionellen Unreife des B-Zell-Systems aus und bislang wurde angenommen, dass Polysaccharide sich nicht mit MHC-Klasse-II-Molekülen verbinden können, daher keine T-Helferzellen rekrutiert und keine Memory-Zellen gebildet werden. Im Mausmodell wurde aber auch gezeigt, dass die Antwort auf Kapsel-Polysaccharide durch CD4(+)-T-Lymphozyten stimuliert, durch CD8(+)-T-Lymphozyten inhibiert und dass sowohl CD4(+) als auch CD8(+)-Effekte durch CD40-CD40-Ligand-Interaktionen vermittelt werden (Jeurissen et al., 2002). Humorale und zelluläre Mechanismen kooperieren also offenbar in der Abwehr von Polysacchariden und ein Defekt bei regulatorischen T-Zellen stellt einen möglichen pathogenetischen Faktor dar.

Die Pneumokokken-Antikörperbildung nach Polysaccharid-Impfung ist bei Patienten mit fehlendem G2m(n)-Allotyp von IgG2 vermindert (Ambrosino et al., 1985). Allotypen sind genetisch determinierte Varianten von Immunglobulinen, welche die Antikörperproduktion gegenüber einer Vielzahl von Antigenen beeinflussen. Der G2m(n)-Allotyp ist ein genetischer Marker auf der schweren Kette von IgG2, dessen Mangel mit einer verminderten Antikörperproduktion bei Pneumokokken-Kontakt (sowohl Wildinfektion als auch Impfung) einhergeht. Wahrscheinlich spielt der Mangel von G2m(n)-Allotyp in der Pathogenese der PSI eine Rolle.

Als weitere Ursachen der PSI werden ein Komplement-Rezeptor-2-Defekt aber auch Apoptose diskutiert (Ambrosino et al., 1988; Cohen et al., 1992; Debatin, 1994; Snapper et al., 1993, 1994).

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Impfstrategie zur Verbesserung eines Vakzinierungserfolges gegen Pneumokokken zweier immunsupprimierter Patientenkollektive zu untersuchen. In dieser nicht-interventionellen Prüfung wurden die Immunogenität einer zweimaligen Pneumokokken-Konjugatimpfung untersucht sowie der Effekt einer Boosterung durch eine 23-valente Polysaccharid-Impfung bei zuvor PPV23-non-responsiven Patienten mit AT und PSI. Es wurden spezifische IgG-Serumantikörper gegen die Pneumokokken-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F vor und nach den Impfungen bei Patienten mit AT und PSI bestimmt und mit einer gesunden, historischen Kontrollgruppe mit 2-facher Pneumokokken-Konjugatimpfung verglichen. Primärer Endpunkt war ein zweifacher Titeranstieg der Serotypen bzw. $> 1 \mu\text{g/ml}$ serotypen-spezifische Antikörpertiter in mindestens 5 von 7 Serotypen in den 3 Kollektiven.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

- Kommt es bei PPV23-Non-Respondern mit AT bzw. PSI nach 2 PCV zu einem Anstieg der spezifischen Pneumokokken-Titer?
- Lassen sich PPV23-Non-Responder mit AT und PSI nach zweimaliger PCV anschließend durch PPV23 boostern?
- Bestehen Unterschiede in der Immunogenität der Impfungen zwischen Patienten mit AT, PSI und einer gesunden Kontrollgruppe?
- Sind die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar?

3. Patienten und Methoden

Es wurden je 10 Patienten mit AT und PSI in diese nicht-interventionelle Prüfung mit historischer Kontrollgruppe, welche der ärztlichen Praxis ohne Festlegung in einem Prüfplan folgte, eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren:

- AT- und PSI-Patienten, die den Definitionen der jeweiligen Krankheitsbilder entsprachen und sich nach PPV23 als PPV23-Non-Responder erwiesen. Alle AT- und PSI- Patienten litten an rezidivierenden Atemwegsinfektionen (> 3/Jahr) und zeigten auch nach wiederholter Impfung in der Vergangenheit mit dem 23-valenten PPV Pneumovax® 23 eine unzureichende Immunantwort (in weniger als 5 der 7 Serotypen fanden sich Serotypen-spezifische IgG-Antikörper-Titer von > 1 µg/ml), auch als PPV23-Non-Responder bezeichnet (näher erläutert in Kap. 1.5.1).
- Lebensalter mindestens 2 Jahre (da ungefähr bis zu diesem Alter eine physiologische polysaccharidspezifische Immunschwäche besteht, siehe Kap. 1.2)
- die Einverständniserklärung zur 2-maligen Impfung mit PCV7 und nachfolgend einmaliger Impfung mit PPV23 der Patienten bzw. bei minderjährigen Patienten derer Sorgeberechtigter.

Ausschlusskriterien waren:

- akute Infektionen
- schwere chronische oder progrediente Erkrankungen (z.B. Sichelzellanämie)
- anamnestisch bekannte Krampfleiden
- neoplastische Erkrankungen
- immunsuppressive Therapien (z.B. Chemo- oder Strahlentherapie)
- Substitution mit Immunglobulinen

Als gesunde Vergleichsgruppe diente eine historische Kontrollgruppe von 20 ausgewählten Probanden aus einer von Zielen durchgeführten Impfstudie (Zielen et al, 2000).

Alle in die Studie dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden in die Auswertung einbezogen, so dass in diesem Sinne keine Drop-outs zu verzeichnen waren.

Allerdings fehlen bei den Patienten 4, 9 und 10 der AT-Patientengruppe die letzte Messung nach PPV23-Impfung, da diese den letzten Kontrolltermin versäumten bzw. die Blutproben aufgrund von Materialmangel nicht verwertbar waren.

3.1 Patienten mit Ataxia Teleangiectatica

In diese Patientengruppe eingeschlossen wurden 10 Patienten (5 weiblich, 5 männlich) mit der Diagnose Ataxia Teleangiectatica. Sie waren zum Zeitpunkt der ersten Impfung im Median 12,5 Jahre alt (4 bis 26 Jahre). Da diese Patientengruppe deutschlandweit insgesamt eine kleine Patientengruppe bildet, schlossen wir in diese Gruppe neben den Kindern und Jugendlichen auch erwachsene Patienten mit ein, was den Altersmedian erhöht. Acht Patienten wurden in der pneumologischen Ambulanz im Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn und 2 Patienten im Zentrum der Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt betreut. Bei den minderjährigen Patienten gaben ihre Eltern bzw. ihre gesetzlichen Vertreter ihre schriftliche Einwilligung nach vorheriger Aufklärung des Impfschemas. Vier der AT-Patienten litten im Jahr vor der Untersuchung an Otitiden, 3 davon an rezidivierenden Bronchitiden. Zwei litten im Jahr vor der Untersuchung an keiner schweren Infektion. An immunologischen Auffälligkeiten fand sich ein erniedrigtes IgA in 5 von 10 Fällen, ein IgG2-Mangel in 8 von 10 Fällen und ein IgG2- und gleichzeitig bestehender IgA-Mangel in 4 von 10 Fällen.

Die Einzelwerte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Nr.	Pat.	Alter Jahre	Ge- schl- echt m/w	Mutation	AFP ng/ml (< 5 ng/ml)	IgA g/l (0,06- 4,5 g/l)	IgM g/l (0,11- 2,8 g/l)	IgG ges. g/l (7,5- 18 g/l)	IgG 1 g/l (1,4- 9,3 g/l)	IgG 2 g/l (0,41- 6,7 g/l)	IgG 3 g/l (0,11- 1,25 g/l)	IgG 4 g/l (0,0- 1,9g/l)	Teta- nus IE/ml ($>$ 0,02, je nach Alter)
1	CST	4	m	*	94,7	$< 0,05$ ↓	1,27	9,78	8,27	0,58 ↓	0,11 ↓	0,05	1,1
2	GL	9	w	7788G-->A/54	505,56	1,26	4,75 ↑	20,22 ↑	19,78 ↑	0,8 ↓	0,35	0,23	0,002 ↓
3	HJ	14	w	*	994,5	$< 0,05$ ↓	2,48	12,58	9,39 ↑	1,22	1,92 ↑	$< 0,05$ ↓	$< 0,1$ ↓
4	KP	9	m	*	147,9	1,33	0,78	4,35 ↓	4,26	0,34 ↓	0,19 ↓	$< 0,05$	0,11 ↓
5	MS	8	m	5972insA/42, heterozygot	212,6	$< 0,05$ ↓	1,28	9,54	10,6 ↑	0,46 ↓	0,26	0,09	2,6
6	MM	14	m	Y171X C--> G/8, homozygot	230,63	2,44	1,93	8,25	8,57	0,39 ↓	0,26	0,09	3,5
7	SRA	11	m	Splicevari- ante/44, Stopcodon/49	188,4	$< 0,05$ ↓	1,1	10,8	8,51	0,02 ↓	0,02 ↓	0,07	0,3
8	SC	6	w	*	218,5	0,64 ↓	2,04	9,54	8,49	0,23 ↓	0,77	$< 0,05$	0,62
9	SA	24	w	5441insT/38 und R2032K/43	188,9	1,13	2,16	7,69 ↓	4,79	2,37	0,29	0,24	3,5
10	SD	26	w	5441insT/38 und R2032K/43	157,8	0,82	4,2 ↑	7,43 ↓	6,41	0,81 ↓	0,16 ↓	$< 0,05$ ↓	3,7

Tab. 1: Daten der Ataxia Teleangiectatica-Patienten mit AFP-, Immunglobulin- und Tetanustiter-Werten (Referenzwerte nach Altersgruppen differenziert in Kap. 7)
* exakte Gen-Mutation nicht lokalisiert

3.2 Patienten mit Polysaccharidspezifischer Immunschwäche

In der vorliegenden Arbeit wird PSI definiert, wenn nach PPV23 in weniger als 5 der 7 Serotypen 5, 6, 7, 14, 18, 19 und 23 serotypenspezifische Antikörpertiter von $> 1 \mu\text{g/ml}$ gemessen wurden. Bei den 10 in diese Gruppe eingeschlossenen Patienten (3 weiblich, 7 männlich) traf dies zu. Am Tag der ersten Impfung war diese PSI-Patientengruppe im Median 8,4 Jahre alt (4 bis 18 Jahre). Sie wurden in der pneumologischen Ambulanz des Zentrums für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn betreut. Die Patienten litten in der Vergangenheit an rezidivierenden Infektionen des Respirationstraktes. Bis auf Patient Nr. 9 mit einem IgA-Mangel und Patienten Nr. 1 und 8 mit IgM-Mangel wiesen sie keine sonstigen Defizite im Bereich der Immunglobuline und der IgG-Subklassen auf.

Sieben der PSI-Patienten litten in der Vergangenheit an Asthma bronchiale, einer an atopischer Dermatitis und ein weiterer an einem pulmonal relevanten gastroösophagealem Reflux. Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf Marfan-Syndrom. Im Jahr vor der ersten Impfung waren 8 Patienten an Otitiden erkrankt. Fünf Patienten litten im selben Zeitraum an Pneumonien, 3 erkrankten an Sinusitis und 4 an obstruktiver Bronchitis mit Ausbildung von Brochiektasien.

Die Einzelwerte sind in Tabelle 2 dargestellt.

Nr.	Pat.	Alter Jahre	Ge- schlecht m/w	IgA g/l (0,06- 4,5 g/l)	IgM g/l (0,11- 2,8 g/l)	IgG ges. g/l (7,5-18 g/l)	IgG 1 g/l (1,4- 9,3 g/l)	IgG 2 g/l (0,41- 6,7 g/l)	IgG 3 g/l (0,11- 1,25 g/l)	IgG 4 g/l (0,0- 1,9g/l)	Tetanus IE/ml (> 0,02, je nach Alter)
1	HL	4	M	1,2	0,26 ↓	9,54	6,37	1,48	2,72 ↑	<1	<0,1
2	JK	5	M	0,8	0,85	7,95	6,86	0,7	0,35	< 0,05	2,41
3	KS	4	M	0,58	0,59	6,68	5,52	0,85	0,35	0,3	0,38
4	MB	10	M	1,78	0,98	9,85	8,77	1,03	0,39	0,11	3,2
5	SV	11	M	1,32	1,79 ↑	9,88	9,19	3,07	0,44	0,68	0,3
6	TN	12	W	2,41	1,19	13,1	6,74	2,56	0,41	0,41	0,92
7	DP	6	M	1,32	1,38	7,64	4,8	1,52	0,24	0,7	0,3
8	AN	8	M	2,68 ↑	0,36 ↓	14,56 ↑	10,28 ↑	1,06	1,12 ↑	0,14	1,3
9	MH	6	W	0,19 ↓	0,66	11,29	7,86	1,19	0,62	0,38	19
10	SM	18	W	2,02	3,44 ↑	9,99	8,57 ↑	2,05	1,84 ↑	0,16	0,3

Tab. 2: Daten der PSI-Patienten mit Immunglobulin- und Tetanustiter-Werten
(Referenzwerte nach Altersgruppen differenziert in Kap. 7)

3.3 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe diente eine historische Gruppe bestehend aus 20 gesunden Personen, 12 Jungen und 8 Mädchen, welche zum Zeitpunkt der Impfung im Median 5,5 Jahre alt waren (2,5 bis 14 Jahre) und im Zentrum der Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt betreut wurden (Zielen et al., 2000).

In diese Gruppe eingeschlossen wurden Probanden mit bekanntem milden Asthma bronchiale, überwiegend allergischen Ursprungs (Hausstaubmilbe), welche in der Vergangenheit an rezidivierenden Otitiden, Sinusitiden oder Pneumonien litten, jedoch bereits vor Impfung über ausreichende Immunglobulintiter verfügten und einen bestehenden Tetanus-Schutz besaßen. Schwere Immunstörungen mit einem Unvermögen, gegen Protein-Antigene Antikörper zu prozessieren, galten neben den bereits oben erwähnten als Ausschlusskriterium.

3.4 Studiendesign

Nach Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen sowohl der Patienten als auch bei Minderjährigen ihrer Sorgeberechtigten erfolgte die 2-malige Impfung intramuskulär laut Herstellerempfehlung mit jeweils 0,5 ml Prevenar[®]-Injektionssuspension bestehend aus insgesamt 16 µg Sacchariden, je 2 µg der Serotypen 4, 9V, 14, 18C, 19F, und 23F und ferner 4 µg des Serotyps 6B konjugiert an das CRM₁₉₇-Trägerprotein, eine nicht-toxische Variante des Diphtherie-Toxins, und absorbiert an 0,5 mg Aluminium-Phosphat, im Abstand von 4 bis 6 Wochen. Mindestens 4 Wochen nach der zweiten Impfung mit Prevenar[®] wurden die Patienten mit jeweils 0,5 ml Injektionslösung Pneumovax[®] 23 mit jeweils 25 µg der gereinigten Kapsel-Polysaccharid-Antigene von Pneumokokken der Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F geboostert. Vor der ersten Prevenar[®]-Impfung sowie vor Pneumovax[®]-Impfung bzw. 4 bis 6 Wochen nach der zweiten Prevenar[®]-Impfung und 4 bis 6 Wochen nach Pneumovax[®] 23-Boosterung wurde den Probanden bzw. Patienten ca. 5-10 ml Vollblut entnommen. In der Kontrollgruppe erfolgte keine Boosterung mit PPV23.

Aus den Blutproben der beiden Patientengruppen wurde durch eine 10-minütige Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen/min Serum gewonnen. Die Lagerung bis zur

weiteren Analyse erfolgte bei -20°C . Zur immunologischen Charakterisierung wurden die Gesamt-Immunglobulin-Spiegel und IgG-Subklassen nephelometrisch bestimmt. Des Weiteren wurden die Tetanus-Antikörpertiter mittels ELISA bestimmt, um die Reaktion auf Protein-Vakzine festzuhalten (siehe Tab. 1 und 2).

Die Eltern bzw. die Sorgeberechtigten minderjähriger Patienten führten ab der ersten PCV7-Impfung ein Symptom-Tagebuch über Verträglichkeit des Impfstoffes. Als Parameter dienten lokale Hautreaktionen an der Impfstelle, systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Müdigkeit, Schläfrigkeit und reduzierter Appetit bis 5 Tage nach der Impfung.

Impfschema

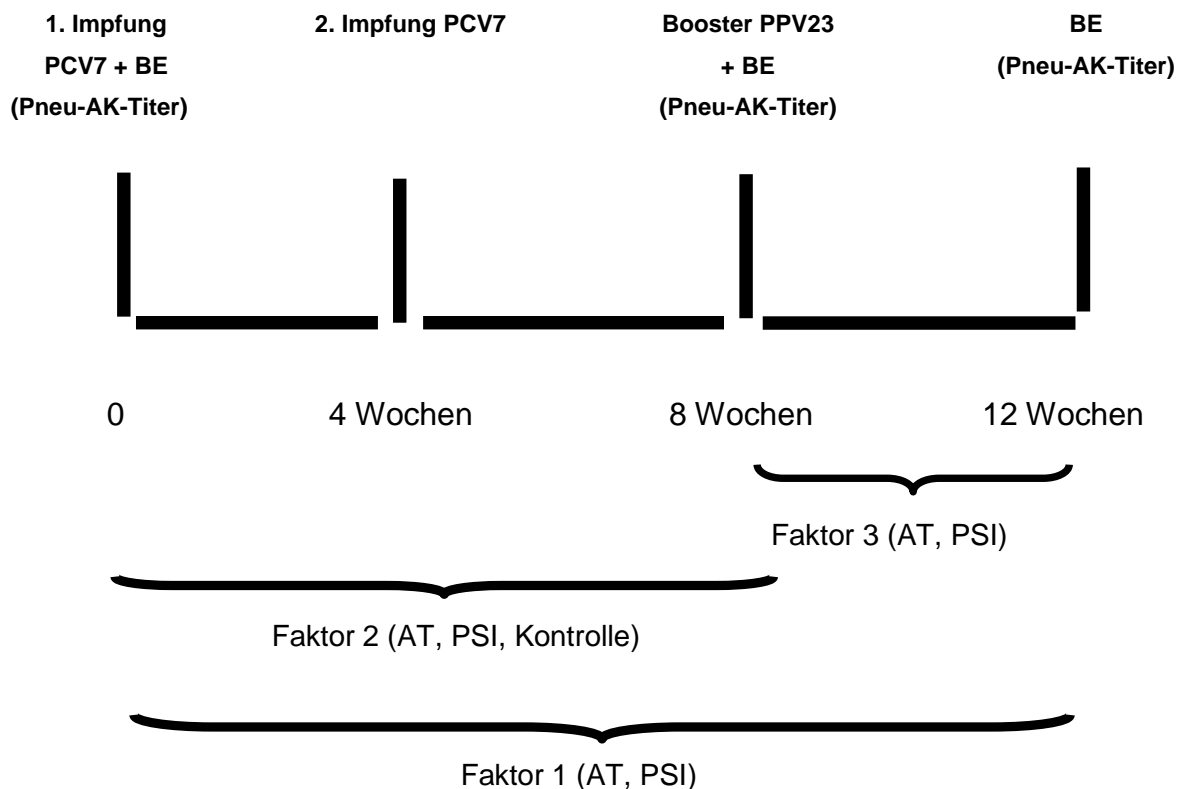


Abb. 1: Impfschema im Studiendesign (Pneu-Ak-Titer = Pneumokokken-Antikörper-Titer)

3.5 Reagentien und Geräte

<u>Reagentien</u>	<u>Typ und Firma</u>
Standardserum	Lot.: 89 SF, U.S. Pneumococcal Reference Serum, Laboratory of Standards and Testing, DPQC/CBER/FDA
Serotypen-Antigene	Pneumokokken-Serotypen-Antigene, American type, Culture Collection
CPS-Antigen	Kapselpolysaccharid von Streptococcus pneumoniae, Statens Seruminstitut
Pneumovax [®] 23	Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, Pasteur, Charge MSD
Prevenar [®]	Pneumokokkensäccharid-Konjugatimpfstoff, adsorbiert, Wyeth Lederle
Ziegenserum	0,1 µg steril-filtriert, mykoplasmengetestet, Pansystems GmbH P30-1002
Konjugat	IgA-Peroxidase GOAT F(ab') ₂ ANTI-HUMAN IgA (Alpha) HRPO, Lot.: 0301 IgG-Peroxidase GOAT F(ab') ₂ ANTI-HUMAN IgG (Fc.Sp.) HRPO, Lot.: 0802
EDCI	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid- hydrochlorid, Merck-Schuchardt
PBS	Phosphate Buffered Saline, Dulbecco w/o Ca ²⁺ , w/o Mg ²⁺ , Biochrom KG 504 S
Tween 20	Cat.No.: 37470, Serva
Substrat	Chromogen TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine), Behring OUVF 192 E 20
Substrat Puffer	TMB, Behring OUVG 43
Stopplösung	POD Schwefelsäure 0,5 N, Behring OSFA 53
Kontrollseren	Pentaglobin Ch.: 146346, Biotest Intraglobin Ch.: 141435, Biotest Standard-Human-Serum, ORDT 06/07, Behring

ABICAB Human IgG Subklassentest, Abion, Jülich

<u>Geräte</u>	<u>Typ und Firma</u>
Dilutor	MICROLAB M, Hamilton
Waschgerät	96 PW, SLT
ELISA-Platten	CovaLink-Flachbodenplatten, NUNC
Photometer	EAR 400, SLT
Zwölf-Kanal-Pipette	Finnpipette, Labsystems
Multipipette	Eppendorf

3.6 Methode

Das Prinzip eines Enzyme-linked-immunosorbent Assay (ELISA) besteht darin, spezifische Serum-Antikörper an in fester Phase vorliegende Antigene zu binden und sie danach durch enzym-markierte Antikörper gegen humanes Immunglobulin zu detektieren. Die photometrisch bestimmte Höhe der Enzymaktivität wird einer bestimmten Antikörperkonzentration gleichgesetzt.

Für den Nachweis von Polysaccharid-Antikörpern haben sich die Nunc-CovaLink-NH Mikrotiterplatten mit an ihrer Oberfläche gebundenen Aminosäuren bewährt, an die die Polysaccharide vereinfacht durch Carbodiimide katalysiert direkt an die feste Phase anbinden, im Vergleich zu den negativ geladenen Polystyrol-Mikrotiterplatten, bei denen es durch die ebenfalls negative Polarität zu einer schlechten Anbindung von Polysacchariden kommt. Die Messung der spezifischen IgG-Antikörper gegen Pneumokokken-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F im Serum erfolgte auf Nunc CovaLink NH Mikrotiter Platten nach der von Zielen et al. (1996) beschriebenen modifizierten ELISA-Methode.

Die CovaLink-NH-Mikrotiterplatten wurden mit 100 µl/well der im Verhältnis 1:1000 in 1% EDCI gelösten Antigene beschichtet und über Nacht bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wurde der Überstand durch 3-maliges Waschen mit einer 0,05%-igen Tween20-PBS-Lösung entfernt. Zur Blockade von unspezifischen Bindungen wurden die Platten mit 100 µl/well des 2%igen Ziegenserums in PBS (Phosphate Buffered Saline) beschichtet und eine weitere Stunde inkubiert. Alle Serumproben wurden parallel dazu mit 2%igem Ziegenserum in PBS und zusätzlich wie von Siber et al. (1989) zum Ausschluss

kreuzreagierender Antikörper empfohlen mit 1%iger CPS (*Streptococcus pneumoniae* Kapselpolysaccharid) bzw. 10 µg CPS pro ml bei 37°C eine Stunde vorinkubiert. Anschließend wurde das in 2%igem Ziegen Serum vorverdünnte Standardserum in Doppelbestimmung aufgetragen und im Verhältnis von 1:2 schrittweise verdünnt. Als Ausgang dienten dabei 200 µl eines Standardserums, von dem nach jedem Verdünnungsschritt jeweils 100 µl/well belassen wurden. Die letzten beiden Wells wurden als Blank angelegt. Dort wurden alle Reagentien mit Ausnahme des Untersuchungsmaterials aufgetragen und die dabei entstandene optische Dichte wurde von allen anderen gemessenen Werten abgezogen. Anschließend wurden die Proben 2 Stunden bei 37°C inkubiert und hinterher erneut 3-malig gewaschen. Als Konjugat diente die Ziege-Anti-Human IgG- bzw. IgA- bzw. IgM-Peroxidase in 2% Ziegen Serum.

Nach Hinzufügen von 100 µl Konjugat pro Well erfolgte eine weitere 90-minütige Inkubation bei 37°C mit anschließendem 3-maligen Waschvorgang. Schließlich wurden 100 µl/well des Substrates zugesetzt. Die daraufhin bei Raumtemperatur stattfindende enzymatische Farbreaktion wurde mit 100 µl/well einer 0,5-N-Schwefelsäure abgestoppt. Die Reaktionszeit hängt von der Antikörperkonzentration im jeweiligen Standardserum ab. Im Mittel betrug sie 30 Minuten. Die Extinktion wurde auf einem Photometer (EAR 400, Firma SLT) bei einem Referenzfilter von 620 nm und einem Messfilter von 450 nm bestimmt.

Die Sensitivität der ELISA-Methode wurde durch die mitgeführten Positiv- und Negativkontrollen sowie durch Vergleiche mit den Werten der vorausgegangenen Arbeit von Zielen et al. (1996) überprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem in den standardisierten Proben festgelegten Antikörpergehalt und dem in den einzelnen Messungen ermittelten Antikörpergehalt. Ähnlich zeigten die Negativmessungen in den jeweiligen Proben einen Antikörpergehalt unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml (= Minimum des nachweisbaren Antikörper-Level, Standardserum Lot 89 = Pneumokokken-Antikörper-Referenzserum).

Die Vorinkubation mit dem Pneumokokken-C-Polysaccharid zum Ausschluss von kreuzreagierenden Antikörpern führte zu einer Spezifität der ELISA-Methode von nahezu 100 %.

Die Reproduzierbarkeit wurde durch Berechnung der Intra- und Interassays belegt. Die Intraassay-Varianz wurde durch Doppelbestimmungen der Kontrollproben ermittelt, die

Interassay-Varianz durch den Vergleich der Kontrollwerte zwischen den einzelnen Versuchstagen.

Es zeigte sich, dass die Intraassay-Varianz zwischen 1,1 und 2,8 % und die Interassay-Varianz zwischen 3,6 und 7,3 % liegt, was für eine hohe Reproduzierbarkeit der Methode spricht. Als positive Kontrollen dienten dabei die standardisierten Proben Pentaglobin und Intraglobin der Firma Biotest, sowie ein Standard-Human-Serum der Firma Behring.

Als primärer Endpunkt wurde die Antikörper-Konzentration festgelegt. Bezogen auf einen spezifischen Antikörpertiter zum korrelierenden klinischen Schutz vor Pneumokokken-Infektionen gibt es in der Literatur keine einheitlichen Angaben. In dieser Arbeit wird als positive Impfantwort (Response) ein mindestens 2-facher Titer-Anstieg (Sanders et al., 1993) oder ein postvakzinaler Wert von $> 1 \mu\text{g/ml}$ (Black et al., 2000; Stray-Pedersen et al., 2005; Nordoy et al. 2001) für jeden Serotyp in mindestens 5 von 7 Serotypen definiert. Blacks Studie war bislang die umfassendste PCV7-Studie und verwendete den auch hier gebrauchten Cut-Off-Wert von $> 1 \mu\text{g/ml}$, welcher in der Vergleichsliteratur auch am häufigsten benannt wird.

Die Immunglobulin-Konzentrationen von IgG gesamt, IgM, IgA und IgG-Subklassen (Ergebnisse in Tab. 1 und 2) dienten dem Nachweis von weiteren Immunstörungen. Während die Messung von IgG gesamt, IgM und IgA im Nephelometer erfolgte, wurde für die Messung der IgG-Subklassen ein kommerzieller Test der Firma Abion (ABICAP Human IgG Subklassentest, Jülich) verwendet, welcher die Ergebnisse mittels Affinitätschromatographie und anschließender Sandwich-ELISA Chromatographie lieferte. Die Ergebnisse der Immunglobuline und der Tetanus-Titer sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

3.7 Statistik

Es wurde eine Pilotstudie im sequentiellen Design mit deskriptiver Analyse und pragmatischer Fallzahlbegründung durchgeführt. Da die Voraussetzungen für eine parametrische Hypothesentestung nicht gegeben sind, wird auf eine nonparametrische Auswertungsstrategie zurückgegriffen. Die serotypenspezifischen Pneumokokken-IgG und die Faktoren der Titeranstiege zwischen den 3 Kollektiven wurden paarweise mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Für Gruppenvergleiche mit binominalen Daten (z.B. Response versus Non-Response oder vor und nach

Impfung) wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Für die Vergleiche zwischen verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb ein und desselben Kollektivs (Kontrollen, AT und PSI) wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet. In den Grafiken wurden die Skalen zur besseren Auflösung im niedrigen Messbereich logarithmiert. Um die Ergebnisse grafisch als Boxplots darstellen zu können, wurde als Lagemaß der Median der serotypenspezifischen IgG-Titer in den jeweiligen Gruppen ermittelt. Der Median eignet sich gegenüber dem arithmetischen Mittel besser bei kleinen Fallzahlen und ist unempfindlicher gegenüber Ausreißerwerten. Weiterhin wurden als Maße für die Variabilität der Daten die Quartilsabstände und die Spannweite (Range) angegeben. Der Vollständigkeit halber werden die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen der untersuchten Messwerte in einer Übersichtstabelle aufgeführt.

Die Faktoren der Titeranstiege werden bei den Patientenkollektiven zwischen 3 Zeitpunkten berechnet, bei der Kontrollgruppe zwischen 2 Zeitpunkten (siehe Studiendesign). Das Signifikanzniveau wird auf $p < 0,05$ festgelegt. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS® Version 16.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

Analysiert wurden Pneumokokken-IgG-Antikörper der Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F vor Impfung, 4 bis 6 Wochen nach der zweiten PCV7-Impfung und 4 bis 6 Wochen nach der Booster-Impfung mit PPV23. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand von Tabellen und Grafiken dargestellt. Zunächst werden die arithmetischen Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen der erhobenen Serotypen zu den verschiedenen Zeitpunkten in einer Übersichtstabelle dargestellt (siehe Tab. 3). Diese Übersicht enthält Daten vor Impfung und nach 2-maliger Impfung mit PCV7 der beiden Patientengruppen AT und PSI und für die Kontrollgruppe, für die AT- und PSI-Gruppe zusätzlich Daten nach Booster-Impfung mit PPV23 für die 7 Serotypen. Diese Übersichtstabelle dient zur genaueren Charakterisierung der Stichprobendaten. Die Auswertung erfolgte jedoch nonparametrisch (siehe Kap. 3.7).

Sero- typ	AT-Patienten (n=10)			PSI-Patienten (n=10)			Kontrollgruppe (n=20)	
	vor Impfung [µg/ml]	nach PCV7 [µg/ml]	nach PPV23 [µg/ml]	vor Impfung [µg/ml]	nach PCV7 [µg/ml]	nach PPV23 [µg/ml]	vor Impfung [µg/ml]	nach PPV23 [µg/ml]
4	0,21 (0,21)	0,77 (0,53)	0,89 (1,04)	0,54 (0,59)	6,52 (11,58)	5,78 (6,56)	0,68 (1,34)	7,0 (5,90)
6B	0,29 (0,67)	0,94 (1,67)	0,22 (0,26)	0,26 (0,25)	10,94 (21,78)	9,42 (18,52)	1,62 (2,54)	49,56 (106,83)
9V	0,08 (0,03)	0,17 (1,23)	0,14 (0,1)	0,37 (0,42)	2,09 (3,14)	2,93 (5,09)	0,71 (0,92)	9,12 (12,62)
14	0,22 (0,17)	0,80 (0,68)	0,63 (0,53)	0,80 (0,83)	3,97 (5,92)	7,49 (7,79)	1,4 (1,69)	68,56 (168,3)
18C	0,30 (0,43)	0,69 (0,73)	0,37 (0,56)	0,51 (0,60)	4,26 (7,84)	3,80 (6,51)	1,38 (2,71)	17,02 (19,29)
19F	0,19 (0,21)	1,33 (1,13)	1,21 (2,04)	0,97 (1,04)	29,62 (52,92)	30,58 (54,32)	2,68 (4,02)	31,3 (49,16)
23F	0,51 (1,37)	1,13 (1,55)	0,34 (0,60)	0,33 (0,34)	15,02 (29,87)	11,71 (18,59)	1,25 (1,56)	43,75 (57,51)

Tab. 3: Mittelwerte und *Standardabweichungen* (SD) der 7 Serotypen der AT-, PSI, und Kontrollgruppen vor Impfung, nach PCV7 und nach PPV23

Bei der Inspektion der Tabelle wird deutlich, dass die Standardabweichungen einzelner Parameter sehr unterschiedlich sind. Infolge dessen wurde für die weitergehenden statistischen Analysen der Median als Lagemaß gewählt. Um die Variabilität der Daten darzustellen, eignen sich die 25. und 75. Quartile.

4.1 Prävakzinale Titer

In allen 3 Gruppen lagen die serotypenspezifischen IgG-Titer vor den Impfungen $< 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. Die Gruppen hatten unterschiedliche Ausgangswerte (siehe Tab. 4). Die niedrigsten prävakzinalen Werte hatten die AT-Patienten mit $0,05$ $\mu\text{g/ml}$ (Serotyp 18C) bis $0,25$ $\mu\text{g/ml}$ (Serotyp 14). Die Ausgangswerte der PSI-Patienten lagen zwischen denen der AT-Patienten und der Kontrollgruppe ($0,1$ $\mu\text{g/ml}$ für Serotyp 6B bis $0,7$ $\mu\text{g/ml}$ für Serotyp 19F). Die Kontrollgruppe zeigte die höchsten prävakzinalen Titer mit $0,1$ $\mu\text{g/ml}$ (Serotyp 4) bis $1,4$ $\mu\text{g/ml}$ (Serotyp 19F). Die Ausgangswerte waren außer für Serotyp 4 für alle anderen Serotypen in der AT-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$ für Serotypen 14 und 18C; $p < 0,005$ für Serotypen 6B, 19F, 23F; $p < 0,001$ für Serotyp 9V), in der PSI-Gruppe nur in 2 Serotypen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$ für Serotypen 6B und 23F). In der AT-Gruppe waren die Ausgangswerte außerdem in 4 Serotypen signifikant niedriger als in der PSI-Gruppe ($p < 0,05$ für Serotypen 19F und 23F; $p < 0,01$ für Serotypen 9V und 14).

Prävakzinale Titer													
Serotyp	AT (n=10)			PSI (n=10)			Kontrolle (n=20)			p*	p°	p^	
	Median [$\mu\text{g/ml}$] (Range)	25. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]	75. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]	Median [$\mu\text{g/ml}$] (Range)	25. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]	75. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]	Median [$\mu\text{g/ml}$] (Range)	25. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]	75. Quartil [$\mu\text{g/ml}$]				
4	0,075 (0,05-0,6)	0,05	0,4	0,25 (0,05-1,8)	0,1	1,1	0,1 (0,1-5,6)	0,1	0,4	0,128	0,655	0,106	
6B	0,1 (0,05-2,2)	0,05	0,1	0,1 (0,05-0,7)	0,1	0,35	0,9 (0,1-11)	0,1	1,9	0,003	0,015	0,095	
9V	0,075 (0,05-0,1)	0,05	0,1	0,15 (0,05-1,4)	0,1	0,5	0,25 (0,1-3,3)	0,1	1,05	$< 0,001$	0,546	0,009	
14	0,25 (0,05-0,5)	0,05	0,3	0,5 (0,3-3,0)	0,3	0,88	0,3 (0,1-4,8)	0,3	2,05	0,010	0,925	0,007	
18C	0,05 (0,05-1,3)	0,05	0,48	0,2 (0,05-1,6)	0,1	0,75	0,35 (0,1-9,4)	0,18	0,85	0,014	0,245	0,087	
19F	0,1 (0,05-0,7)	0,05	0,28	0,7 (0,1-3,3)	0,15	1,43	1,4 (0,1-17)	0,1	2,93	0,002	0,349	0,014	
23F	0,075 (0,05-4,4)	0,05	0,1	0,15 (0,05-1,1)	0,1	0,4	0,7 (0,1-6,3)	0,4	1,4	0,001	0,017	0,043	

Tab. 4: Prävakzinale Titervergleiche zwischen den Kollektiven AT, PSI und Kontrollen
 p*: Mann-Whitney-U-Test: IgG vor Impfung, Unterschied AT und Kontrollen
 p°: Mann-Whitney-U-Test: IgG vor Impfung, Unterschied PSI und Kontrollen
 p^: Mann-Whitney-U-Test: IgG vor Impfung, Unterschied AT und PSI

4.2 Postvakzinale Titer

4.2.1 AT-Patienten

Die AT-Patienten zeigten je nach Serotyp 1,34- bis 11,34-fache Titeranstiege nach den beiden PCV7-Impfungen (siehe Tab. 5b). Die stärksten Titeranstiege wurden für die Serotypen 4 (11,34-fach), 19F (10-fach) und 18C (7-fach) beobachtet. Am schwächsten war der Anstieg bei Serotyp 9V (1,34-fach). Sieben von 10 Patienten erfüllten die Kriterien für eine positive Impfantwort nach PCV7 (siehe Tab. 9 und 15). Patient Nr. 2 reagierte auf keinen der 7 Serotypen, Patient Nr. 6 reagierte auf 2 Serotypen, Patient Nr. 3 reagierte auf 4 Serotypen. Neun von 10 Patienten reagierten auf Serotyp 19F, je 8 Patienten auf die Serotypen 23F, 4 und 6B, je 6 Patienten auf die Serotypen 14 und 18C. Nur 5 Patienten reagierten auf Serotyp 9V (siehe Tab. 15).

Von 7 der 10 AT-Patienten liegen Titerwerte 4 bis 6 Wochen nach der PPV23-Boosterung vor. Nach Boosterung mit PPV23 zeigte sich bei den AT-Patienten kein weiterer Titeranstieg, sondern ein Abfall der Titer in allen Serotypen. Nur noch 4 von 7 Patienten (57 %) erfüllten nach der PPV23-Boosterung die Response-Kriterien bezogen auf die prävakzinalen Titerwerte (siehe Tab. 14).

AT-Patienten										
Sero- typ	IgG prä (n = 10)	IgG nach PCV7 (n = 10)				IgG nach PPV23 (n = 7)			p°	p^
	Median [µg/ml] (Range)	Median [µg/ml] (Range)	25. Quartil [µg/ml]	75. Quartil [µg/ml]	p*	Median [µg/ml] (Range)	25. Quartil [µg/ml]	75. Quartil [µg/ml]		
4	0,075 (0,05-0,6)	0,85 (0,1-1,5)	0,225	1,175	0,008	0,5 (0,1-3,1)	0,3	0,95	0,028	0,141
6B	0,1 (0,05-2,2)	0,2 (0,1-5,5)	0,2	0,9	0,011	0,1 (0,05-0,8)	0,1	0,2	0,068	0,109
9V	0,075 (0,05-0,1)	0,1 (0,05-0,4)	0,1	0,28	0,058	0,1 (0,05-0,3)	0,05	0,2	0,144	0,655
14	0,25 (0,05-0,5)	0,55 (0,3-2,1)	0,33	0,78	0,012	0,3 (0,3-1,7)	0,3	0,75	0,068	0,713
18C	0,05 (0,05-1,3)	0,35 (0,05-1,8)	0,1	1,4	0,018	0,2 (0,05-1,6)	0,08	0,3	0,345	0,141
19F	0,1 (0,05-0,7)	1,0 (0,2-3,4)	0,48	1,75	0,005	0,6 (0,1-5,8)	0,3	0,7	0,046	0,339
23F	0,075 (0,05-4,4)	0,3 (0,1-4,8)	0,13	1,43	0,012	0,1 (0,05-1,7)	0,08	0,2	0,141	0,068

Tab. 5a: AT-Patienten: serotypenspezifische Pneumokokken-IgG-Antikörper vor Impfung (prä), nach 2 Impfungen mit PCV7 sowie nach Booster mit PPV23
p*: Wilcoxon-Test: IgG vor und nach PCV7
p°: Wilcoxon-Test: IgG vor PCV7 und nach PPV23
p^: Wilcoxon-Test: IgG nach PCV7 und nach PPV23

AT-Patienten						
Sero- typ	Titeranstieg Faktor 1	Titeranstieg Faktor 2	p*	Titeranstieg Faktor 3	p°	p^
4	11,34	6,67	0,141	0,59	0,028	0,028
6B	2	1	0,102	0,5	0,043	0,043
9V	1,34	1,34	1,000	1	0,225	0,197
14	2,2	1,2	0,715	0,55	0,043	0,043
18C	7	4	0,269	0,57	0,176	0,068
19F	10	6	0,344	0,6	0,018	0,018
23F	4	1,34	0,068	0,34	0,043	0,043

Tab. 5b: AT-Patienten: Titeranstiege der serotypenspezifischen Pneumokokken-IgG-Antikörper
Titeranstieg Faktor 1: Titer nach PCV7 / vor Impfung
Titeranstieg Faktor 2: Titer nach PPV23-Booster / vor Impfung
Titeranstieg Faktor 3: Titer nach PPV23-Booster / nach PCV7
p*: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 1 und 2
p°: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 1 und 3
p^: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 2 und 3

4.2.2 PSI-Patienten

Die PSI-Patienten zeigten je nach Serotyp 2,2- bis 10,5-fache Titeranstiege nach den beiden PCV7-Impfungen (siehe Tab. 6b). Die stärksten Titeranstiege wurden für die Serotypen 6B (10,5-fach) und 23F (8,67-fach) beobachtet. Am schwächsten war der Anstieg in Serotyp 14 (2,2-fach). Sieben von 10 Patienten erfüllten die Kriterien für eine positive Impfantwort (Response) nach PCV7 (siehe Tab. 11 und 15). Die Titerbestimmung 4 bis 6 Wochen nach Boosterung mit PPV23 zeigte einen weiteren Titeranstieg je nach Serotyp um das 1,03- bis 4,4-fache bezogen auf die Titer nach PCV7 (siehe Tab. 5b und 12). Nach der PPV23-Boosterung erfüllten 9 Patienten die Response-Kriterien (90 %) bezogen auf die prävakzinalen Titer (siehe Tab. 14).

PSI-Patienten										
Serotyp	IgG prä (n = 10)	IgG nach PCV7 (n = 10)			p*	IgG nach PPV23 (n = 10)			p°	p^
	Median [µg/ml] (Range)	Median [µg/ml] (Range)	25. Quartil [µg/ml]	75. Quartil [µg/ml]		Median [µg/ml] (Range)	25. Quartil [µg/ml]	75. Quartil [µg/ml]		
4	0,25 (0,05-1,8)	1,6 (0,1-38)	1,1	6,075	0,011	2,8 (0,1-20)	1,1	8,925	0,015	0,933
6B	0,1 (0,05-0,7)	1,05 (0,1-66,2)	0,13	4,78	0,018	1,65 (0,1-56,8)	0,3	3,73	0,012	0,261
9V	0,15 (0,05-1,4)	0,8 (0,1-9,1)	0,13	1,7	0,028	1,35 (0,1-17)	0,43	2,1	0,008	0,212
14	0,5 (0,3-3,0)	1,1 (0,3-18,7)	0,83	4,75	0,025	4,85 (0,9-22,8)	1,35	9,3	0,007	0,007
18C	0,2 (0,05-1,6)	1,7 (0,1-26)	0,43	3,53	0,011	1,75 (0,2-22)	0,93	3	0,011	0,398
19F	0,7 (0,1-3,3)	4,7 (0,7-139)	3,3	10,2	0,005	5,7 (2,5-165)	4,85	12,68	0,005	0,110
23F	0,15 (0,05-1,1)	1,3 (0,1-1,85)	0,1	4,2	0,028	2,15 (0,1-49)	0,63	11,7	0,008	1,000

Tab. 6a: PSI-Patienten: serotypenspezifische Pneumokokken-IgG-Antikörper vor Impfung (prä), nach 2 Impfungen mit PCV7 sowie nach Booster mit PPV23
p*: Wilcoxon-Test: IgG vor und nach PCV7
p°: Wilcoxon-Test: IgG vor PCV7 und nach PPV23
p^: Wilcoxon-Test: IgG nach PCV7 und nach PPV23

PSI-Patienten						
Serotyp	Titeranstieg Faktor 1	Titeranstieg Faktor 2	p*	Titeranstieg Faktor 3	p°	p^
4	6,4	11,2	0,866	1,75	0,028	0,011
6B	10,5	16,5	0,263	1,57	0,050	0,018
9V	5,33	9	0,086	1,69	0,575	0,028
14	2,2	9,7	0,008	4,41	0,646	0,025
18C	8,5	8,75	0,933	1,03	0,037	0,011
19F	6,71	8,14	0,051	1,21	0,007	0,005
23F	8,67	14,33	0,944	1,65	0,314	0,028

Tab. 6b: PSI-Patienten: Titeranstiege der serotypenspezifischen Pneumokokken-IgG-Antikörper

Titeranstieg Faktor 1: Titer nach PCV7 / vor Impfung

Titeranstieg Faktor 2: Titer nach PPV23-Booster / vor Impfung

Titeranstieg Faktor 3: Titer nach PPV23-Booster / nach PCV7

p*: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 1 und 2

p°: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 1 und 3

p^: Wilcoxon-Test: Titeranstieg Faktor 2 und 3

4.2.3 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe zeigte sich für alle 7 Serotypen ein kräftiger (je nach Serotyp 7,96- bis 40-facher) und signifikanter Titeranstieg nach beiden PCV7-Impfungen (siehe Tab. 7). Die stärksten Titeranstiege wurden für die Serotypen 4 (40-fach), 14 (33,33-fach), 23F (26,36fach) und 18C (24,14-fach) gemessen. Die schwächsten Titeranstiege zeigten sich für die Serotypen 19F (7,96-fach), 6B (14,44-fach) und 9V (18,8-fach). Alle 20 Patienten erfüllten die Kriterien für eine positive Impfantwort (siehe Tab. 9 und 11).

Kontrollgruppe						
Serotyp	IgG prä (n = 20)	IgG nach PCV7 (n = 20)			Titeranstieg Faktor	p*
	Median [µg/ml] (Range)	Median [µg/ml] (Range)	25. Quartil [µg/ml]	75. Quartil [µg/ml]		
4	0,1 (0,1-5,6)	4,0 (1,6-23)	3,48	10,8	40	< 0,001
6B	0,9 (0,1-11)	13,0 (1,7-438)	4,3	23,75	14,44	< 0,001
9V	0,25 (0,1-3,3)	4,70 (0,9-46)	3,15	7,5	18,8	< 0,001
14	0,3 (0,1-4,8)	10,0 (0,3-584)	2,0	24,1	33,33	< 0,001
18C	0,35 (0,1-9,4)	8,45 (2,2-80,8)	4,78	18,75	24,14	< 0,001
19F	1,4 (0,1-17)	11,15 (2,6-190)	7,68	21,5	7,96	< 0,001
23F	0,7 (0,1-6,3)	18,45 (1,3-248)	11,2	51,35	26,36	< 0,001

Tab. 7: Kontrollgruppe: serotypenspezifische Pneumokokken-IgG-Antikörper vor Impfung (prä) und nach 2 Impfungen mit PCV7
Titeranstieg Faktor: Titer nach PCV7 / vor Impfung
p*: Wilcoxon-Test: IgG vor und nach PCV7

4.3 Gruppen-Vergleiche

4.3.1 AT-Patienten und Kontrollgruppe nach PCV7

In allen Serotypen zeigten die AT-Patienten signifikant niedrigere IgG-Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) nach beiden PCV7-Impfungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (p jeweils $< 0,001$ im Mann-Whitney-Test). Ausgenommen Serotyp 19F, auf den die AT-Patienten mit einem 10-fachen Anstieg reagiert hatten, zeigten die AT-Patienten in allen anderen Serotypen signifikant niedrigere Titeranstiege (Faktoren) nach PCV7 als die Kontrollgruppe (siehe Tab. 8).

IgG nach PCV7						
Serotyp	Kontrolle (n=20)		AT (n=10)		p*	p°
	Median ($\mu\text{g/ml}$)	Titeranstieg Faktor	Median ($\mu\text{g/ml}$)	Titeranstieg Faktor		
4	4	40	0,85	11,34	$< 0,001$	0,001
6B	13	14,44	0,2	2	$< 0,001$	0,012
9V	4,7	18,8	0,1	1,34	$< 0,001$	$< 0,001$
14	10	33,33	0,55	2,2	$< 0,001$	0,009
18C	8,45	24,14	0,35	7	$< 0,001$	$< 0,001$
19F	11,15	7,96	1,0	10	$< 0,001$	0,47
23F	18,45	26,36	0,3	4	$< 0,001$	0,004

Tab. 8: Titer Unterschiede AT-Patienten / Kontrollgruppe nach PCV-Impfung (Mann-Whitney-Test)

Titeranstieg Faktor: Titer nach PCV7 / vor Impfung

p*: Signifikanz des Medians

p°: Signifikanz des Titeranstiegs

In der Kontrollgruppe erfüllten 100 % der Patienten die Response-Kriterien verglichen mit 70 % der AT-Patienten (siehe Tab. 9). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$ im exakten Fisher Test).

Response nach PCV7			
	Kontrolle (n = 20)	AT (n = 10)	p
N	20	7	
%	100	70	0,011

Tab. 9: Response (N) nach PCV7: Vergleich zwischen AT-Patienten / Kontrollgruppe (exakter Fisher-Test)

4.3.2 PSI-Patienten und Kontrollgruppe nach PCV7

Bis auf den Serotyp 19F zeigten die PSI-Patienten signifikant niedrigere Titer ($\mu\text{g/ml}$) nach beiden PCV7-Impfungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (p jeweils $< 0,05$ im Mann-Whitney-Test). In den Serotypen 9V, 14, 18C und 23F zeigten die PSI-Patienten signifikant niedrigere Titeranstiege (Faktor) nach PCV7 (siehe Tab. 10).

IgG nach PCV7						
Serotyp	Kontrolle (n=20)		PSI (n=10)		p*	p°
	Median ($\mu\text{g/ml}$)	Titeranstieg Faktor	Median ($\mu\text{g/ml}$)	Titeranstieg Faktor		
4	4	40	1,6	6,4	0,039	0,07
6B	13	14,44	1,05	10,5	0,010	0,12
9V	4,7	18,8	0,8	5,33	0,003	0,004
14	10	33,33	1,1	2,2	0,005	0,003
18C	8,45	24,14	1,7	8,5	0,001	0,007
19F	11,15	7,96	4,7	6,71	0,09	0,76
23F	18,45	26,36	1,3	8,67	0,005	0,025

Tab. 10: Titer-Unterschiede PSI-Patienten / Kontrollgruppe nach 2-facher PCV-Impfung (Mann-Whitney-Test)

Titeranstieg Faktor: Titer nach PCV7 / vor Impfung

p*: Signifikanz des Medians

p°: Signifikanz des Titeranstiegs

In der Kontrollgruppe erfüllten 100 % der Patienten die Response-Kriterien verglichen mit 70 % der PSI-Patienten (siehe Tab. 11). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$ im exakten Fisher Test).

Response nach PCV7			
	Kontrolle (n = 20)	PSI (n = 10)	p
N	20	7	
%	100	70	0,011

Tab. 11: Response (N) nach PCV7: Vergleich zwischen PSI-Patienten / Kontrollgruppen (exakter Fisher-Test)

4.3.3 AT-Patienten und PSI-Patienten nach PCV7

Die PSI-Patienten reagierten tendenziell stärker auf die PCV7-Impfungen als die AT-Patienten (siehe Tab. 12). Für 2 Serotypen war dieser Unterschied signifikant (Serotyp 4: $p < 0,05$ und Serotyp 19F: $p < 0,005$). Bezüglich der Faktoren des Titeranstieges zeigten sich zwischen AT- und PSI-Patienten keine signifikanten Unterschiede. Die Zahl der Responder war in beiden Gruppen mit 7 von 10 Patienten gleich (siehe Tab. 15).

IgG nach PCV7						
Serotyp	AT (n=10)		PSI (n=10)		p*	p°
	Median (µg/ml)	Titeranstieg Faktor	Median (µg/ml)	Titeranstieg Faktor		
4	0,85	11,34	1,6	6,4	0,025	0,62
6B	0,2	2	1,05	10,5	0,398	0,65
9V	0,1	1,34	0,8	5,33	0,053	0,64
14	0,55	2,2	1,1	2,2	0,086	0,45
18C	0,35	7	1,7	8,5	0,053	0,27
19F	1,0	10	4,7	6,71	0,003	0,55
23F	0,3	4	1,3	8,67	0,562	0,94

Tab. 12: Titer-Unterschiede AT-Patienten / PSI-Patienten nach 2-facher PCV7-Impfung (Mann-Whitney-Test)
 Titeranstieg Faktor: Titer nach PCV7 / vor Impfung
 p*: Signifikanz des Medians
 p°: Signifikanz des Titeranstiegs

4.3.4 AT-Patienten und PSI-Patienten nach PPV23

Die beiden Patientengruppen AT und PSI wurden 4 Wochen nach 2-maliger PCV7-Impfung mit PPV23 geboostert. Nach Boosterung zeigten die PSI-Patienten in allen Serotypen signifikant höhere IgG-Konzentrationen verglichen mit den AT-Patienten (siehe Tab. 13). Die Titeranstiege waren nach Booster (bezogen auf die prävakzinalen Titer, Faktor 1) bei den PSI-Patienten tendenziell höher (signifikant in den Serotypen 9V und 23F) im Vergleich zu den AT-Patienten. Bezogen auf die Titer nach PCV7 (= vor Booster, Faktor 2) lagen die Anstiege bei den AT-Patienten in allen Serotypen ≤ 1 (d.h. Titerabfall) bzw. bei den PSI-Patienten zwischen 1,03 und 4,41 (d.h. nochmals leichter Titer-Anstieg nach Booster). Diese Unterschiede waren signifikant für die Serotypen 14 ($p < 0,01$), 19F und 23F ($p < 0,05$).

IgG nach PPV23									
Sero- typ	AT (n=7)			PSI (n=10)			p*	p°	p+
	Median (µg/ml)	Titer- anstieg Faktor 1	Titer- anstieg Faktor 2	Median (µg/ml)	Titer- anstieg Faktor 1	Titer- anstieg Faktor 2			
4	0,5	6,67	0,59	2,8	11,2	1,75	0,028	0,43	0,27
6B	0,1	1	0,5	1,65	16,5	1,57	0,018	0,06	0,32
9V	0,1	1,34	1	1,35	9	1,69	0,004	0,035	0,13
14	0,3	1,2	0,55	4,85	9,7	4,41	0,003	0,14	0,009
18C	0,2	4	0,57	1,75	8,75	1,03	0,005	0,16	0,58
19F	0,6	6	0,6	5,7	8,14	1,21	0,003	0,051	0,022
23F	0,1	1,34	0,34	2,15	14,33	1,65	0,011	0,044	0,038

Tab. 13: Titer-Unterschiede AT-Patienten / PSI-Patienten nach PPV23 Booster (Mann-Whitney-Test)

Titeranstieg Faktor 1: Titer nach PPV23-Booster / vor Impfung

Titeranstieg Faktor 2: Titer nach PPV23-Booster / nach PCV7

p*: Signifikanz des Medians

p°: Signifikanz des Titeranstiegs Faktor 1

p+: Signifikanz des Titeranstiegs Faktor 2

Von 7 AT-Patienten erfüllten 4 die Response-Kriterien nach PPV23 (57 %) bzw. 9 von 10 PSI-Patienten, entsprechend 90 % in Bezug auf die prävakzinalen Titer (siehe Tab. 14).

Response nach PPV23		
	AT (n = 7)	PSI (n = 10)
N	4	9
%	57	90

Tab. 14: Response (N) nach PPV23: AT-Patienten / PSI-Patienten (kein Fisher-Test; Fallzahl zu klein)

Zur Veranschaulichung wird in der folgenden Tabelle die Impfantwort (Response) bei AT- und PSI-Patienten in den einzelnen Serotypen zusammengefasst:

Pat.-Nr.		Nach PCV7							nach PPV23						
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
AT	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	4	+	+	-	+	+	+	+							
	5	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
	6	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
	7	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9	-	+	+	+	+	+	+							
	10	+	+	+	+	+	+	+							
PSI	1	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
	3	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-
	8	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+
	9	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	10	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+

Tab. 15: Response der AT-Patienten / PSI-Patienten nach PCV7 und PPV23, AT-Patienten 4, 9 und 10 ohne Messwerte nach PPV23 (Response: +, Non-Response: - ; Response-Kriterien: Titer > 1 µg/ml oder Titer-Verdopplung im Vergleich zu prävakzinalen Titern)

4.3.5 Grafische Darstellung in Boxplots mit Median, Spannweite und Quartilsabständen der AT-, PSI- und Kontrollgruppe für die 7 Serotypen

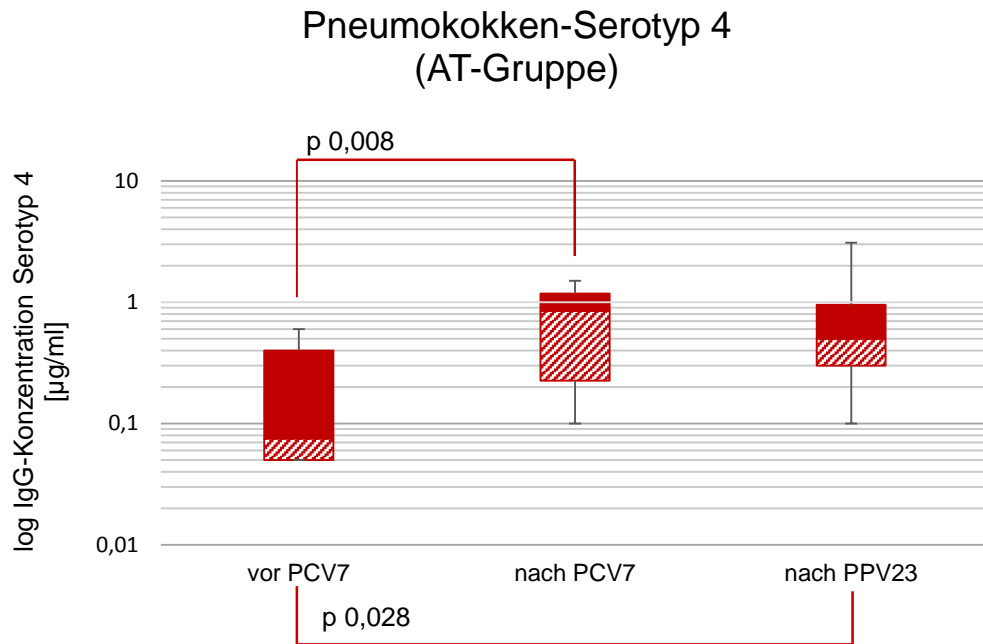


Abb. 2: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 4 (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05)

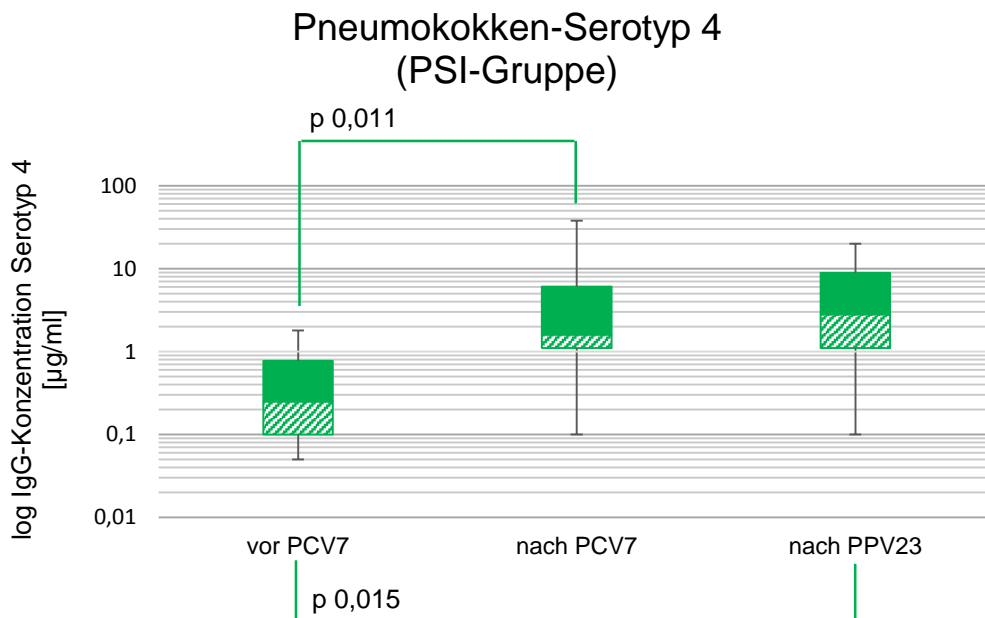


Abb. 3: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 4

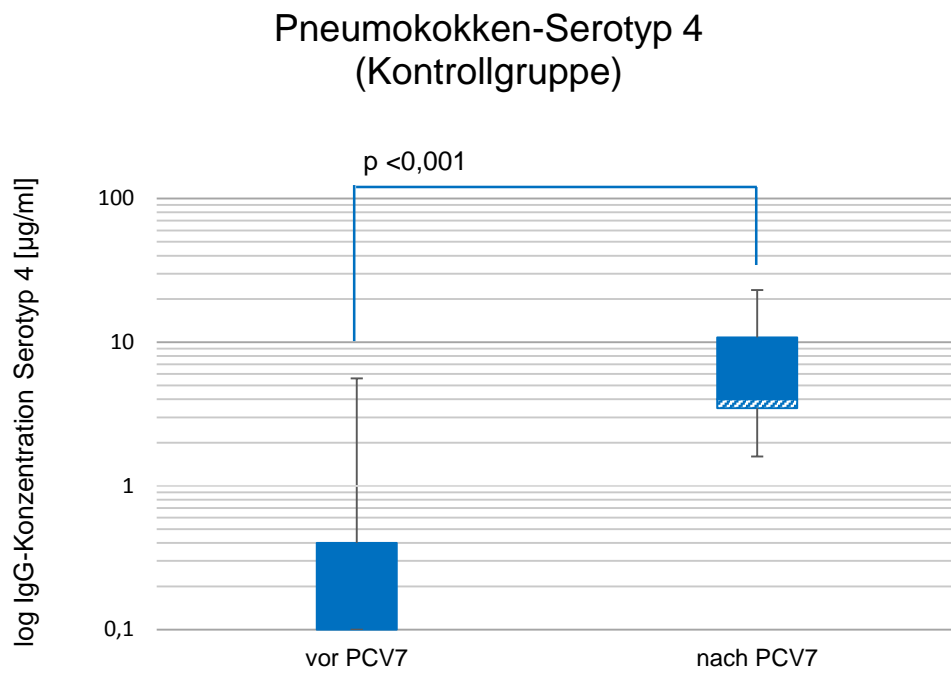


Abb. 4: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 4 (bei „vor PCV7“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml)

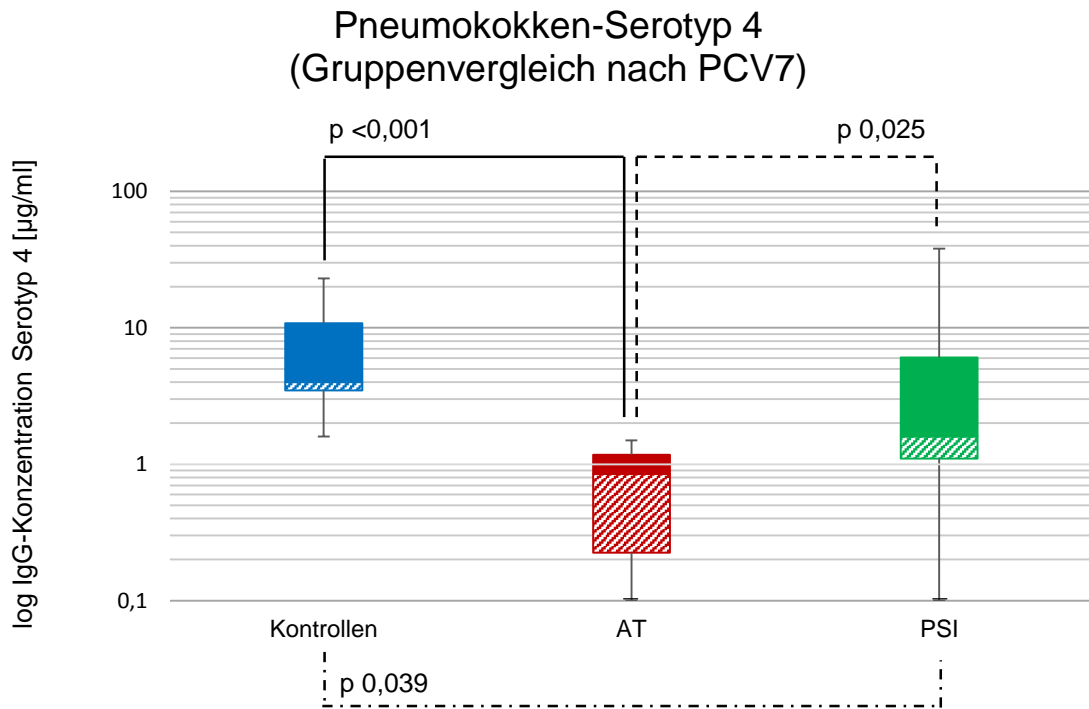


Abb. 5: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 4

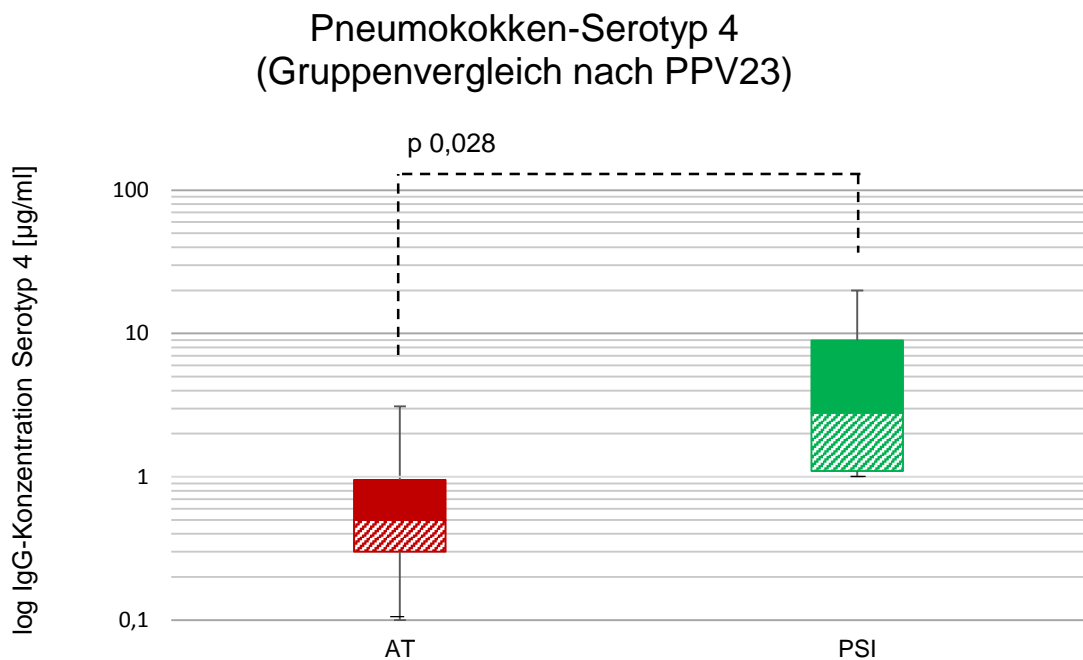
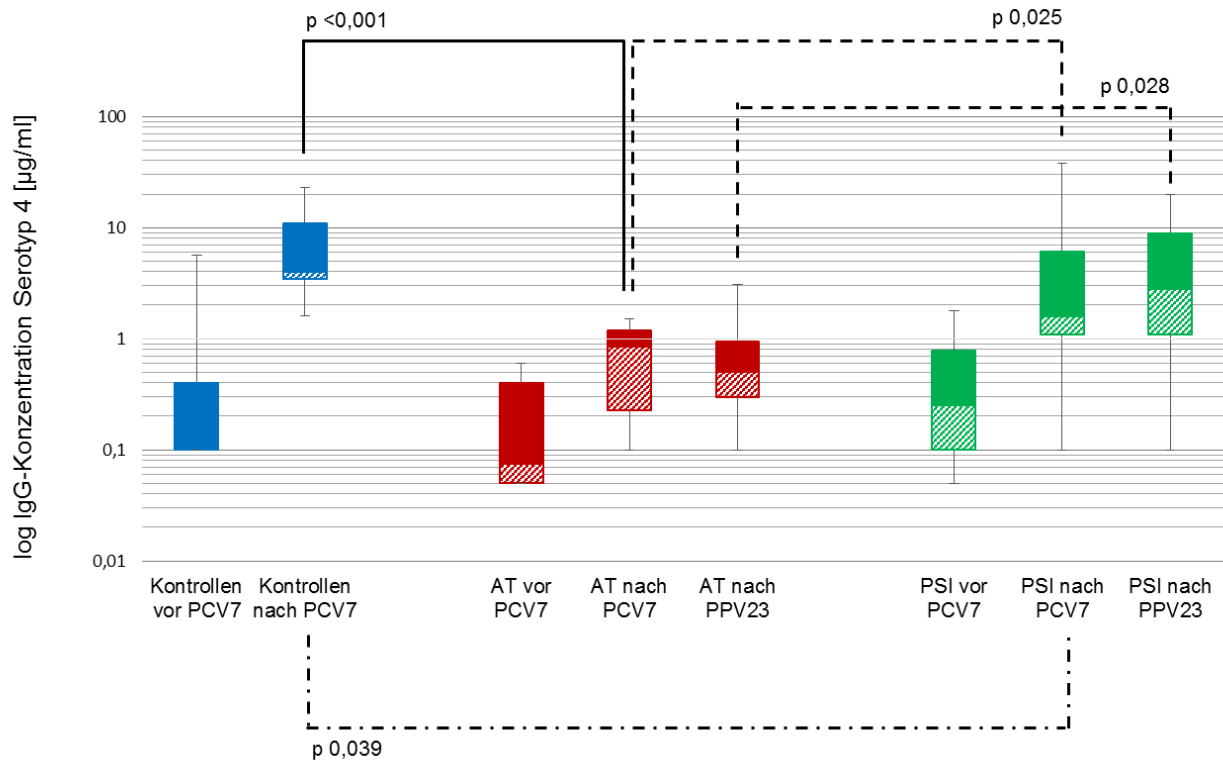


Abb. 6: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 4

Pneumokokken-Serotyp 4



- Unterschied AT-Patienten / Kontrollgruppe
- - - Unterschied AT-Patienten / PSI-Patienten
- · - · Unterschied PSI-Patienten / Kontrollgruppe

Abb. 7: Gesamtdarstellung der Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 4 (bei Kontrollen „vor PCV7“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml; bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml)

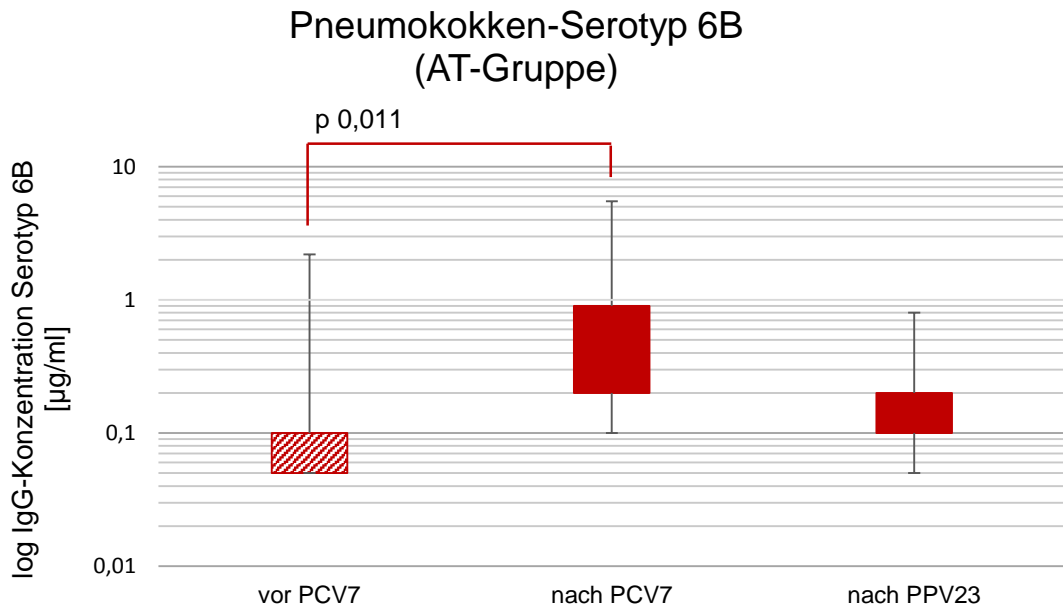


Abb. 8: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 6B (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml, Median und 75. Quartil = 0,1 µg/ml, bei „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,2 µg/ml, bei „nach PCV23“ sind Median und 25. Quartil = 0,1 µg/ml)

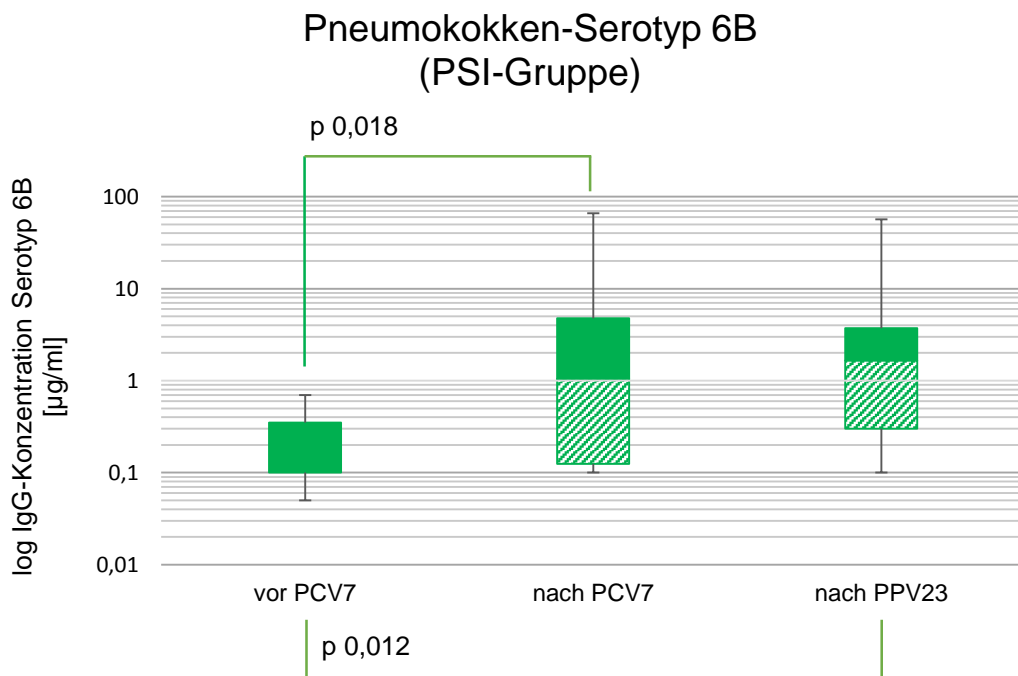


Abb. 9: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 6B (bei „vor PCV7“ sind Median und 75. Quartil = 0,1 µg/ml)

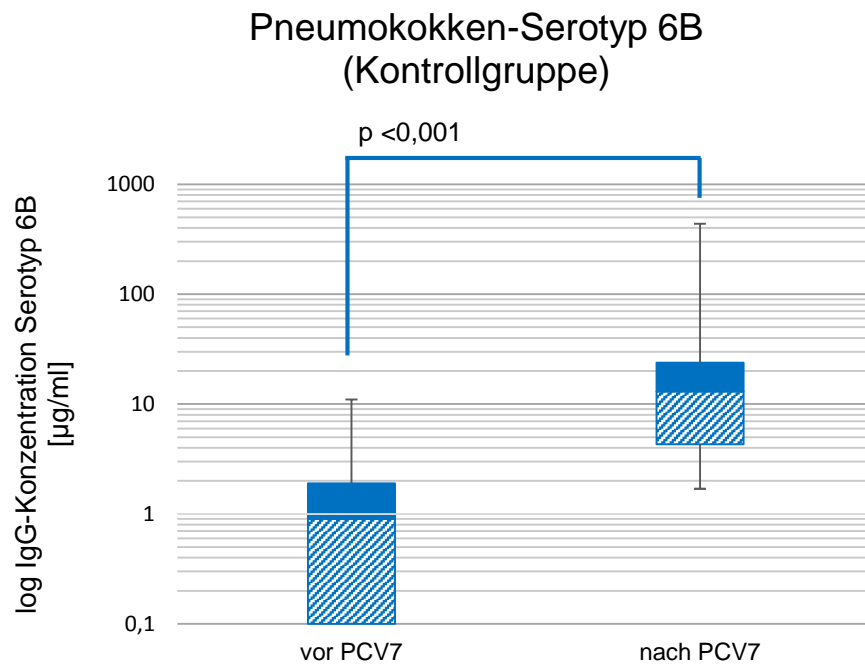


Abb.10: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 6B (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml)

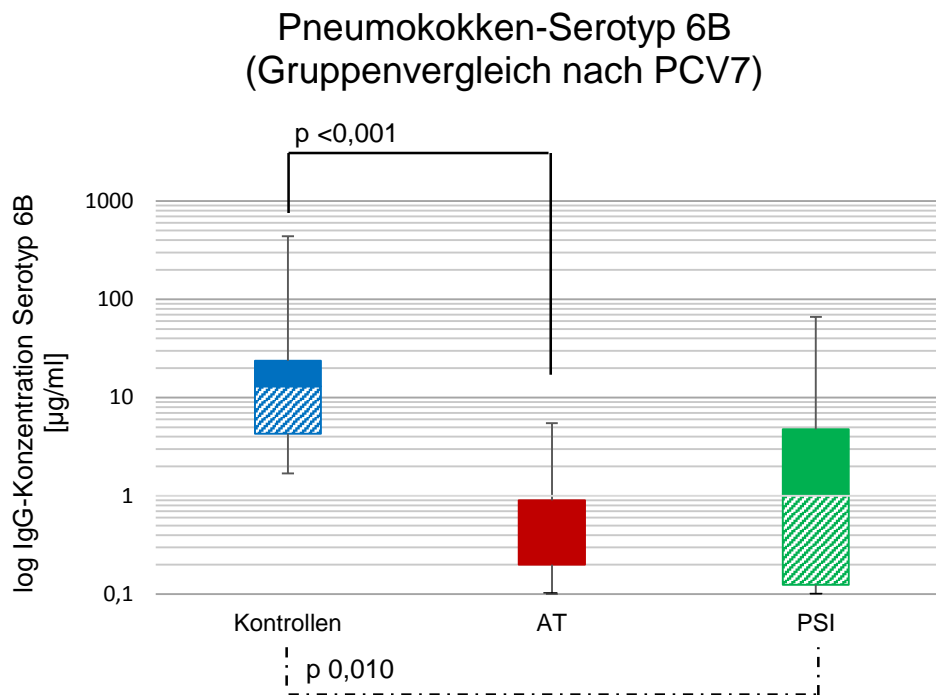


Abb. 11: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 6B (bei AT „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,2 µg/ml)

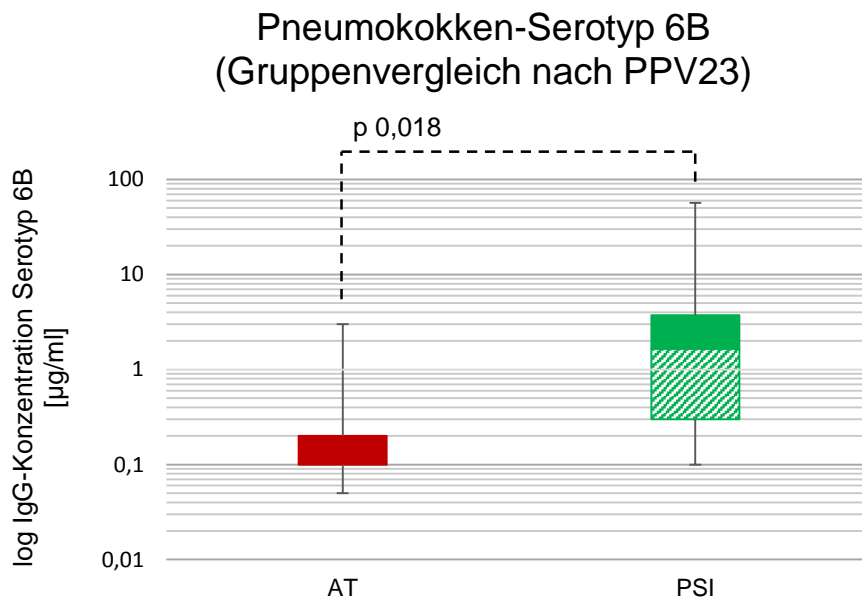
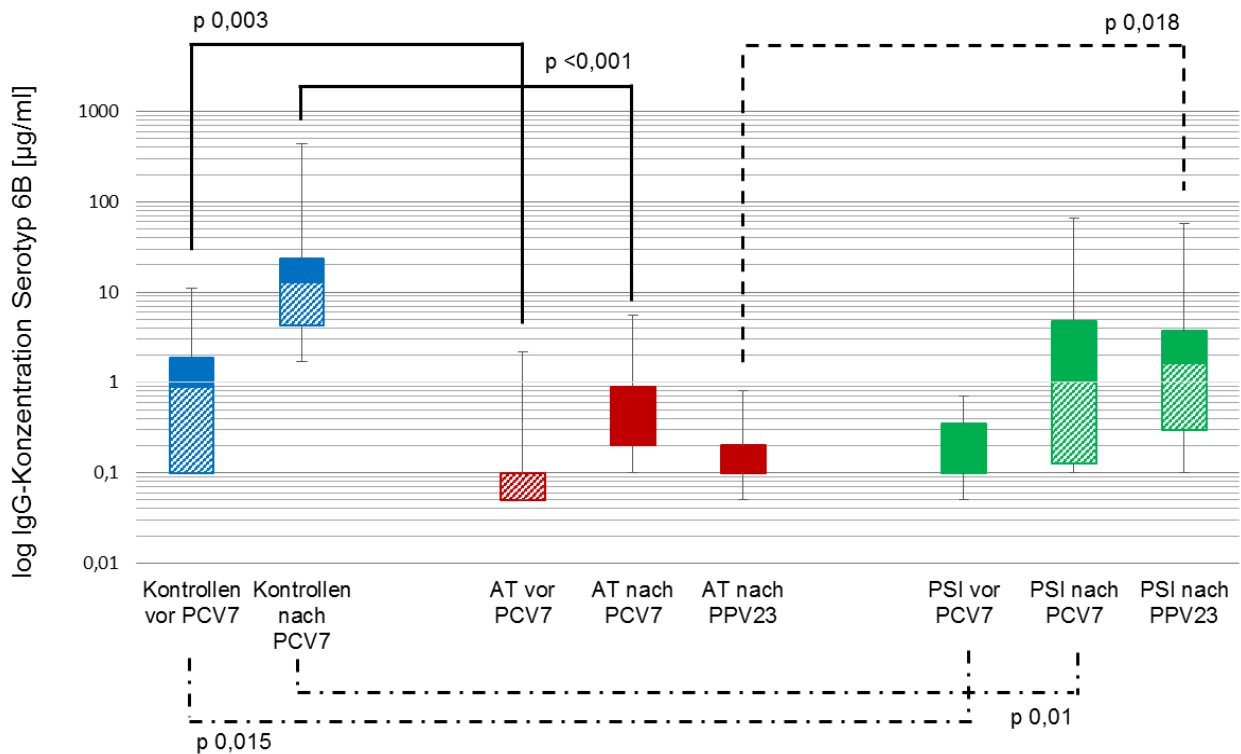


Abb. 12: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 6B (bei AT „nach PPV23“ sind Median und 25. Quartil = 0,1 µg/ml)

Pneumokokken-Serotyp 6B



- Unterschied AT-Patienten / Kontrollgruppe
- Unterschied AT-Patienten / PSI-Patienten
- .-.- Unterschied PSI-Patienten / Kontrollgruppe

Abb. 13: Gesamtdarstellung der Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 6B (bei Kontrollen „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Median = 0,1 $\mu\text{g/ml}$; bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$, Median und 75. Quartil = 0,1 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,2 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PCV23“ sind Median und 25. Quartil = 0,1 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,2 $\mu\text{g/ml}$; bei PSI „vor PCV7“ sind Median und 75. Quartil = 0,1 $\mu\text{g/ml}$)

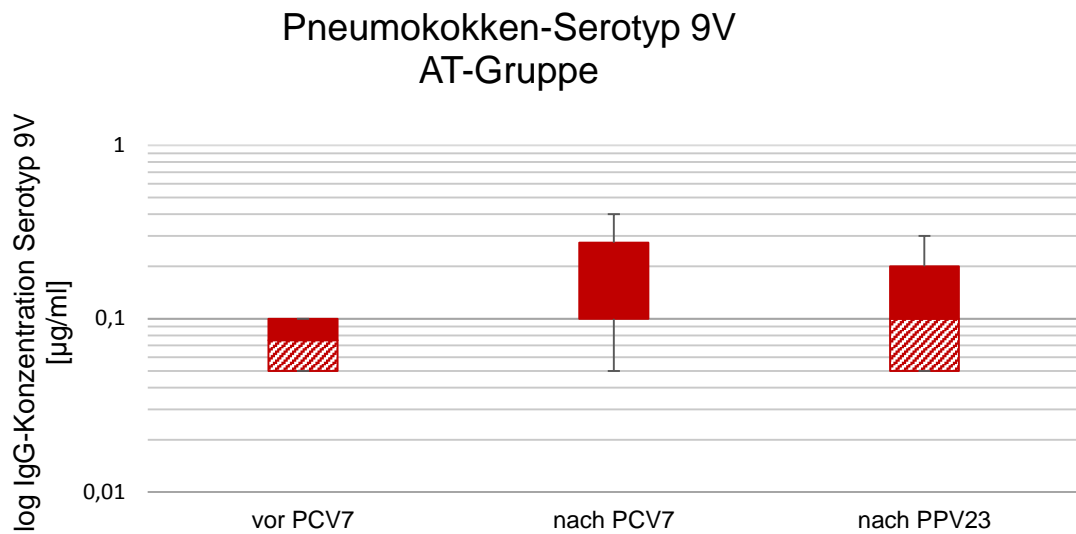


Abb. 14: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 9V (keine Signifikanzen; bei vor „PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml, 75. Quartil und Max. = 0,1 µg/ml; bei „nach PCV7“ sind 25. Quartil und Median = 0,1 µg/ml; bei „nach PPV23“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml)

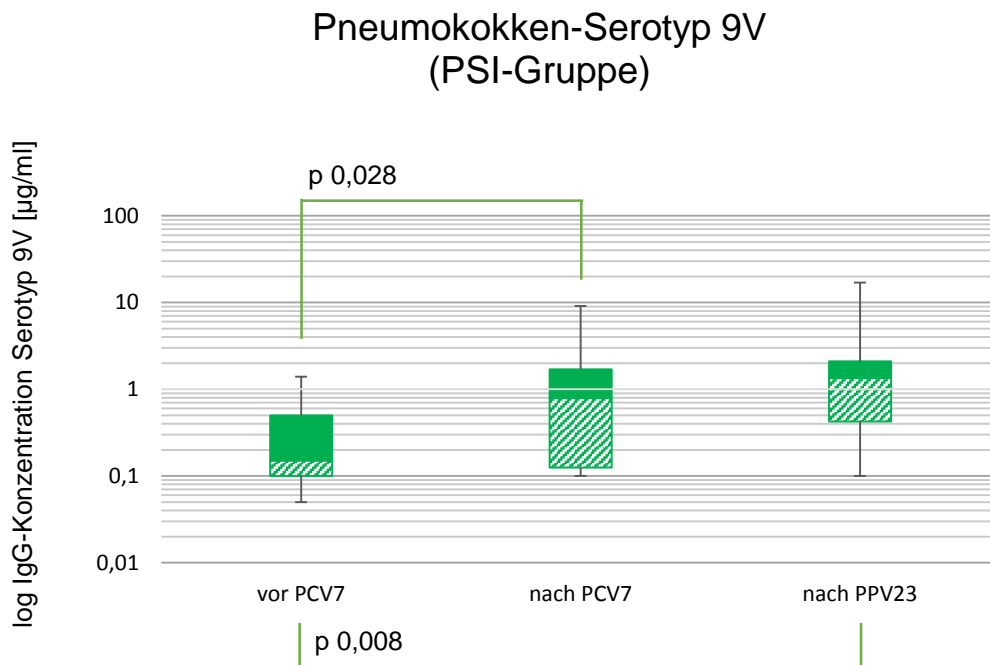


Abb. 15: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 9V

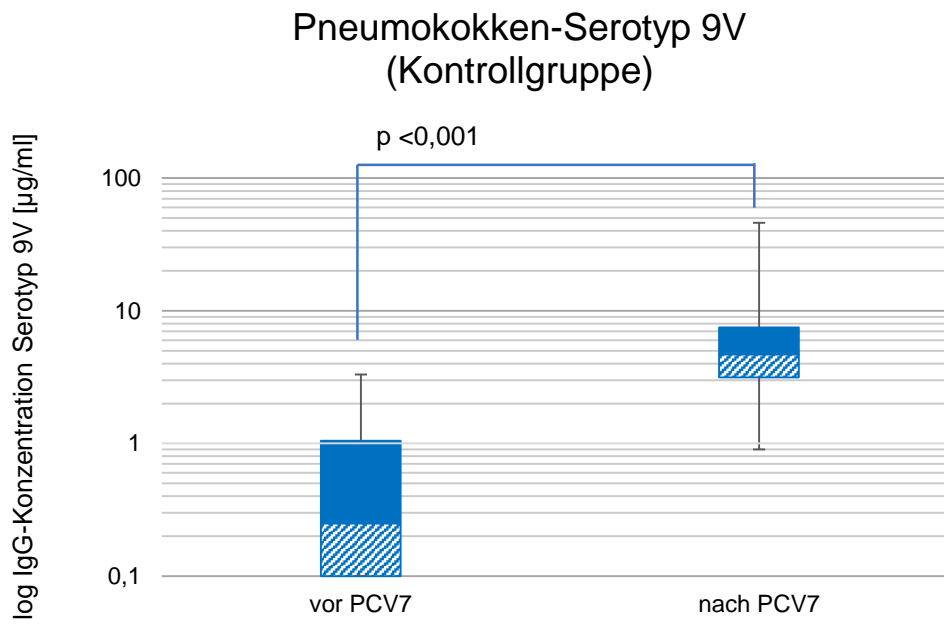


Abb. 16: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 9V (bei „vor PCV 7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml)

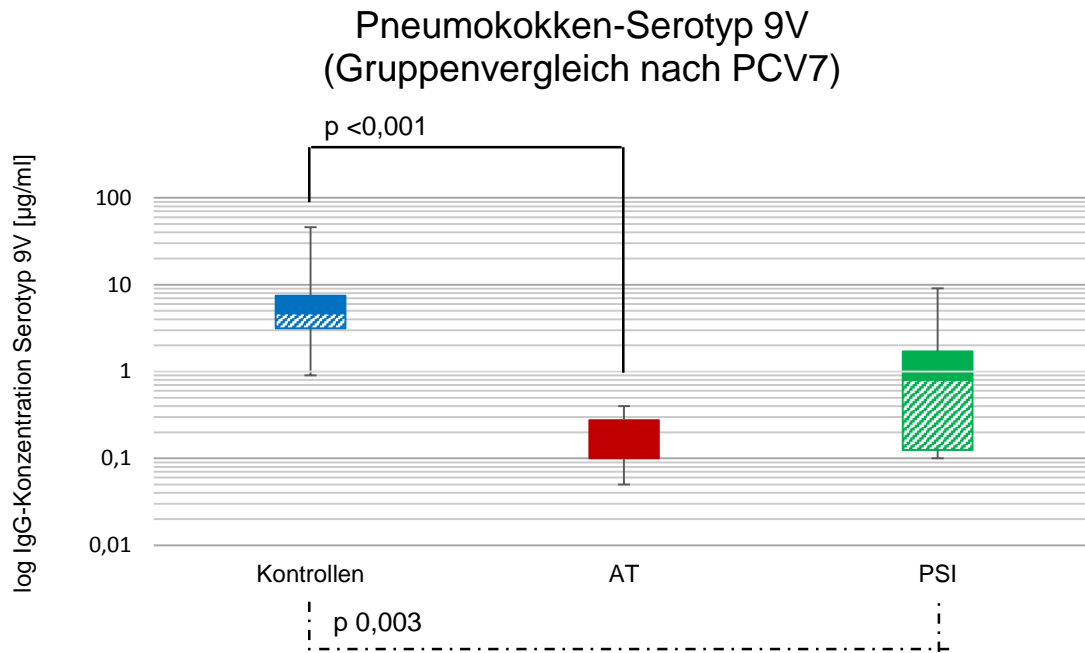


Abb. 17: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 9V (bei AT „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,1 $\mu\text{g/ml}$)

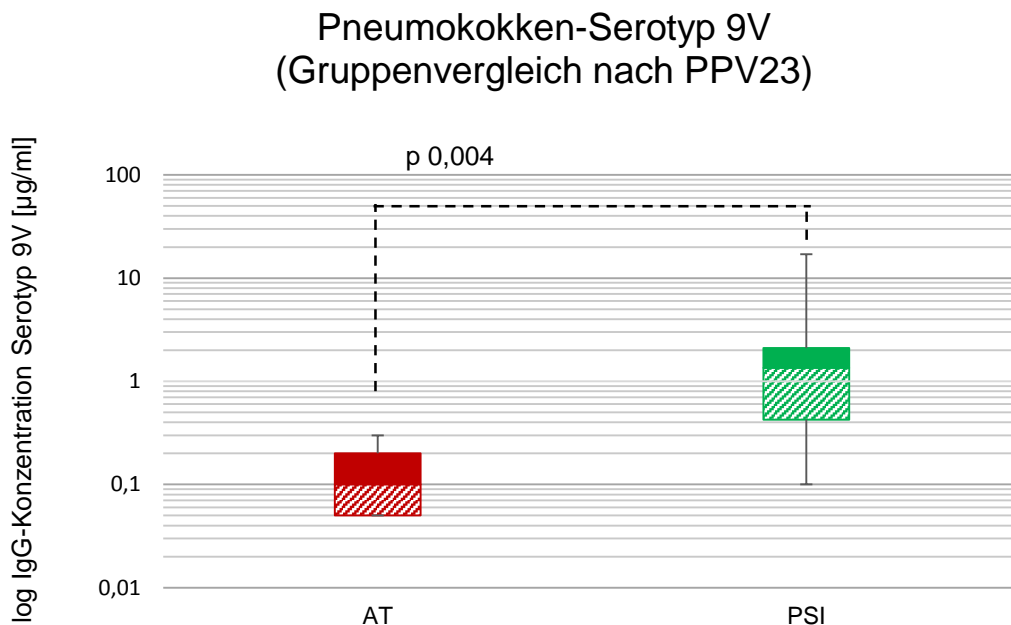


Abb. 18: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 9V (bei AT „nach PPV23“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$)

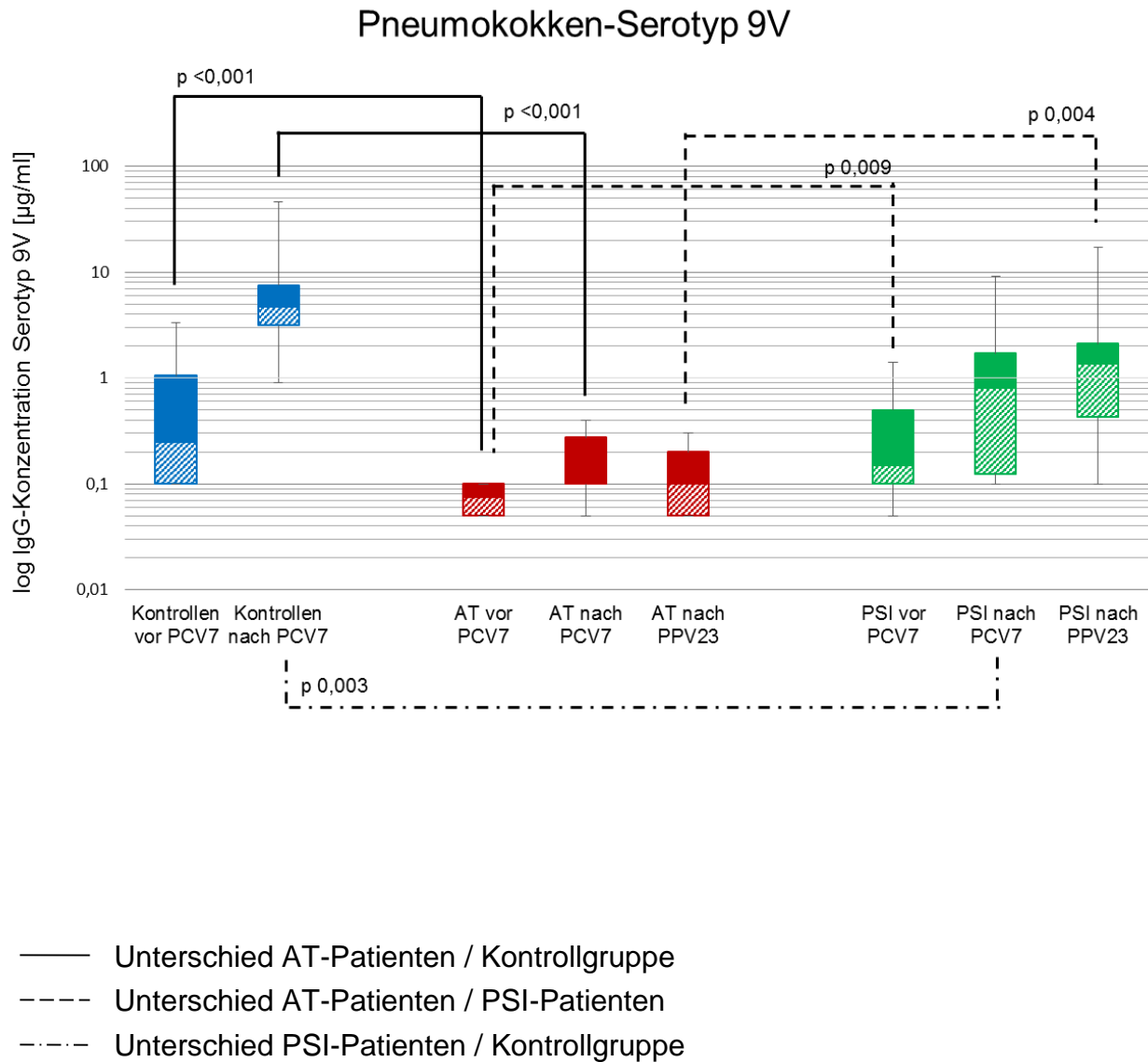


Abb. 19: Gesamtdarstellung der Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT-, PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 9V (bei Kontrollen „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 $\mu\text{g/ml}$; bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$, 75. Quartil und Max. = 0,1 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,1 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PPV23“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$)

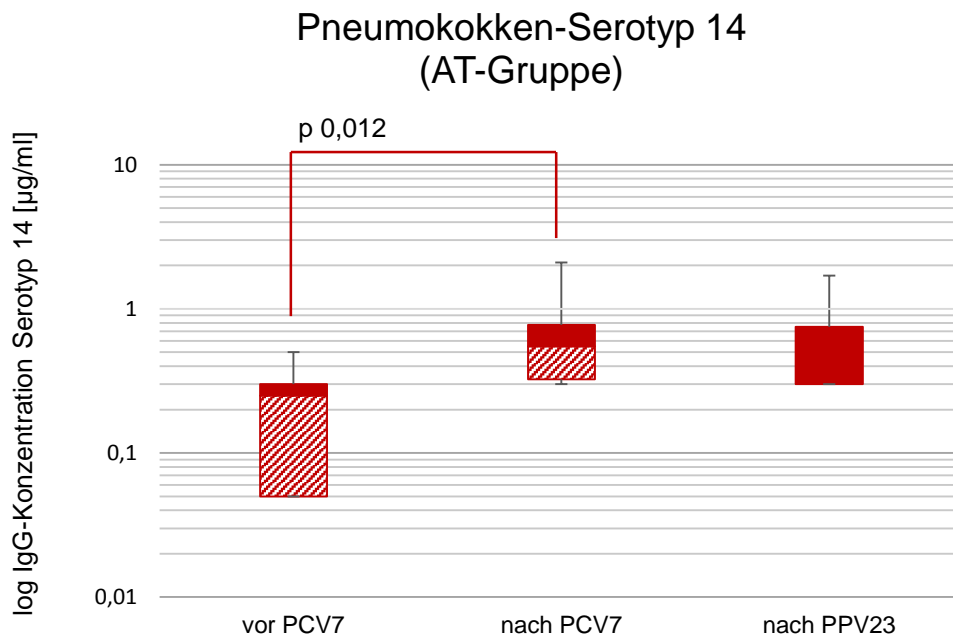


Abb. 20: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 14 (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$, bei „nachPPV23“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,3 $\mu\text{g/ml}$)

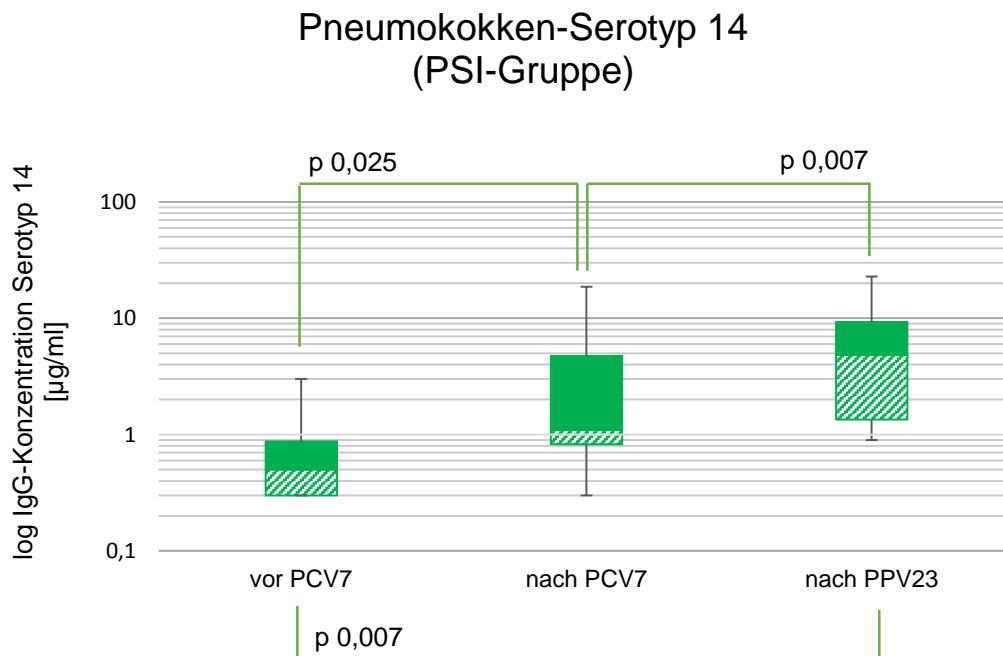


Abb. 21: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 14 (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,3 $\mu\text{g/ml}$)

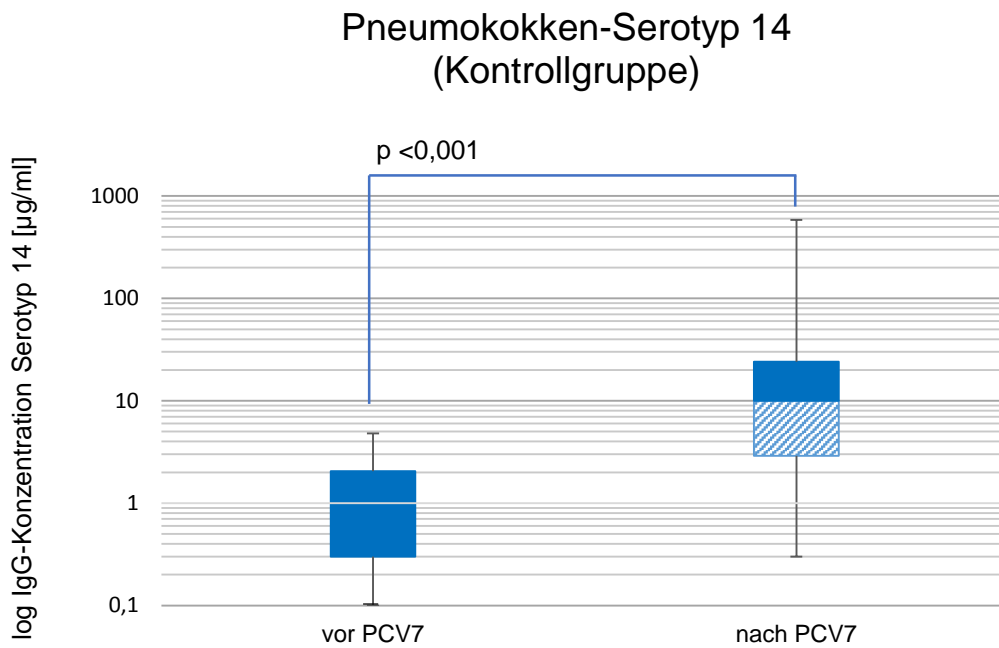


Abb. 22: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 14 (bei „vor PVC7“ sind Median und 25. Quartil = 0,3 µg/ml)

Pneumokokken-Serotyp 14 (Gruppenvergleich nach PCV7)

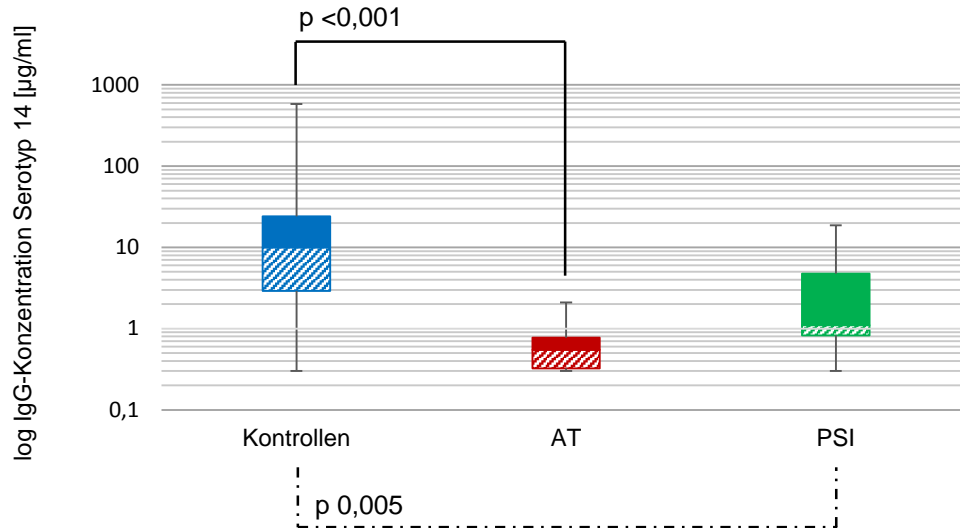


Abb. 23: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 14

Pneumokokken-Serotyp 14 (Gruppenvergleich nach PPV23)

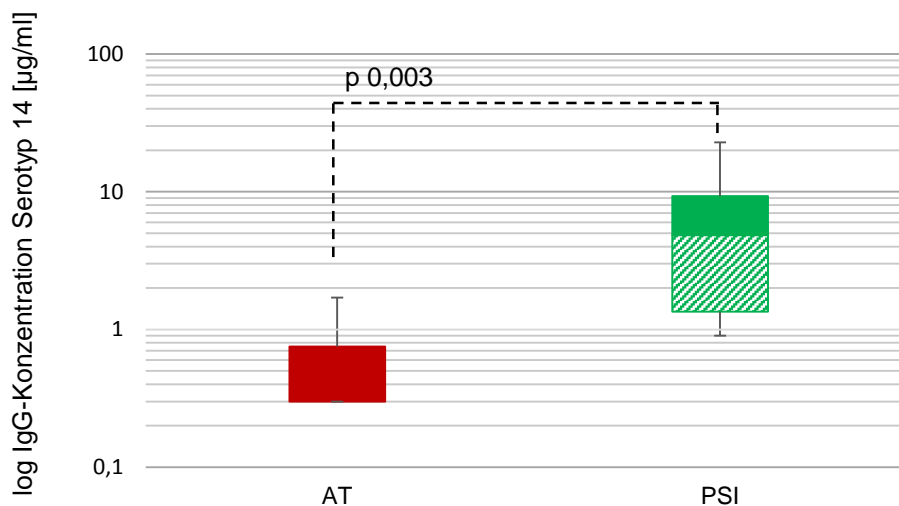
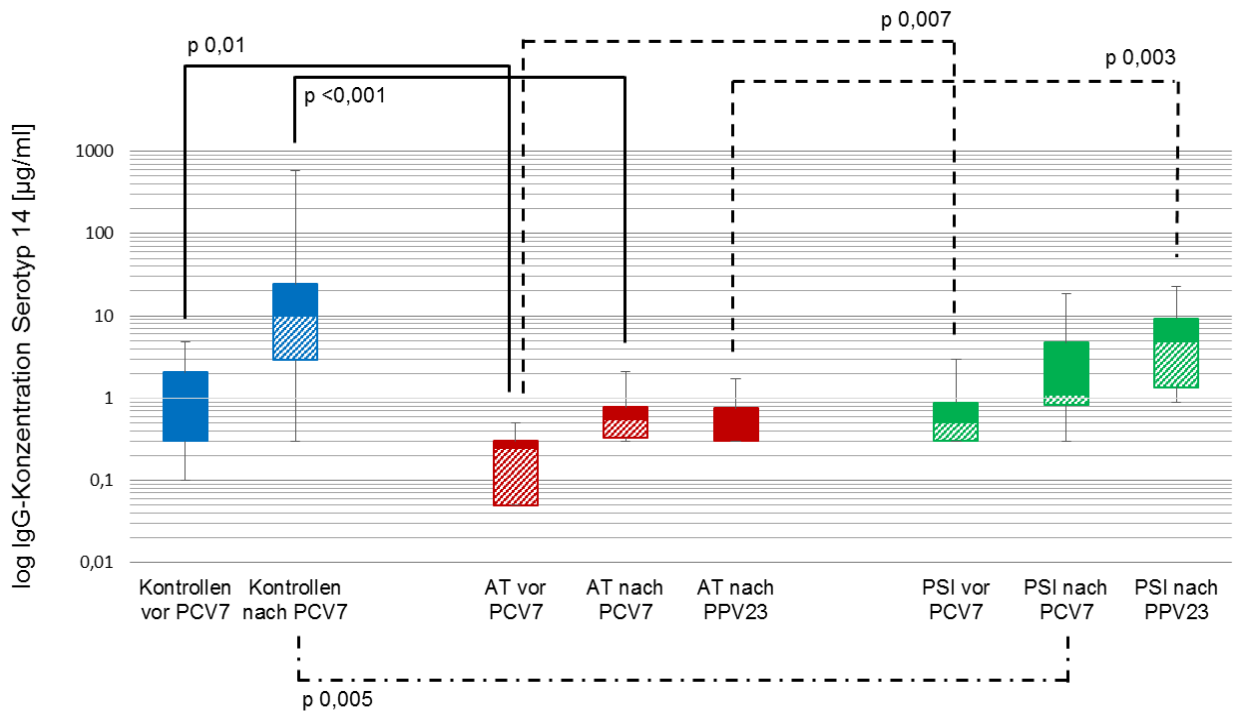


Abb. 24: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 14 (bei AT „nachPPV23“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,3 µg/ml)

Pneumokokken-Serotyp 14



- Unterschied AT-Patienten / Kontrollgruppe
- - - Unterschied AT-Patienten / PSI-Patienten
- · - · Unterschied PSI-Patienten / Kontrollgruppe

Abb. 25: Gesamtdarstellung der Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT-, PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 14 (bei Kontrollen „vor PCV7“ sind Median und 25. Quartil = 0,3 $\mu\text{g/ml}$; bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$, bei „nach PPV23“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,3 $\mu\text{g/ml}$; bei PSI „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,3 $\mu\text{g/ml}$)

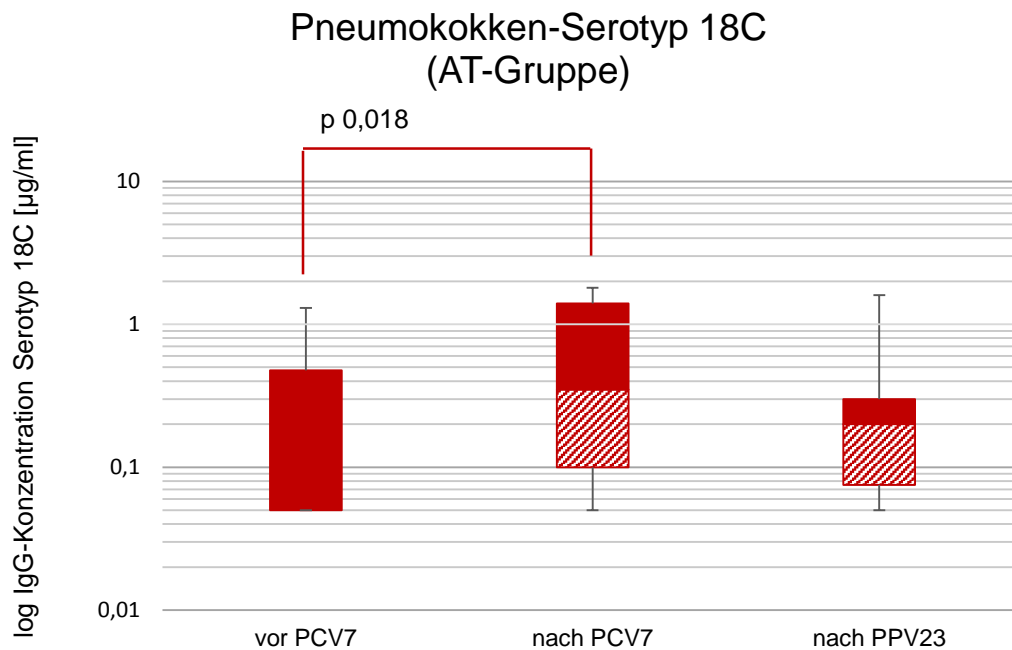


Abb. 26: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 18C (bei „vor PCV7“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml)

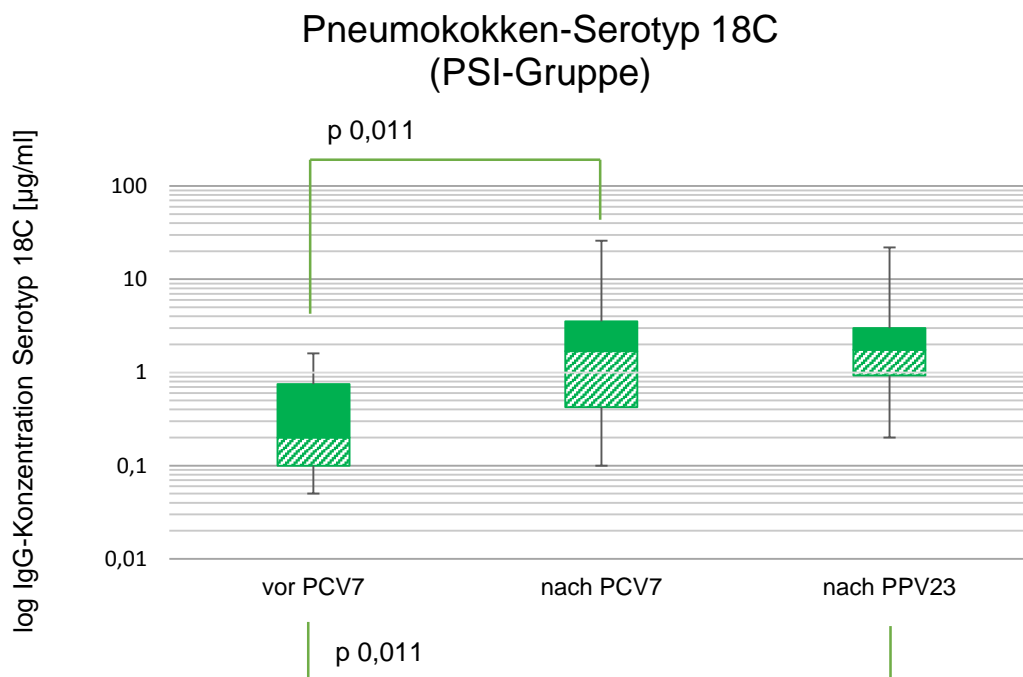


Abb. 27: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 18C

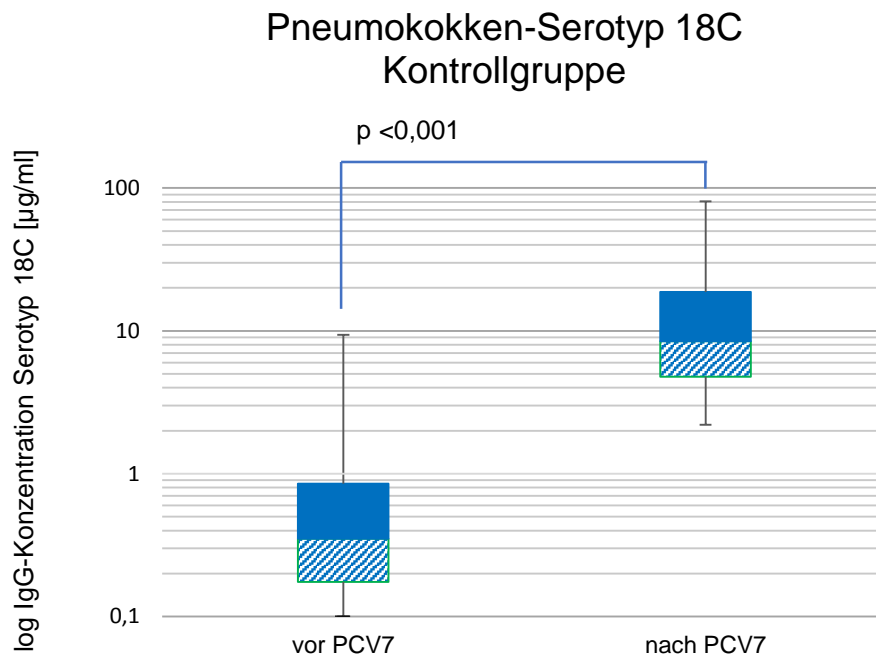


Abb. 28: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 18C

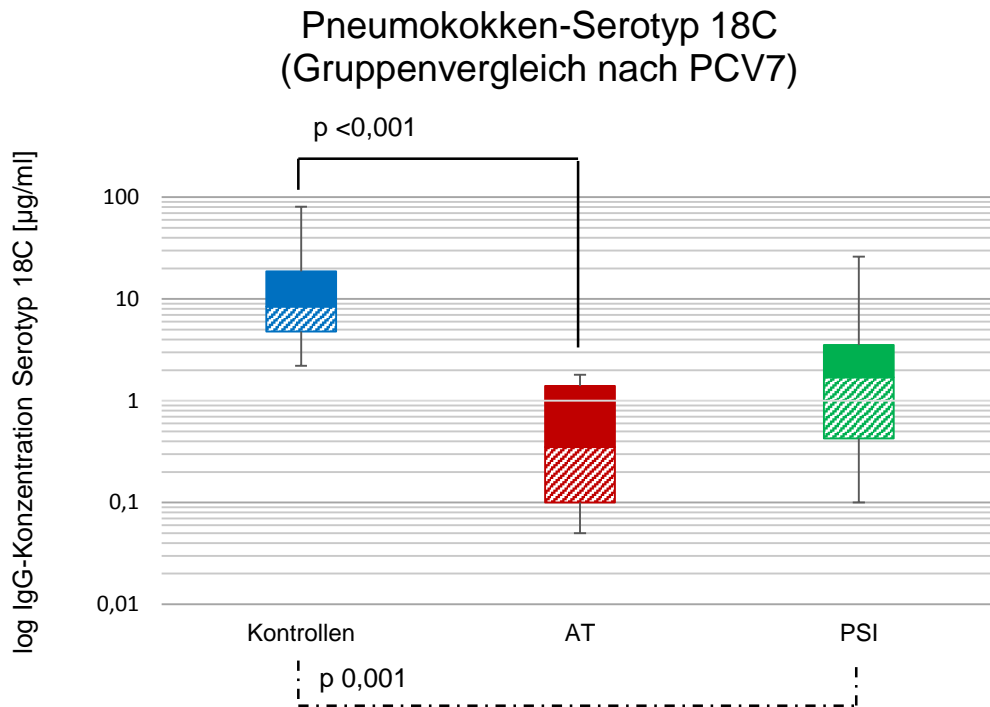


Abb. 29: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 18C

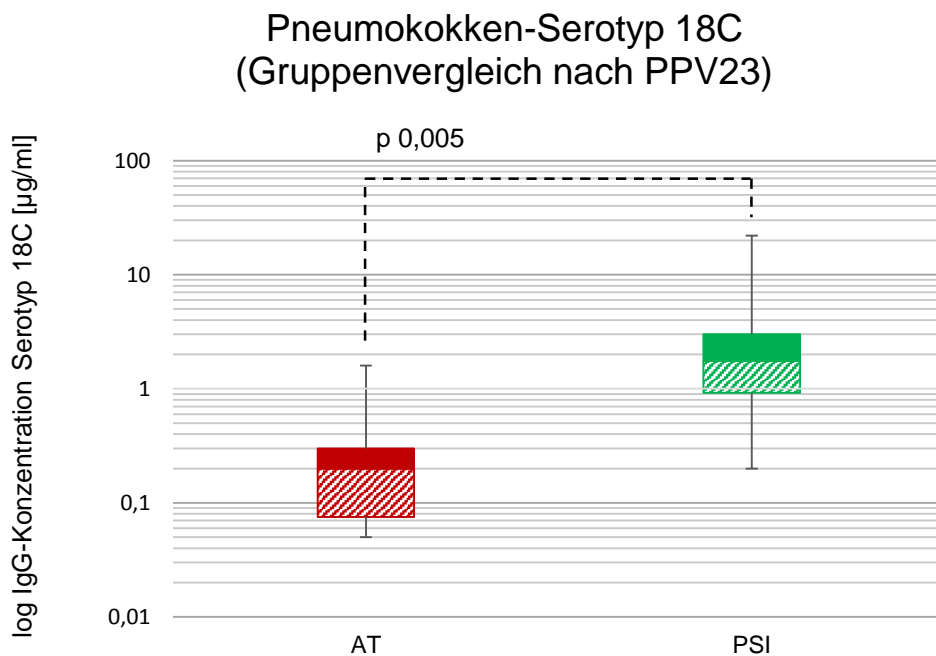
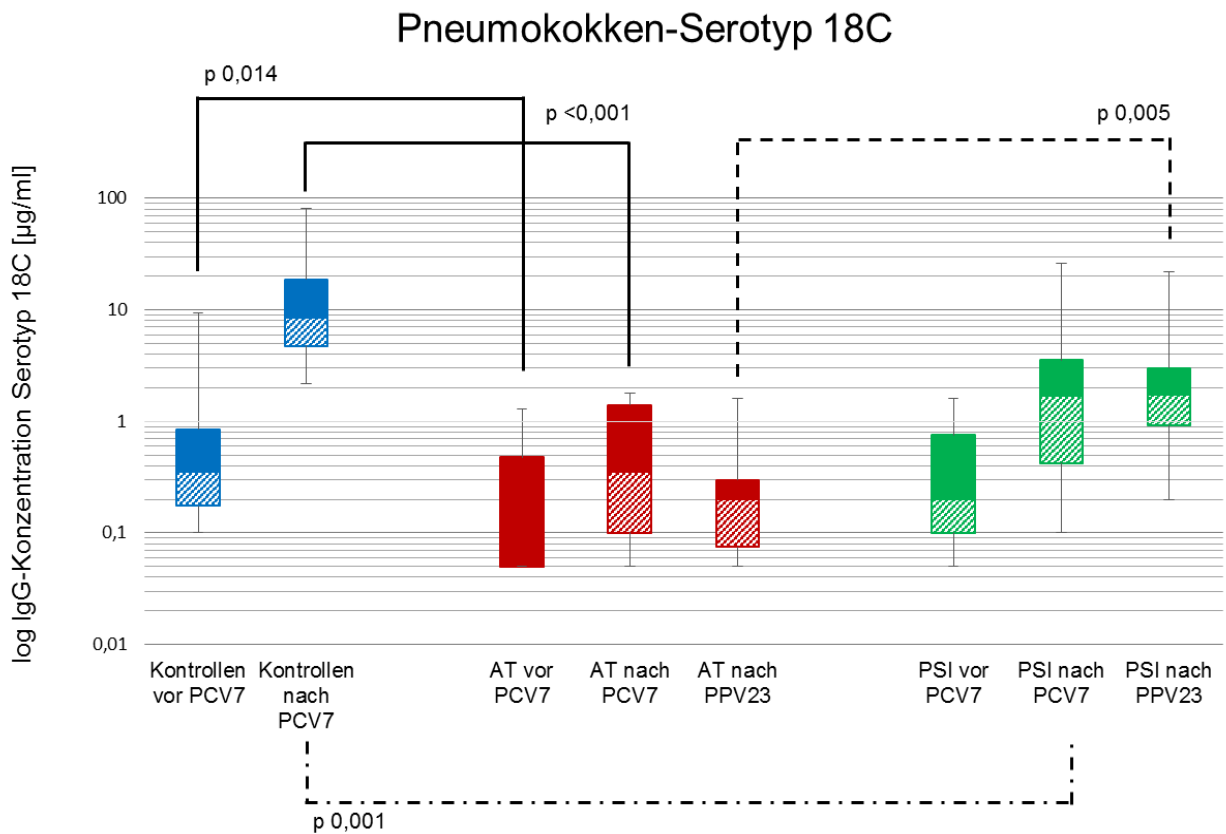


Abb. 30: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 18C



- Unterschied AT-Patienten / Kontrollgruppe
- Unterschied AT-Patienten / PSI-Patienten
- - - Unterschied PSI-Patienten / Kontrollgruppe

Abb. 31: Gesamtdarstellung der Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT-, PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 18C (bei AT „vor PCV7“ sind Median, 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$)

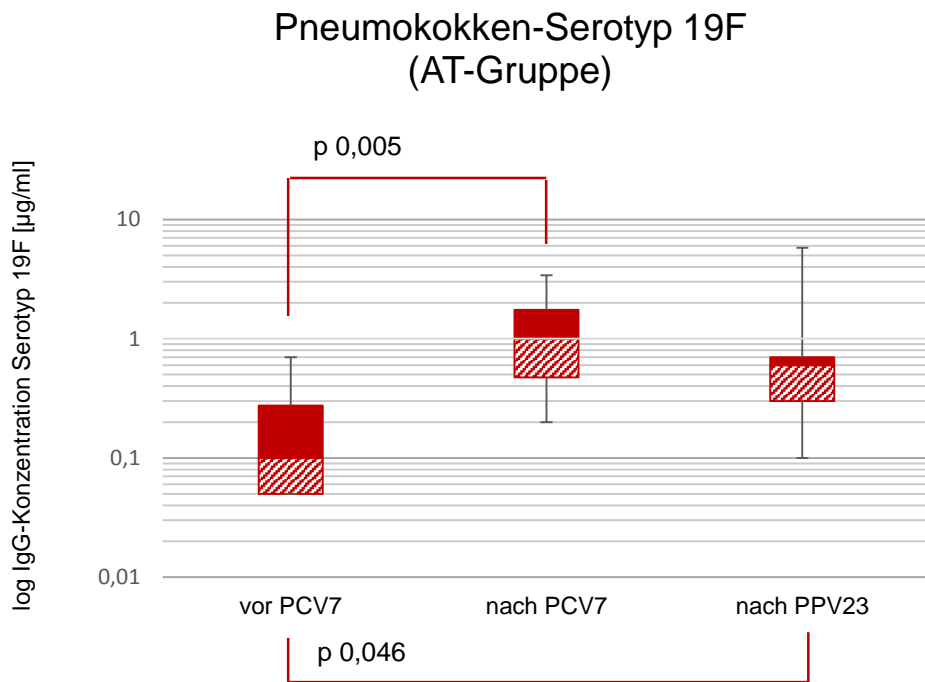


Abb. 32: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 19F (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$)

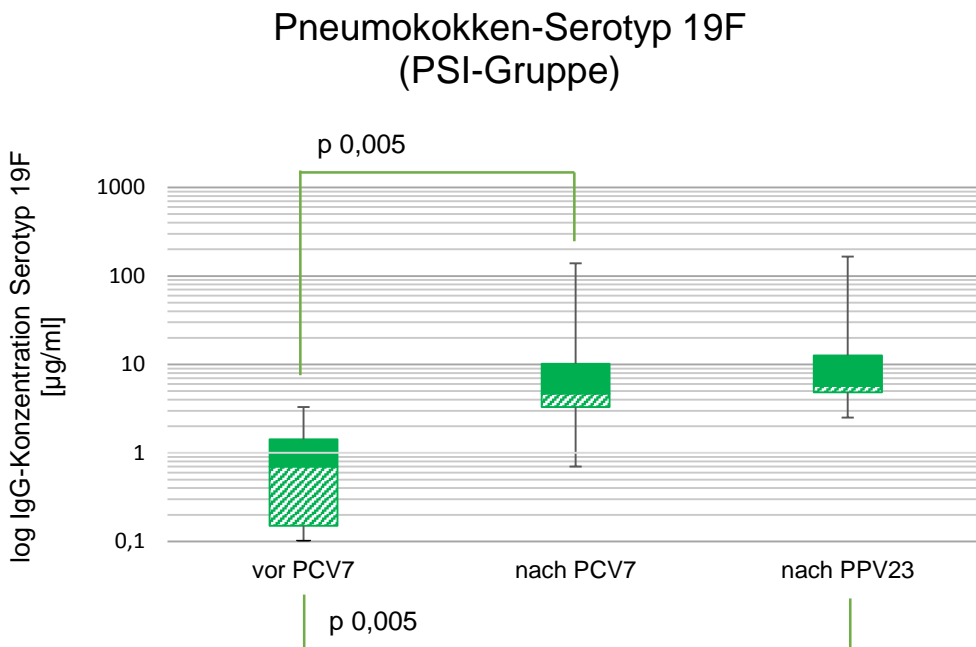


Abb. 33: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 19F

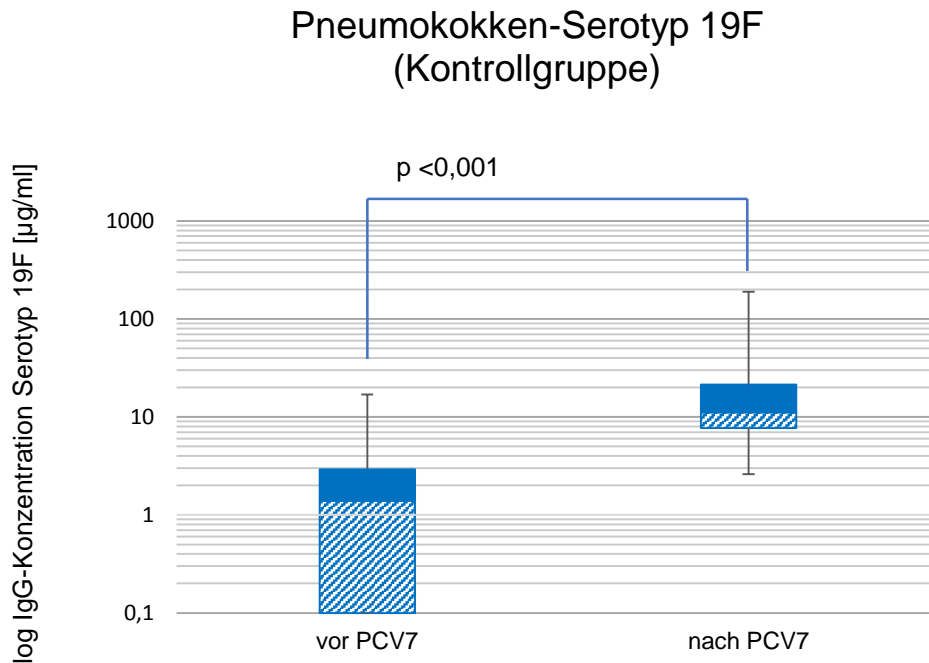


Abb. 34: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 19F (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml)

Pneumokokken-Serotyp 19F (Gruppenvergleich nach PCV7)

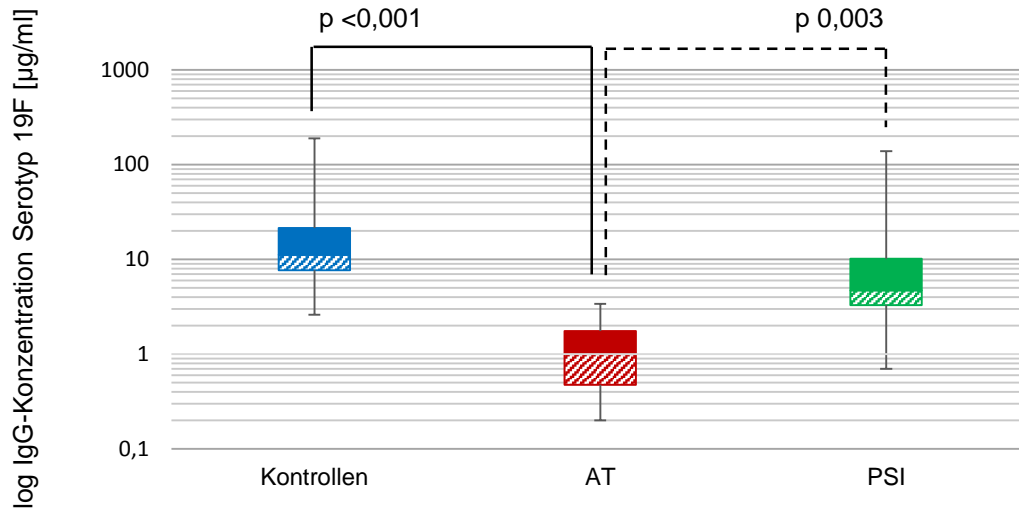


Abb. 35: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 19F

Pneumokokken-Serotyp 19F (Gruppenvergleich nach PPV23)

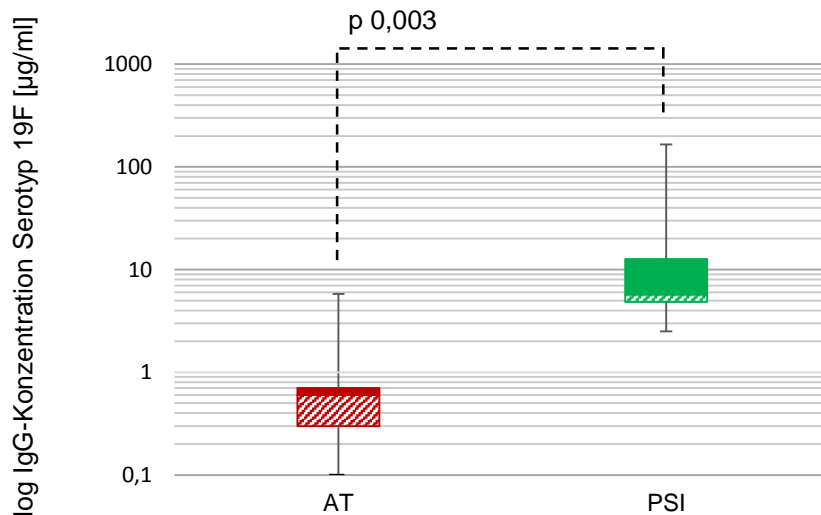
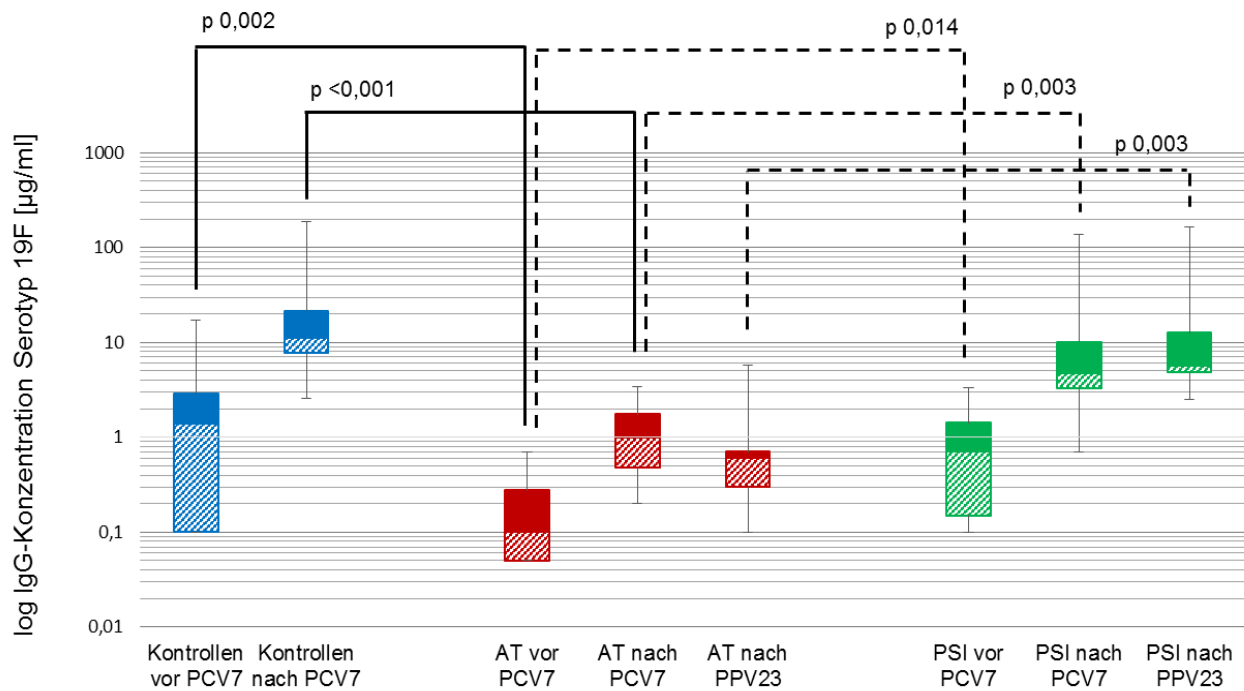


Abb. 36: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 19F

Pneumokokken-Serotyp 19F



- Unterschied AT-Patienten / Kontrollgruppe
- Unterschied AT-Patienten / PSI-Patienten
- .-.- Unterschied PSI-Patienten / Kontrollgruppe

Abb. 37: Gesamtdarstellung Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT-, PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 19F (keine Signifikanzen zwischen PSI-Patienten und Kontrollgruppe; bei Kontrollen „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 $\mu\text{g/ml}$; bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g/ml}$)

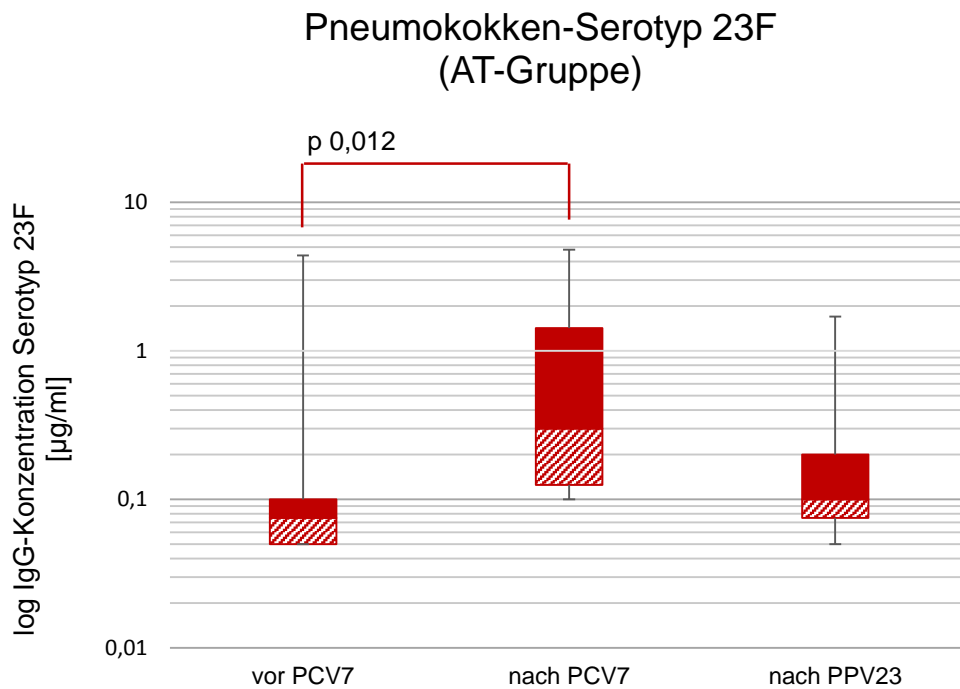


Abb. 38: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 23F (bei „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 µg/ml)

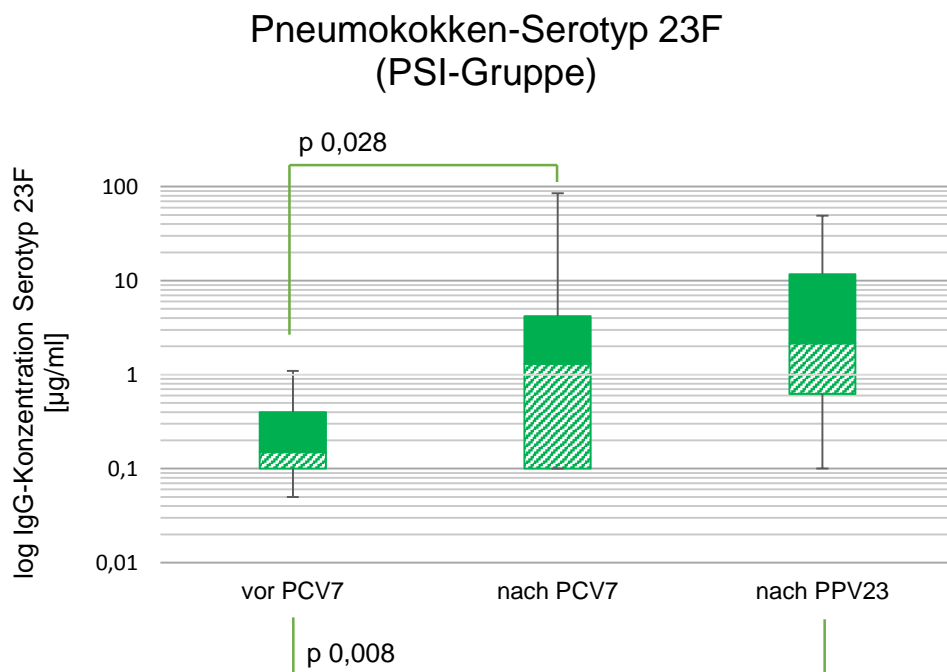


Abb. 39: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der PSI-Gruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung und nach PPV23-Impfung für Serotyp 23F (bei „nach PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 µg/ml)

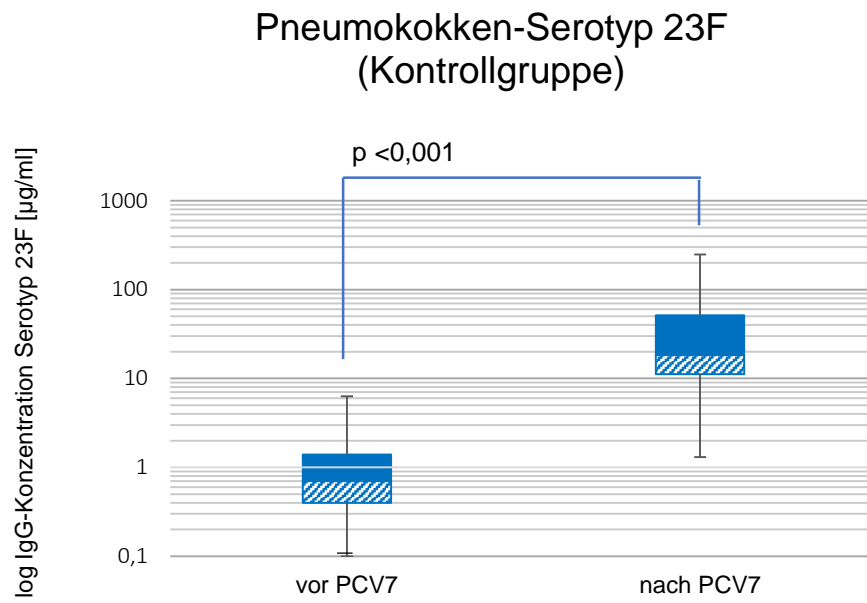


Abb. 40: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontrollgruppe vor und nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 23F

Pneumokokken-Serotyp 23F (Gruppenvergleich nach PCV7)

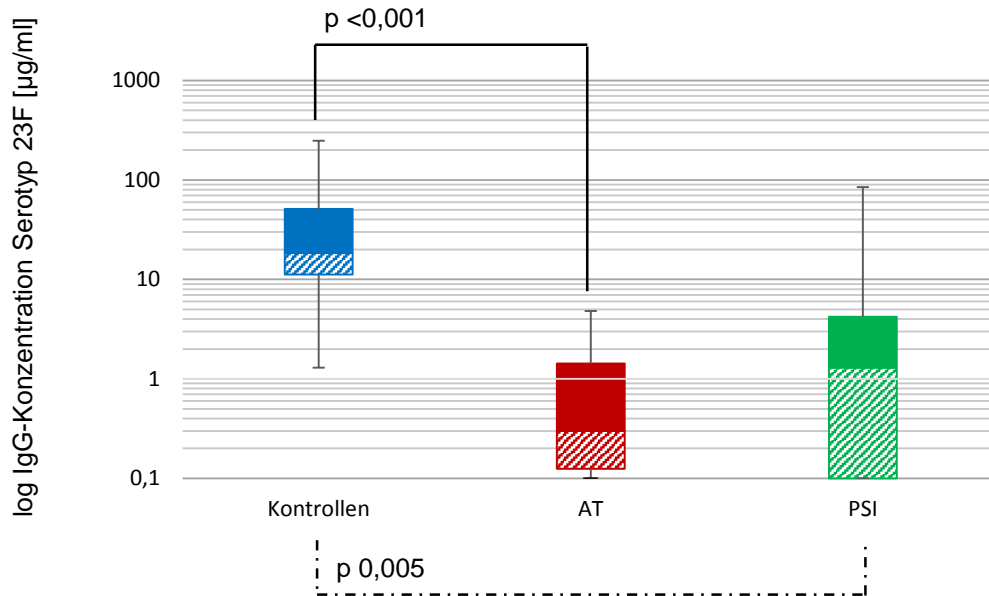


Abb. 41: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe nach 2-facher PCV7-Impfung für Serotyp 23F (bei PSI „nach PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 $\mu\text{g/ml}$)

Pneumokokken-Serotyp 23F (Gruppenvergleich nach PPV23)

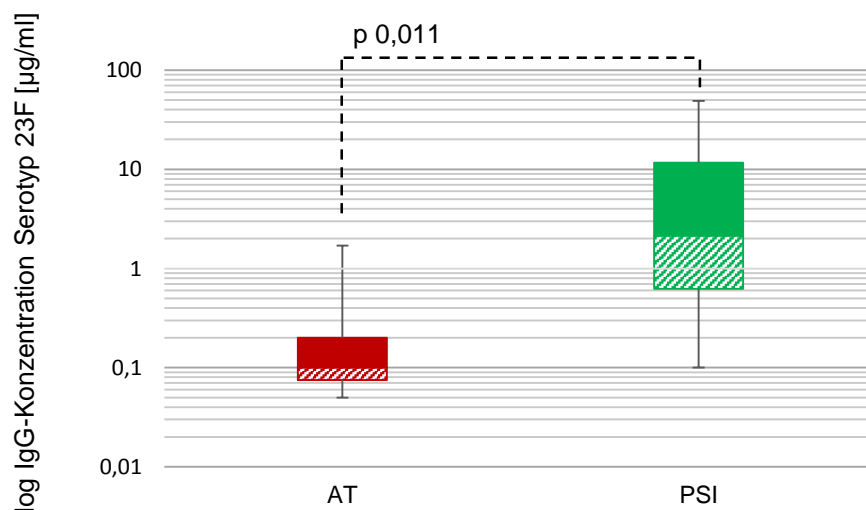


Abb. 42: Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanzwerte der AT- und PSI-Gruppe nach PPV23-Impfung für Serotyp 23F

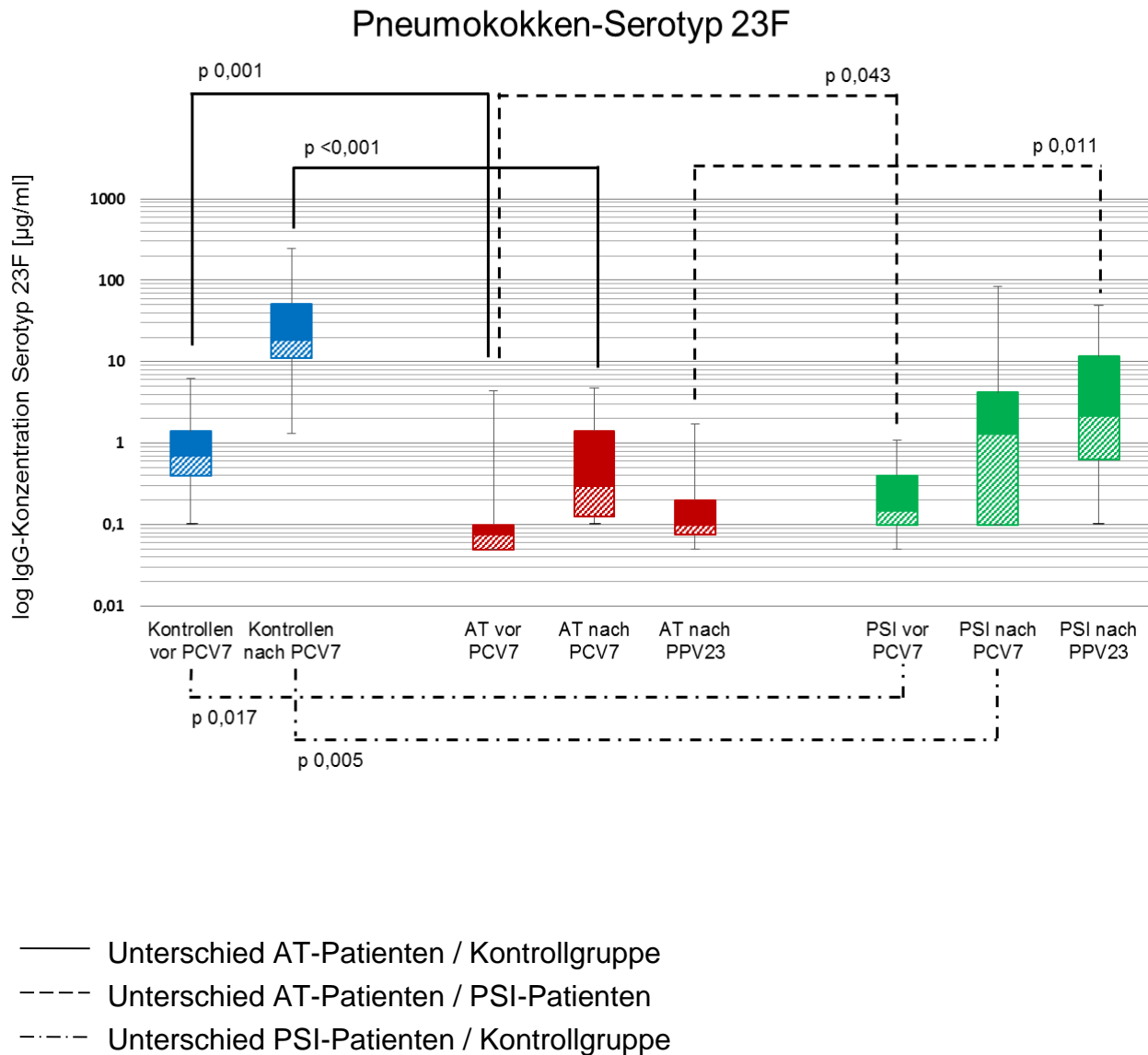


Abb. 43: Gesamtdarstellung Boxplots mit Median, 25. und 75. Quartile, Min. und Max. sowie Signifikanz-Werte der Kontroll-, AT-, PSI-Gruppe vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Serotyp 23F (bei AT „vor PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$; bei PSI „nach PCV7“ sind 25. Quartil und Min. = 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

4.3.6 Grafische Darstellung der serotypenspezifischen Median-Titerverläufe mit Quartilsabständen

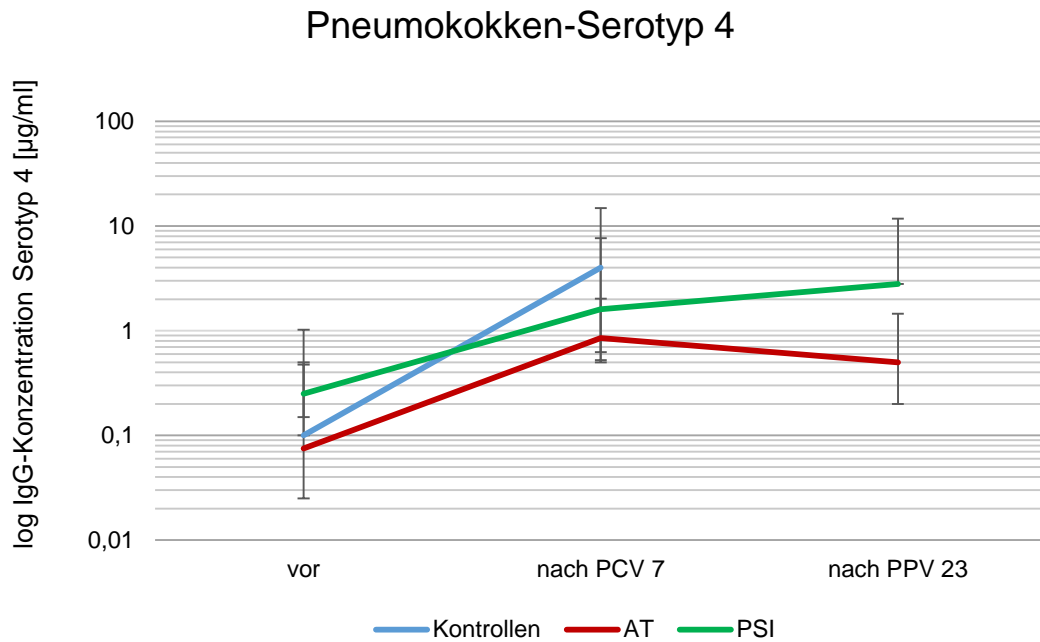


Abb. 44: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 4 vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

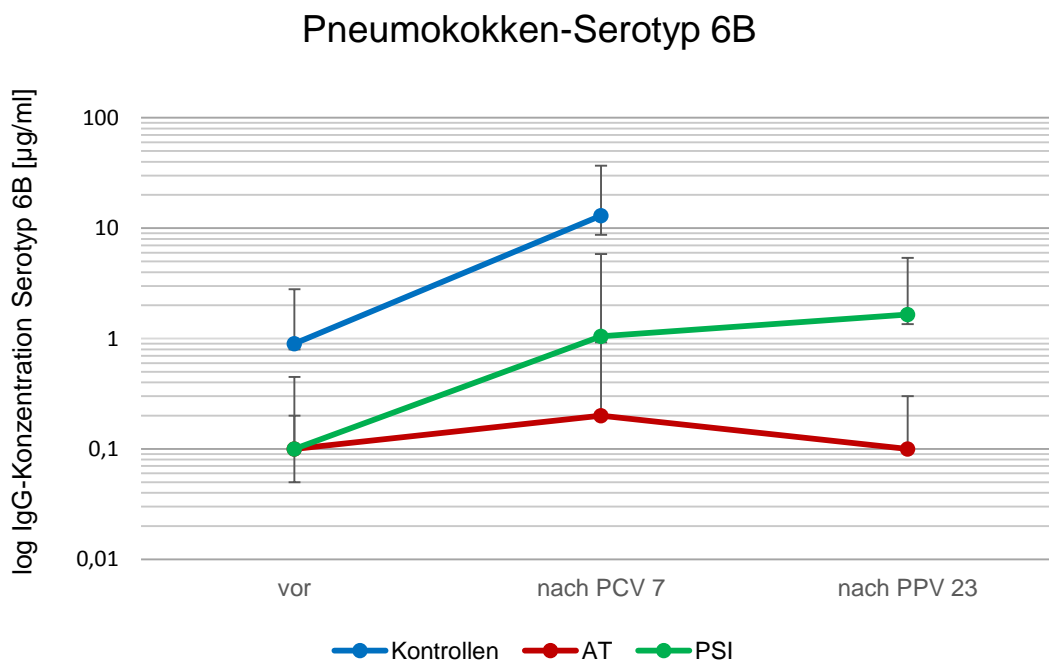


Abb. 45: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 6B vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

Pneumokokken-Serotyp 9V

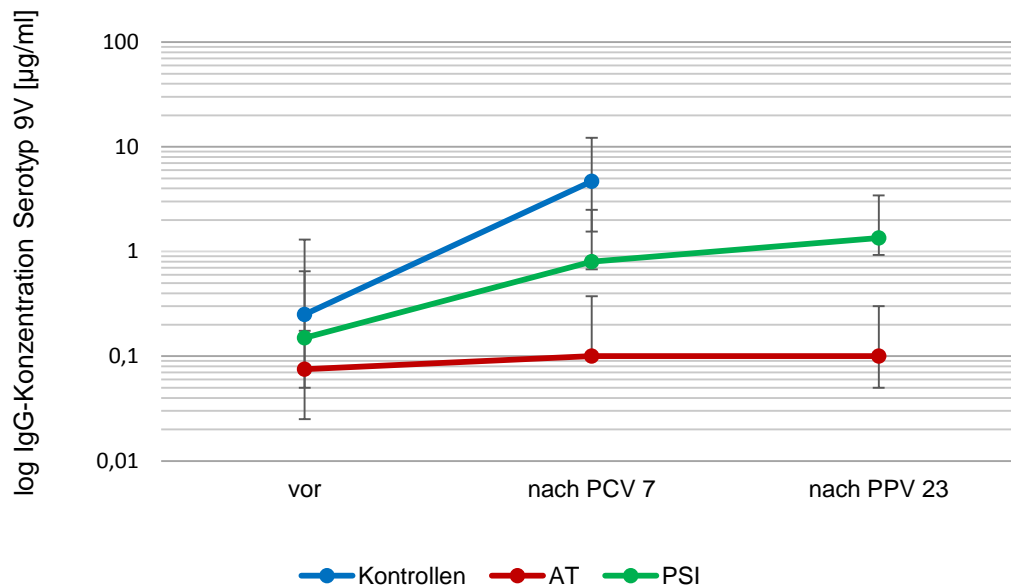


Abb. 46: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 9V vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

Pneumokokken-Serotyp 14

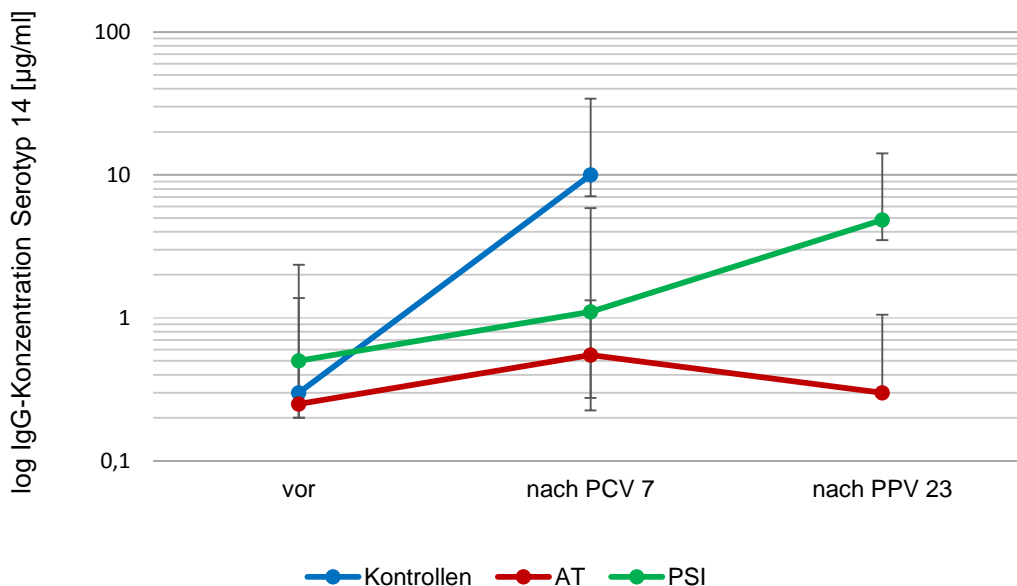


Abb. 47: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 14 vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

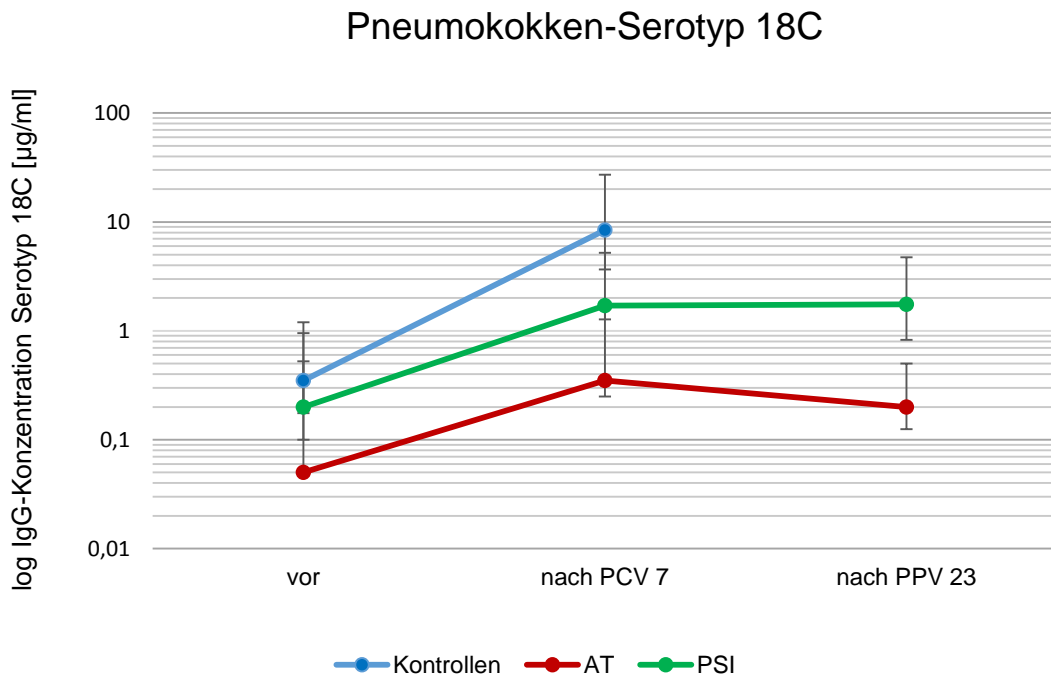


Abb. 48: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 18C vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

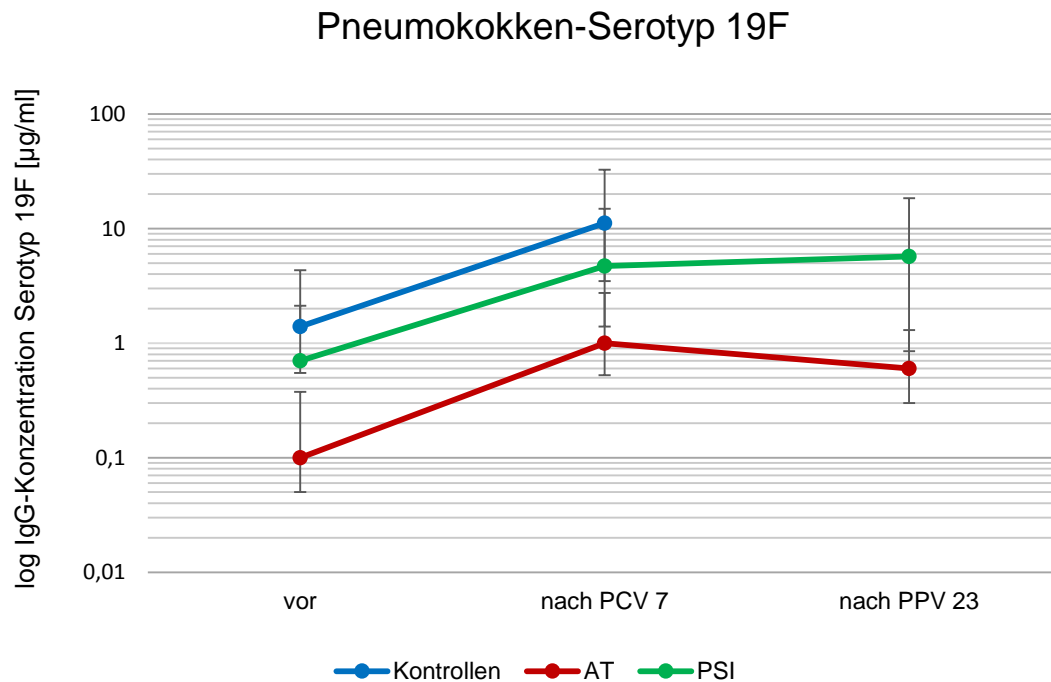


Abb. 49: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 19F vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

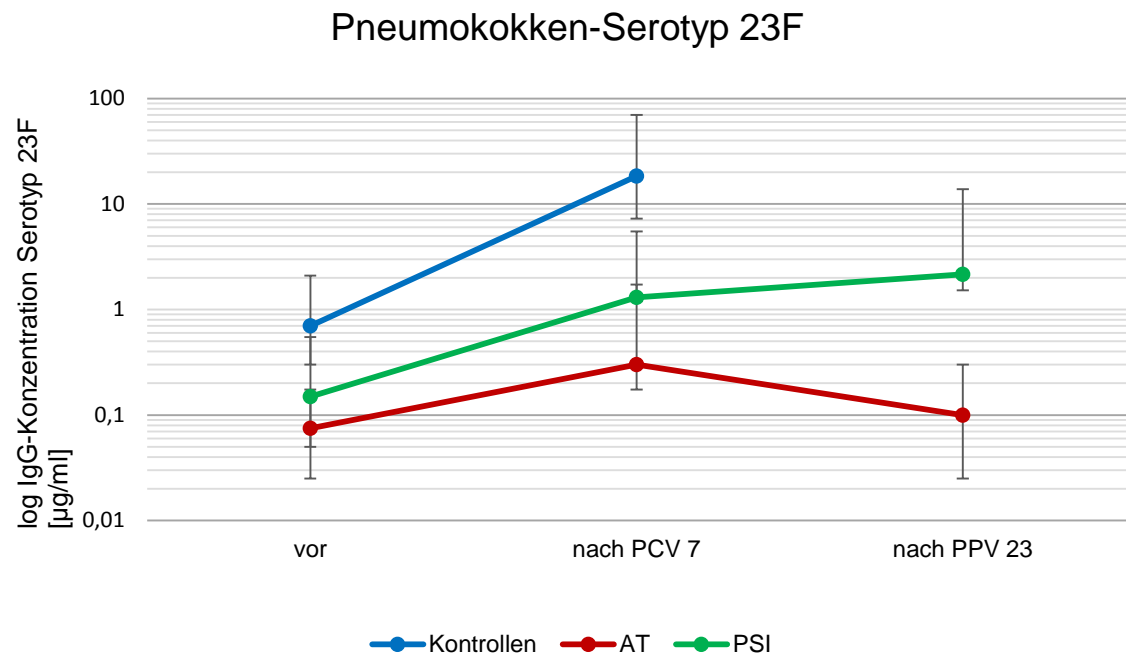


Abb. 50: Titerverläufe (Mediane mit 25. und 75. Quartil) Serotyp 23F vor und nach 2 PCV7-Impfungen und nach einer PPV23-Impfung für Kontroll-, AT- und PSI-Gruppe

5. Diskussion

Die vorliegende nicht-interventionelle Studie mit historischer Kontrollgruppe hatte zum Ziel, den Vakzinierungserfolg einer Pneumokokken-Impfung in den beiden immunsupprimierten Patientenkollektiven AT und PSI zu verbessern. Sie zeigte, dass die 2-malige PCV-Impfung für einen Großteil der beiden immundefizienten Patientengruppen immunogen ist, wobei die Effekte schwächer ausgeprägt sind als bei Gesunden. Die PSI-Patienten zeigten eine stärkere Impfantwort als die AT-Patienten, jedoch schwächer als die Kontrollgruppe. Die anschließende Boosterung mit PPV23 zeigte bei den PSI-Patienten einen weiteren, moderaten Titeranstieg, obwohl die Patienten vor Studienbeginn PPV23-Non-Responder waren. Die AT-Patienten blieben PPV23-Non-Responder.

Im Folgenden werden die Gründe für die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen sowie Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse diskutiert und vergleichbare Studien dargestellt. Zunächst sollen die Grundlagen der beiden Immundefekte erläutert und Erkenntnisse zur Impfantwort für beide Erkrankungen zusammengefasst werden.

5.1 Pneumokokkenimpfung bei AT

Die Impfantwort auf Pneumokokken-Impfungen wurde bei AT-Patienten seit den 1980er Jahren untersucht, vorwiegend jedoch nach PPV. Es existieren nur wenige Studien zu PCV. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hatte zuvor eine PPV nicht zu ausreichenden Impfantworten geführt (Daten nicht gezeigt). Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen: nach PPV23-Impfung zeigte sich in der Studie von Sanal et al. bei 76 % (1999) bzw. bei 71 % (2004b) der Patienten mit AT eine unzureichende Antikörperantwort (Cut-off bei 20 U/ml). Diese Ergebnisse wurden in einer späteren Studie von Guerra-Maranhao et al. (2006) unter Verwendung desselben Impfstoffs, jedoch mit anderen Response-Kriterien (4-facher Anstieg bzw. postvakzinaler Titer $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ im ELISA) bei AT-Patienten reproduziert: 6 von 14 Patienten (43 %) zeigten keine ausreichende Impfantwort auf die 6 getesteten Serotypen.

Da PPV bei AT-Patienten keinen Schutz aufbaute, untersuchten Sanal et al. (2004a) die Immunogenität einer PCV bei AT-Patienten, jedoch ohne Kontrollgruppe. Response-Kriterien waren postvakzinaler Titer $> 10 \text{ U/ml}$ und ein mindestens 2-facher Anstieg. Ins-

gesamt zeigten sich Titeranstiege, die aber meist die Response-Kriterien verfehlten. Für die Serotypen 14, 19 und 23 waren die Titerdifferenzen vor und nach Impfung zwar signifikant, jedoch produzierten nur 2 von 14 Patienten Titer > 10 U/ml in einem Serotyp. Zumindest zeigten die Patienten, die auf die PPV gar nicht reagiert hatten, einen leichten Titer-Anstieg nach Konjugatimpfung. Die einmalige Konjugatimpfung war also insgesamt wenig erfolgreich bei AT-Patienten. In einer prospektiven Studie von Schubert et al. (2004) zeigten 80 % der in dieser Studie untersuchten AT-Patienten eine ausreichende Impfantwort bei einem Cut-Off-Wert von $> 1,0$ mg/ml nach 2-maliger PCV7-Impfung bei zuvor erfolgloser Impfung mit PPV23. Die bereits zuvor erwähnte norwegische Arbeitsgruppe um Stray-Pedersen (2005) kombinierte eine PCV und PPV23. Nach einmaliger PVC7 zeigten AT-Patienten hier keinen signifikanten Titer-anstieg in 6 Serotypen, während alle Patienten nach der PPV23-Boosterung nach durchschnittlich 9 Monaten mit einem signifikanten Titeranstieg für die Serotypen 4, 14 und 19F sowie in einem PPV23-Mix-ELISA reagierten. Die Kombinationsimpfung führte durchschnittlich zu einem 3-fachen Titeranstieg (je nach Serotyp 1,5- bis 7-fach, verglichen mit einem 9- bis 34-fachen Anstieg in der Kontrollgruppe). Bei den AT-Patienten zeigten 6 von 9 nach PPV23-Booster protektive Titer im PPV23-Mix ($> 2,5$ U/ml). Während also die ersten Pneumokokken-Impfstudien bei AT-Patienten unter Verwendung von PPV eine fehlende bis mäßige Impfantwort zeigten und nach Konjugatimpfung zwar bessere, aber bei Sanal et al. (1999, 2004a) bei einmaliger Impfung weiterhin mangelhafte Erfolge, jedoch bei Schubert et al. (2004) nach 2-facher PCV7-Impfung überwiegend positive Impfantworten zu verzeichnen waren, scheint die Kombination aus PCV7 plus PPV-Booster, wie Stray-Pedersen et al. (2005) zeigten, eine deutlich bessere Immunreaktion zu generieren. Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit geht einen Schritt weiter: es wurden 2 PCV7 mit einer PPV23-Boosterung kombiniert. Es war zu hoffen, dass sich der Impferfolg durch mehrfache PCV steigern lässt. Nach 2 PCV-Impfungen waren immerhin 70 % der AT-Patienten Responder (postvakzinaler Titer $> 1,0$ μ g/ml oder 2-facher Anstieg in 5 von 7 Serotypen), d.h. die meisten Patienten profitierten von der zweimaligen PCV. Damit übersteigt die Responderrate die Ergebnisse nach einmaliger PCV7-Impfung aus den o.g. Studien. Diese Rate liegt jedoch unter der Responderrate der Kontrollgruppe (100 %). Nach PPV23-Boosterung zeigte sich jedoch entgegen der Studie von Stray-Pedersen et al. (2005) kein weiterer Titeranstieg, sondern offenbar sogar ein Titerabfall. Die

Blutentnahme zur Titerbestimmung nach der zweiten PCV7 fand 4 bis 6 Wochen nach dieser statt. Da zum gleichen Zeitpunkt die PPV23 durchgeführt wurde, sind die Titer nach PCV7 gleichzeitig die Ausgangstiter vor PPV23-Boosterung.

5.1.1 Andere Impfungen bei AT

Auch wenn das Impfschema in der vorliegenden Arbeit ein zufriedenstellendes Ansprechen zeigte, ist es aufgrund des variablen Immundefektes der AT-Patienten nicht überraschend, dass sie schwächer auf die Impfungen reagierten als Gesunde. Die spezifische IgG-Produktion zeigte bei AT-Patienten auch gegenüber anderen Impfungen oder Infektionen variable Ergebnisse (Stray-Pedersen et al., 2004). Bei nur 6 bzw. 7 von 11 Patienten zeigten sich protektive Diphtherie- bzw. Tetanus-Titer trotz zurückliegender Impfung. Von 7 HiB-Geimpften (Haemophilus-influenzae-B-Konjugat-Impfung) reagierten nur 4 mit schützenden HiB-Titern. Die genannten Impfungen reflektieren die T-Zell-Funktion bzw. die gestörte T-Zell-abhängige Immunität der AT-Patienten. Jedoch hatten alle 6 Patienten, die aus dem genannten Kollektiv an Varizellen erkrankt waren, Varizellen-IgG-Antikörper. Von 8 Patienten, die gegen MMR geimpft wurden, zeigten dagegen nur 5 bzw. 6 schützende Masern- bzw. Röteln-Titer (Stray-Pedersen et al., 2004).

5.2 Pneumokokkenimpfung bei PSI

Sorensen et al. (1998a) untersuchten bereits 1998 Kinder mit Infektneigung, die nicht auf PPV23 reagiert hatten, d.h. ein vergleichbares Kollektiv zu den PSI-Patienten der vorliegenden Arbeit. Ein Teil der Patienten wurde wiederholt mit PPV geimpft, wobei sich keinerlei Boostereffekt zeigte. Wer demnach einmal in der Impfantwort versagt, braucht nicht erneut mit einem PPV geimpft zu werden. Bei allen mit PCV7 Geimpften zeigte sich eine gute Impfantwort in allen Serotypen. Die Impfantwort fiel am niedrigsten bei dem schwach immunogenen Serotyp 6B aus, während die höchsten Impftiter für den stark immunogenen Serotyp 14 beobachtet wurden. In einer anderen Studie zeigten alle 5 Kinder mit PSI einen mindestens 4-fachen Titeranstieg in 4 von 7 Serotypen nach PCV-Impfung (Lakshman et al., 2003).

Zielen et al. (2000) untersuchten die Impfantwort bei 22 infektanfälligen Kindern mit PSI nach 2 PCV. Unter Verwendung derselben Responsekriterien wie in der vorliegenden

Arbeit fand sich in Zielens Patientenkollektiv eine geringere Responderrate (50 % versus 70 %). Dies ist damit zu erklären, dass die Patienten im Gegensatz zur vorliegenden Studie zu etwa 50 % weitere humorale Immundefekte wie IgG2- und IgA-Mangel zeigten und somit stärker in ihrer Immunantwort eingeschränkt waren als die Patienten der vorliegenden Studie mit isolierter PSI.

5.3 Vergleich zwischen AT- und PSI-Patienten

Die AT-Patienten in der vorliegenden Arbeit hatten in der Vergangenheit nicht auf PPV23 reagiert, für welche jedoch selbst bei Gesunden eine Effektivität von nur 47 bis 70 % bekannt ist (Broome und Breiman, 1991; Fiebach und Beckett, 1994; Fine et al., 1994; Shapiro et al., 1991; Sims et al., 1988; Spika et al., 1990).

Wie oben dargelegt, sind bei AT-Patienten die zelluläre und humorale Immunität variabel defekt. Sie können demnach nicht wie Gesunde auf die Konjugatimpfung reagieren, was sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestätigt. Dennoch zeigte die PCV-Impfung einen Vorteil gegenüber der alleinigen PPV23-Impfung. Die bessere Impfantwort der AT-Patienten nach PCV7 lässt sich mit der Tatsache vereinbaren, dass der Immundefekt bei AT unterschiedlich ausgeprägt ist und dass die zelluläre Abwehr zwar eingeschränkt ist, durchaus aber eine variable Restfunktion hat.

Bei PSI ist nur die spezifische Antikörperbildung gegen Polysaccharid-Antigene defizitär, während die übrigen Funktionen des Immunsystems intakt sind. PSI-Patienten reagieren demnach uneingeschränkt auf die Konjugatimpfung. Es ist demnach nicht überraschend, dass sich die kombinierte Pneumokokken-Impfung bei PSI-Patienten erfolgreicher als bei AT-Patienten darstellt.

5.4 Pneumokokken-Konjugatimpfung bei anderen Risikopatienten

Die Immunogenität von PCV7 wurde auch für Erwachsene und Kinder mit anderen Grunderkrankungen und Risikofaktoren belegt, wie Sichelzellanämie bei O'Brien et al. (2000), rezidivierende Otitiden bei Barnett et al. (1999), HIV bei King et al. (1997), Asplenie bei Stanford et al. (2009) und nach Hodgkin-Lymphom bei Chan et al. (1996). Chan et al. (1996) verwendeten ein Impfschema bei Patienten nach Hodgkin-Lymphom vergleichbar zur vorliegenden Arbeit: die Patienten wurden zunächst einmalig mit PCV7 immunisiert und anschließend mit PPV geboostert. Die PCV7-geprimten Patienten

zeigten eine stärkere Antikörperproduktion nach der PPV-Boosterung als die ausschließlich mit PPV Geimpften. Die Induktion von Memory-B-Zellen durch die Konjugatimpfung scheint somit in dieser Risikogruppe belegt.

5.5 Einflussfaktoren auf Pneumokokken-Impfantwort und Ergebnisinterpretation

5.5.1 Prävakzinale Titer

In einer Meta-Analyse zeigten sich große interindividuelle Unterschiede in den prävakzinalen Pneumokokkentitern bei Immungesunden (Go und Ballas, 1996). In den ersten 6 Lebensmonaten sinken die Pneumokokken-Titer mit dem Verlust der mütterlichen Leihantikörper ab, um dann parallel zur nasopharyngealen Besiedelung vorwiegend im Alter zwischen 12 und 18 Monaten wieder anzusteigen. Vierjährige haben fast 3-fache prävakzinale Titer verglichen mit 6 - 12 Monate alten Kindern (Douglas et al., 1983). In britischen Untersuchungen hatte ein Großteil der infektanfälligen Kinder bereits vor Pneumokokkenimpfung schützende Titer (bei Uddin et al. (2006) in 30 % für Serotypen 1, 4, 6B und bis zu 81 % für Serotyp 19F bzw. bei Balmer et al. (2007) in 11 % für Serotyp 6B bis 65 % für Serotyp 3). Dies spiegelt die unterschiedliche Umweltexposition zu den einzelnen Serotypen wider. Die Höhe der Pneumokokken-Titer vor Impfung durch natürliches Priming hat einen Einfluss auf die Impfantwort: Patienten mit höheren Ausgangswerten zeigten eine stärkere Impfantwort (Sorensen et al., 1998). Andererseits beeinflusst der prävakzinale Titer den Faktor des Titeranstieges: rechnerisch hat der Patient mit prävakzinalen Titer von 0,1 µg/ml einen doppelt so großen Anstiegswert als der Patient mit gleichem postvakzinalen Titer und prävakzinalen Wert von 0,2 µg/ml.

AT-Patienten zeigten in der vorliegenden Studie vor Immunisierung durchweg niedrigere Pneumokokken-Titer als die PSI-Patienten und die Kontrollgruppe, erklärbar durch den Immundefekt und die damit verbundene mangelnde Antikörperbildung gegenüber bakteriellen Infektionen. Die Ausgangswerte lagen für AT-Patienten zwischen 0,05 µg/ml (Serotyp 18C) und 0,25 µg/ml (Serotyp 14), für PSI-Patienten zwischen 0,1 µg/ml (Serotyp 6B) und 0,7 µg/ml (Serotyp 19F), für die Kontrollgruppe zwischen 0,1 µg/ml (Serotyp 4) und 1,4 µg/ml (Serotyp 19F). Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Studien von Sanal et al. (1999) und Stray-Pedersen et al. (2004, 2005), die für AT-Patienten auffallend niedrige Ausgangstitere zeigten. In den beiden letztgenannten norwegischen

Studien von Stray-Pedersen et al. (2004, 2005) lagen die mittleren Konzentrationen der Pneumokokken-Antikörper deutlich niedriger als bei den Eltern der Patienten und als bei gesunden Kindern bzw. ungeimpften Erwachsenen. Es zeigte sich eine positive lineare Beziehung zwischen IgG2-Mangel und niedrigen prävakzinalen Pneumokokken-Titern.

5.5.2 Altersabhängigkeit

Die Antikörper-Produktion nach PPV steigt mit dem Alter (Douglas et al., 1983). Von 113 Patienten unter 2 Jahren mit Infektneigung in einer Studie von Sorensen et al. (1998b) zeigte keiner eine adäquate Impfantwort in allen 9 Serotypen, passend zur all-gemein bekannten Beobachtung, dass PPV erst ab einem Alter von 2 Jahren erfolgreich ist. Es fanden sich reduzierte Impfantworten bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren für die Serotypen 6A und 14 in den Studien von Douglas et al. (1983), Koskela (1986), Leinonen et al. (1986) bzw. 6B und 14 in der Studie von Boyle et al. (2006). Für PCV7 ließ sich bei 2- bis 16-Jährigen keine Altersabhängigkeit nachweisen (Balmer et al., 2007; Uddin et al., 2006).

Die unterschiedlichen Response-Raten zwischen den 3 Kollektiven in der vorliegenden Arbeit sind nicht durch Alterseinflüsse zu erklären. Die 3 Gruppen hatten eine unterschiedliche Altersverteilung mit den jüngsten Patienten in der Kontrollgruppe (2,5 - 14 Jahre; Median 5,5 Jahre), gefolgt von der PSI-Gruppe (4 - 18 Jahre; Median 8,4 Jahre) bzw. mit den ältesten Patienten in der AT-Gruppe (4 - 26 Jahre; Median 12,5 Jahre). Das Alter hätte allenfalls einen mindernden Effekt auf die Impfantwort in der jüngeren Kontrollgruppe, die aber am stärksten auf die Impfungen reagierte.

5.5.3 Messtechnik

Die gemessene Impfantwort wird durch die verwendete Technik beeinflusst. Mit dem Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) wurden nach PPV niedrigere Titeranstiege (1,0- bis 1,8-fach) als mit dem Radioimmunassay (RIA) bei denselben Patienten gemessen (1,0- bis 3,7-fach) (Rotman und Shiloh, 1998). Die erhobenen spezifischen Antikörperkonzentrationen sind außerdem davon abhängig, ob und womit im ELISA vorinkubiert wird (C-Polysaccharid mit oder ohne 22F), um kreuzreaktive Antikörper zu entfernen. Die letztgenannte kombinierte Methode misst niedrigere Werte.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein ELISA mit C-Polysaccharid-Vorinkubation angewendet, der als sensitiv und spezifisch gilt (Zielen et al., 1996).

Da es sich um eine vergleichende Unterteilung unter Berücksichtigung des Titeranstiegs handelt, gleicht sich dieser Effekt bei vergleichender Beurteilung aus.

5.5.4 Frühere Impfungen

Patienten, die bereits zuvor mit PPV geimpft wurden und nicht ausreichende, aber dennoch messbare Antikörperkonzentrationen gebildet hatten, verfügten über höhere prävakzinale Titer. Der Faktor des Titeranstieges fällt entsprechend geringer aus verglichen mit einem Patienten mit gleicher postvakzinaler IgG-Konzentration und sehr niedrigen prävakzinalen Titern. Dies zeigte sich beispielweise in einer Studie mit asplenischen Patienten nach PCV7, die zuvor regelmäßig mit PPV immunisiert wurden (Stanford et al., 2009). In dieser Studie wurde daher (neben einem IgG-Cut-off von 0,35 µg/ml) ein nur 2-facher Titeranstieg als Response-Kriterium als ausreichend erachtet.

Obwohl die AT- und PSI-Patienten in der vorliegenden Arbeit alle zuvor mit PPV23 geimpft wurden und definitionsgemäß nicht genügend darauf reagiert hatten, wäre es nicht überraschend, in diesen Gruppen höhere prävakzinale Titer als im ungeimpften Kontrollkollektiv zu finden. Diese Vermutung bestätigte sich nicht. Vielmehr hatten beide Patientengruppen aufgrund ihrer Immunstörungen eindeutig niedrigere Ausgangstiters als die Kontrollgruppe, wohl aber hatten PSI-Patienten höhere Ausgangswerte als die AT-Patienten.

5.5.5 Response-Kriterien

Als Kriterium für eine positive Impfantwort werden Anstiegsfaktoren, z.B. 2-fach bei Sanal et al. (2004a) und bei Tuerlinckx et al. (2007), 4-fach bei Sorensen et al. (1998b), absolute Titerwerte, z.B. $> 1 \mu\text{g/ml}$ bei Stray-Pedersen et al. (2005), bzw. eine Kombination aus beiden verwendet. Da die einzelnen Serotypen verschieden stark immunogen sind, wird auch die Impfantwort serotypenabhängig sein, d.h. es müsste für die Impfantwort eines jeden Serotypen ein spezifischer Normwert bestimmt werden. Um diesem Gedanken gerecht zu werden, bestimmten Tuerlinckx et al. (2007) serotypen-spezifische Pneumokokken-Titer von 100 gesunden ungeimpften Kindern zwischen 6 und 12 Monaten und legte die 95. Perzentile als Grenzwert für eine positive Impfantwort fest (0,7

$\mu\text{g/ml}$ für Serotypen 14 und 19F sowie $0,4 \mu\text{g/ml}$ für Serotyp 23F). Demgegenüber werden in den meisten anderen Studien - so auch in der vorliegenden Arbeit - definierte Grenzwerte verwendet (z.B. $> 1 \mu\text{g/ml}$). Bei Sanal et al. (1999, 2004a, 2004b) gilt beispielsweise $\geq 20 \text{ U/ml}$ plus doppelter Titeranstieg als ausreichende Impfantwort, bei anderen gilt $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ oder ein 4-facher Titeranstieg als Response (Boyle et al., 2006; Guerra-Maranhao et al., 2006; Paris und Sorensen, 2007; Sorensen et al., 1998a, 1998b). Zusätzlich muss definiert werden, auf wie viele Serotypen der Patient mindestens eine ausreichende Antwort zeigen soll, z.B. wie bei Sorensen et al. (1998a) auf wenigstens 5 von 9 gemessenen Serotypen entsprechend $> 50 \%$ (Paris und Sorensen, 2007). Der Verwendung von Absolutwerten liegt die Überlegung zugrunde, dass eine bestimmte Antikörperkonzentration vor einer Infektion schützt und folglich mit dem Impfziel der Infektionsprävention korreliert.

Im Literaturvergleich stellt das in der vorliegenden Arbeit verwendete Response-Kriterium von $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ einen Grenzwert dar, der mit einem serotypenspezifischen Infektionsschutz korrelieren soll. Für einige Serotypen (wie 6B) können $1,0 \mu\text{g/ml}$ sogar zu hoch (zu streng) gewählt sein, da, wie oben erwähnt, vermutlich bereits niedrigere Titer schützen. Das Alternativ-Kriterium des 2-fachen Titeranstieges ist hinsichtlich der Schutzfrage nicht unproblematisch: bei sehr niedrigen prävakzinalen Titern, wie sie z.B. mit $0,05 \mu\text{g/ml}$ in der AT-Gruppe vorkommen, kann trotz Verdopplung (oder gar Vervielfachung) ein positiver Response klassifiziert werden, obwohl der postvakzinale Titer weit unter dem als schützend angenommenen Wert von $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ liegt. Dennoch ist der 2-fache Anstieg ein Beweis dafür, dass das Immunsystem zu einer Antikörperproduktion stimuliert wurde, d.h. dass die Impfungen immunogen waren. Da letzteres eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie ist, wurde der 2-fache Titeranstieg als alternatives Response-Kriterium beibehalten. Die dritte Komponente der Response-Definition, die positive Reaktion in mindestens 5 von 7 Serotypen, ist im Literaturvergleich eher streng gewählt. In anderen Studien genügte eine positive Impfantwort in der Hälfte der untersuchten Serotypen (Paris und Sorensen, 2007; Sorensen et al., 1998a).

5.5.6 Korrelation der Pneumokokkentiter mit klinischer Schutzwirkung

Ziel von Impfungen ist die Verhinderung von Infektionen. Ob die Patienten der vorliegenden Studie durch die Pneumokokken-Impfungen dieses Ziel erreichen, kann anhand der vorliegenden Daten (Antikörpertiter) nicht gefolgert werden. Die gemessenen Antikörpertiter können jedoch als Surrogatmarker für die Intervention Impfung betrachtet werden. Als Surrogatmarker bezeichnet man einen Messwert, dessen Beeinflussung die Wirkung einer Intervention (hier: Impfung) auf ein übergeordnetes medizinisches Phänomen (hier Pneumokokken-Infektionen), anzeigen soll. Die Mindestvoraussetzung an einen Surrogatmarker ist, dass zwischen ihm und der Krankheit bereits ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Zu beachten ist, dass die Wirkung einer Therapie auf einen Surrogatmarker nur sehr bedingt auf das eigentlich interessierende medizinische Phänomen übertragen werden kann, weil ein statistischer Zusammenhang nicht unbedingt eine Kausalität beweist und das Auftreten von Erkrankungen fast nie nur von einem einzigen krankhaft veränderten Parameter abhängt. Bislang gibt es in der Literatur bezogen auf einen spezifischen Antikörpertiter zum korrelierenden klinischen Schutz vor Pneumokokken-Infektionen keine übereinstimmenden Angaben. Es wird postuliert, dass es für jeden Serotyp einen spezifischen Antikörper-Titer als Cut-off-Wert zum langfristigen Schutz gegen Pneumokokken-Infektionen gibt, welche jedoch bislang nicht einheitlich definiert wurden. Wie bereits erwähnt, liegt der Verwendung von Absolutwerten die Überlegung zugrunde, dass eine bestimmte Antikörperkonzentration vor einer Infektion schützt und so mit dem Impfziel der Infektionsprävention korreliert. Black (2000) empfiehlt zum langfristigen Schutz vor Pneumokokken-Infektionen einen Pnc-Antikörper-Cut-Off-Wert von $> 1 \mu\text{g/ml}$, so wie Stray-Pedersen (2005) und Nordoy (2001). Sanal (2004b) empfiehlt ebenfalls einen Cut-Off-Titer von $> 1 \mu\text{g/ml}$, jedoch in mindestens 5 von 7 Serotypen. Guerreiro-Maranhao (2006) empfiehlt sogar einen 4-fachen Antikörpertiter-Anstieg bzw. einen postvakzinalen Titer von $1,3 \mu\text{g/ml}$. Laut Balmer (2007) liegt eine natürliche Protektion gegen Pneumokokken bei einer Serotypen-Konzentration von $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ vor. Bei Erwachsenen gelten Werte $> 250 - 300 \text{ ng Ab N/ml}$ als protektiv. Eine Konzentration von $1,3 \mu\text{g/ml}$ ist äquivalent zu 200 ng Ab N/ml , basierend auf einem Umrechnungsfaktor von $160 \text{ ng Ab Nitrogen/ml}$ zu $1,0 \mu\text{g/ml}$. Bei Kindern fand sich ab Titern $\geq 200 \text{ ng Ab N/ml}$ eine reduzierte nasopharyngeale Kolonisierung (Lawrence et al., 1983). Die WHO empfahl 2005

serotypen-spezifische IgG-Konzentrationen von $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ nach PCV als mutmaßlich protektive Titer (für ELISA mit Pre-Inkubation nur mit C-Polysaccharid) bzw. $0,2 \mu\text{g/ml}$ (für ELISA mit Pre-Inkubation mit C-Polysaccharid und 22F, welcher niedrigere Werte misst). Esposito et al. (2003) nehmen ab einer IgG-Antikörperkonzentrationen von $1,0 \mu\text{g/ml}$ eine protektive Wirkung an (vor allem für die Serotypen 1 und 19), während für Serotyp 4 Antikörperkonzentrationen von $\geq 0,15 \text{ mg/l}$ ausreichend scheinen. Sorensen et al. (1996, 1998b) und Wasserman und Sorensen (1999) legen die Grenze bei $1,3 \mu\text{g/ml}$ an, während Epstein und Gruskay (1995) und Zora et al. (1993) bereits ab $0,3 \mu\text{g/ml}$ Infektionsschutz annehmen. Bei Veenhoven et al. (2004) zeigte sich für den schwach immunogenen Serotyp 6B nach Impfung bei 1- bis 2-jährigen Kindern ein Titer $< 1 \mu\text{g/ml}$ und dennoch eine 50 %-ige Reduktion der nasopharyngealen Trägerrate für diesen Serotyp. Eskola et al. (1999) bewiesen einen Rückgang des nasopharyngealen Befalls mit Pneumokokken ab einer Antikörper-Konzentration von 200 ng Ab N/ml (entspricht $1,3 \mu\text{g/ml}$).

Black (2000) belegte in seiner groß angelegten Kaiser-Permanente Impfstudie mit PCV7 bei Gesunden eine hohe Wirksamkeit durch Rückgang der IPD um 89,1%. Eine erhöhte opsonophagozytische Aktivität, welche die Generierung funktionierender Antikörper gegen bekapselte Bakterien wie Pneumokokken voraussetzt, wurde ebenfalls belegt. Ein Schutz vor invasiven Pneumokokken-Infektionen war in Blacks Studie (2000) bei Antikörper-Konzentrationen zwischen $0,15 - 0,5 \mu\text{g/ml}$ gegeben. Auch in der groß angelegten finnischen PCV7-Impfstudie mit 1662 Kindern von Eskola et al. (2001) wurde die Wirksamkeit hinsichtlich des hoch signifikanten Rückgangs akuter Otitiden um 57% durch in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen, um 51% bei kreuzreagierenden Serotypen innerhalb eines Prüfzeitraumes von 2 Jahren nach Vakzinierung bewiesen. Anttila et al. (1998) (für die Serotypen 6B und 23F) und Eskola et al. (2000) fanden in einer anderen Studie heraus, dass sich die Opsonin-abhängige Phagozytose, ein zentraler Abwehrmechanismus gegen Kapsel-Bakterien wie *Pneumococcus pneumoniae*, durch einen ausreichenden Impfschutz mit PCV7 und PPV23 signifikant verbessern ließ (bei Erwachsenen um das 3-fache nach PPV23 und sogar um das 59-fache nach PCV7). Durch die verbesserte opsonophagozytische Aktivität ergibt sich eine stärkere Antikörper-Antigen-Avidität. IgA und IgG der Mucosa-Membran, welche mit dem Serum-IgG korrelieren, stiegen signifikant nach PCV7-

Impfung an. Da für den Infektionsweg einer akuten Otitis media durch Pneumokokken die Mucosa die erste Barriere darstellt, lässt sich erschließen, dass durch eine verbesserte Avidität ein Rückgang der Otitiden zu verzeichnen war (Eskola et al., 1999). Dagan et al. (1997) zeigten in ihrer Studie, dass sich die nasopharyngeale Trägerschaft durch einen schützenden Antikörper-Titer nach PCV7-Impfung ebenfalls deutlich reduzierte, womit Keimträgerschaften und somit potentielle Infektionsquellen eingedämmt werden konnten.

5.5.7 Immunogenität der Serotypen

Die einzelnen Serotypen sind unterschiedlich immunogen. Als stark immunogen gilt der Serotyp 9, als intermediär immunogen gelten die Serotypen 4, 14, 18C und 19 F und als schwach immunogen die Serotypen 23F und 6B (daher ist 6B auch in doppelter Konzentration im 7-valenten Konjugatimpfstoff enthalten) (Douglas et al., 1983; Go und Ballas, 1996; Jeurissen et al., 2003; Sanal et al., 2004; Veenhoven et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit war nach PCV7 der Serotyp 4 in der AT-Gruppe und in der Kontrollgruppe am stärksten immunogen. In der PSI-Gruppe zeigte sich Serotyp 6B als am stärksten immunogen. Serotyp 23F war in der PSI-Gruppe am zweitstärksten und in der Kontrollgruppe am drittstärksten immunogen. In allen 3 Gruppen zeigte sich Serotyp 9V als intermediär oder schwach immunogen (schwächster Serotyp in der AT-Gruppe). In der PSI-Gruppe war Serotyp 14 und in der Kontrollgruppe Serotyp 19F am schwächsten immunogen. Somit deckt sich die erwartete Immunogenitätsverteilung nicht mit den o.g. Arbeiten - insbesondere zeigten die zuvor als schwach immunogen beschriebenen Serotypen 6B und 23F eine moderate bis gute Immunogenität bzw. der zuvor als stark immunogen beschriebene Serotyp 9V eine schwache Immunogenität. Dies ist dadurch zu erklären, dass die o.g. Studien die serotypenspezifische Immunogenität nach PPV wiedergeben. Durch die Kopplung an ein Protein verändert sich die Immunogenität der Serotypen offenbar nicht für alle Serotypen in gleichem Maße, so dass ein bislang schwacher Serotyp zum stark immunogenen Serotypen werden kann und umgekehrt.

In Übereinstimmung zur mittleren bis guten Immunogenität der Serotypen 4 und 23F waren in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse einer Studie mit asplenischen Erwachsenen (Stanford et al., 2009). Nach PCV7 zeigten je nach Serotyp 27 % (Serotyp 14), 44 % (Serotyp 6B), 52 % (Serotyp 4) und 69 % (Serotyp 23 F) der Patienten einen

mindestens 2-fachen Titeranstieg (nach unterschiedlich lang zurückliegender PPV23-Impfung, entsprechend der üblichen Impfeempfehlung bei Asplenie). Für die Serotypen 4, 6B und 23F zeigten sich die niedrigsten prävakzinalen Titer (um 1 µg/ml trotz zurückliegender PPV-Impfung). Die Serotypen 6B und 23F gelten, wie bereits erwähnt, als schwach immunogen, was die niedrigen Ausgangstiter erklärt. Als Konjugatimpfung waren diese Serotypen jedoch stärker immunogen als dies nach PPV beobachtet wurde. Insgesamt ist aber in der Studie mit asplenischen Erwachsenen - vergleichbar mit den AT-Patienten in der vorliegenden Arbeit - nur ein moderater Impferfolg zu verzeichnen.

5.5.8 Korrelation Impfantwort zu IgA-, IgG2-Titern und Protein-Impftitern

Für PPV wurden Zusammenhänge zwischen den Impfantworten und den Immunglobulinspiegeln sowohl bei Patienten mit AT als auch PSI und anderen Immunstörungen untersucht. Es fanden sich äußerst unterschiedliche Ergebnisse. Eine Korrelation der Pneumokokken-Impfantwort mit dem IgG2-Spiegel wurde von Siber et al. (1980) beschrieben. Es zeigten sich aber auch defekte Polysaccharid-Impfantworten bei Patienten mit rezidivierenden Infekten trotz normaler IgG2-Spiegel bzw. normale Impfantworten trotz IgG2-Mangels (Hidalgo et al., 1996; Knutsen, 1989; Lane und McLennan, 1986; Raby et al., 1996; Rijkers et al., 1987, 1993; Sanders et al., 1995; Umetsu et al., 1985). Verminderte Polysaccharid-Impfantworten wurden auch bei Patienten mit Infektneigung und IgA-Mangel belegt (Lane und McLennan, 1986). Ähnlich inkonsistente Ergebnisse wurden bei Patienten mit AT festgestellt. Guerra-Maranhao et al. (2006) fanden keinen Zusammenhang zwischen Impf-Response und den Gesamtimmunglobulinspiegeln. In anderen Studien wurde demgegenüber eine Korrelation zwischen IgA- bzw. IgG2-Mangel und fehlender Impfantwort nachgewiesen (Stray-Pedersen et al., 2004). Bei AT-Patienten, die auf eine PPV keine ausreichende Immunantwort zeigten, wurde gleichzeitig eine intakte Impfantwort auf Tetanus-Proteine bis zum 28-fachen Titeranstieg gemessen (Sanal et al., 1999).

Weniger Untersuchungen existieren über diese Zusammenhänge nach Konjugatimpfung. Bei zwei Kollektiven von 14 bzw. 10 AT-Patienten fand sich nach Konjugatimpfung kein Zusammenhang zwischen Impfantwort und IgG2-Mangel (Sanal et al., 2004a; Stray-Pedersen et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich keine klare Korrelation zwischen begleitender Dysgammaglobulinämie und Response (siehe Tabel-

len 1, 2 und 14). Die AT-Patienten, die am schwächsten auf PCV reagierten (AT-Patient Nr. 2: Response in keinem Serotyp, AT-Patient Nr. 6: Response in 2 Serotypen (4 und 19F), AT-Patient Nr. 3: Response in 4 Serotypen (4, 6B, 19F und 23F), waren nicht diejenigen AT-Patienten mit der auffälligsten Dysgammaglobulinämie. AT-Patient Nr. 6 hat zwar erniedrigte IgG2-Werte, AT-Patient Nr. 2 zeigte IgG2-Werte am unteren Grenzbereich und AT-Patient Nr. 3 hat einen IgA-Mangel. Aber andere Patienten mit schwerem IgA-Mangel plus IgG2-Mangel (AT-Patienten Nr. 1, 5 und 7) reagierten auf 7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F, somit auf alle in PCV7 enthaltene Serotypen), 5 (4, 6B, 18C, 19F und 23F) und 6 Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 19F und 23F). Die AT-Patienten Nr. 4, 8 und 10 mit IgG2-Mangel waren trotz dieses Mangels Responder in 6 (AT-Patient Nr. 4: 4, 6B, 14, 18C, 19F und 23F), 7 und 7 Serotypen (AT-Patienten Nr. 8 und 10: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F, somit alle in PCV7 enthaltene Serotypen), AT-Patient Nr. 8 sogar mit zusätzlichem IgA-Mangel. Nach PPV23-Booster liegen für 7 von 10 AT-Patienten postvaksinale Titer vor. Nur wenige zeigten nach PPV23 einen weiteren Titeranstieg bezogen auf die Titer nach PCV7. AT-Patient Nr. 3 nur in Serotyp 4, AT-Patient Nr. 7 in 2 (4 und 14) und AT-Patient Nr. 6 in 4 Serotypen (4, 9V, 18C und 19F), während die meisten AT-Patienten Titerabfälle oder gleichbleibende Titer zeigten (AT-Patient Nr. 1 Abfall in 5 Serotypen (6B, 9V, 18C, 19F und 23F) und gleichbleibende Titer in 2 Serotypen (4 und 14), AT-Patient Nr. 2 Abfall in 2 Serotypen (18C und 19F) und gleichbleibende Titer in 5 Serotypen (4, 6B, 9V, 14 und 23F), AT-Patient Nr. 3 Abfall in 4 Serotypen (6B, 14, 19F und 23F) und gleichbleibende Titer in 2 Serotypen (9V und 18C), AT-Patient Nr. 5 Abfall in 4 Serotypen (4, 14, 19F und 23F) und gleichbleibende Titer in 3 Serotypen (6B, 9V und 18C), AT-Patient Nr. 8 Abfall in 5 Serotypen (6B, 14, 18C, 19F und 23F) und gleichbleibende Titer in den 2 Serotypen 4 und 9V. Auch hier fand sich keine klare Korrelation zwischen besonders schwacher Response auf PPV23 (Titerabfall) und Dysgammaglobulinämie. Die AT-Patienten Nr. 5 und 8 mit Titerabfällen in 4 (4, 14, 19F und 23F) bzw. 5 Serotypen (6B, 14, 18C, 19F und 23F) haben zwar einen kombinierten IgA- und IgG2-Mangel, ebenso aber auch AT-Patient Nr. 7, welcher immerhin mit Titeranstiegen nach PPV23 in 2 Serotypen (4 und 14) und mit gleichbleibenden Titern in den übrigen 5 Serotypen (6B, 9V, 18C, 19F und 23F) reagierte. Der AT-Patient mit Titeranstiegen in den meisten Serotypen nach PPV23 (AT-Patient Nr. 6 in den 4 Serotypen 4, 9V, 18C und 19F) zeigte dies trotz IgG2-Mangel.

Drei der AT-Patienten fielen zu Studienbeginn durch fehlende schützende Tetanus-Impftiter auf (AT-Patienten Nr. 2, 3 und 4). Interessanterweise gehören die Patienten Nr. 2 und 3 zu den Patienten mit der schwächsten Response nach PCV7 (AT-Patient Nr. 2 Response in 0 Serotypen, AT-Patient Nr. 3 Response in den 4 Serotypen 4, 6B, 19F und 23F). Dies spricht dafür, dass bei diesen Patienten die Immunantwort gegenüber Protein-Antigenen besonders eingeschränkt ist und erklärt das schlechte Ansprechen auf die PCV. In der PSI-Gruppe zeigte Patient Nr. 1 zu Studienbeginn fehlende Tetanustiter trotz Impfung. Dieser Patient reagierte gut auf die Impfungen (Response nach PCV7 in 6 Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C und 19F), nach PPV23-Booster bezogen auf die prävakzinalen Titer in allen 7 Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F). Warum PSI-Patient Nr. 1 trotz Tetanus-Impfung keine schützende Tetanus-Antikörper-Konzentration hatte, muss offen bleiben. Differentialdiagnostisch scheint ein fehlgelagerter Impfstoff bzw. eine extrinsische Ursache wahrscheinlicher als ein immunologisches Geschehen zu sein.

5.6 Nutzen von PPV23 nach PCV7

Zum Nutzen von PPV23-Booster nach Priming mit PCV7 fanden sich in anderen Arbeiten kaum Vorteile einer PPV23-Boosterung. Bei Kindern mit Sichelzellanämie konnte zwar nach 3-maliger PCV7 durch PPV23 ein Boostereffekt gezeigt werden (Goldblatt et al., 2000), jedoch überwiegen in der Literatur die Studien ohne Nutzen einer zusätzlichen PPV23-Gabe. Nach 3-maliger PCV7 erzielte eine Boosterung mit PCV7 dieselben Antikörperanstiege wie PPV23, wobei die PCV7-geboosterte Gruppe für die Serotypen 6B und 23F Antikörper mit höherer Bindungsfähigkeit (Avidität) im Vergleich zur PPV23-geboosterten Gruppe produzierte (Anttila et al., 1998). Eine zusätzliche PPV23 zeigte nach 2-maliger PCV7 in einer anderen Studie keinen zusätzlichen Effekt bei infektfälligen Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren (Balmer et al., 2007; Uddin et al., 2006). In der letztgenannten Studie zeigten je nach Serotyp 82 – 100 % der Patienten schützende Antikörper für die PCV7-Serotypen, verglichen mit 42 – 82 % für die Nicht-PCV7- (d.h. nur in PPV23 enthaltenen) Serotypen. Da bereits vor Impfung ähnlich hohe Prozentsätze für schützende Antikörper gefunden wurden, war der Impferfolg für PPV23 minimal, d.h. es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Geimpften und der nicht-geimpften Kontrollgruppe bezüglich der nur in PPV23 enthaltenen Serotypen.

In einer niederländischen Studie wurde nach PCV7 durch nachfolgende PPV23-Boosterung keine Reduktion der nasopharyngealen Pneumokokken-Trägerrate belegt (50 % nach PPV23 sowohl bei Geimpften als auch in der Kontrollgruppe) (Veenhoven et al., 2004).

In der AT-Gruppe der vorliegenden Arbeit erzielte die PPV23-Boosterung keinen weiteren Titeranstieg, sondern sogar einen Titerabfall. In der PSI-Gruppe wurde demgegenüber nach PPV23 je nach Serotyp ein 1,03- bis 4,41-facher Titeranstieg gemessen, obwohl diese Patienten vor der Studie PPV-Non-Responder waren. Dieser Titeranstieg führte dazu, dass weitere 20 % der Patienten als Impf-Responder klassifiziert werden konnten, wenn die prävakzinalen Werte als Ausgangswerte dienten. Bezieht man jedoch die Titeranstiege auf die Messwerte nach PCV7 (d.h. Titer unmittelbar vor PPV23), hat lediglich PSI-Patient Nr. 8 in 6 von 7 Serotypen (4, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) mit mindestens einem 2-fachen Titeranstieg reagiert und ist somit Responder auf die isoliert betrachtete PPV23. Kein AT-Patient war in diesem Sinne PPV23-Responder.

Douglas et al. (1983) fanden nach PPV-Impfung bei Kindern innerhalb von 6 Monaten einen Titerabfall, welcher für die Serotypen 2, 3 und 12F bei älteren Kindern signifikant war. Dieser Titerabfall ließ sich sogar bei den über 2-Jährigen einen Monat nach PPV-Boosterung nachweisen, welche 6 Monate nach der ersten PPV verabreicht wurde, während die Placebogruppe einen natürlichen Pneumokokken-Titeranstieg im gleichen Zeitraum zeigte. Da in dieser Studie vor der Boosterung keine Titer gemessen wurden, bleibt unklar, auf welche Werte die erste Impfantwort abgefallen war, um dann durch die Boosterung wieder anzusteigen. Möglicherweise fiel sie nicht auf die Höhe der ersten postvakzinalen Titer, so dass der Titerverlauf einen Titerabfall durch die Boosterung vortäuschen könnte. Obwohl sich diese Studie in wichtigen Punkten von der Konstellation in der vorliegenden Arbeit unterscheidet (bei Douglas et al. (1983) keine vorherige PCV-Impfung, jüngere Altersgruppe sowie längeres Zeitintervall zwischen PPV und Titerbestimmung) wird deutlich, dass Titerabfälle nach PPV bekannt sind. Aus dem Jahre 2006 findet sich von Uddin et al. eine Studie zur Persistenz der Impftiter nach zweimaliger PCV7 plus einmaliger PPV23-Impfung. Die IgG1-Antikörper waren in einem Kollektiv von infektanfälligen Kindern 8 Monate bis zu 3 Jahren nach der letzten Impfung ebenfalls rückläufig im Vergleich zur Blutentnahme 1 - 8 Monate nach Impfung, allerdings ohne Signifikanz.

Es gibt aus Studien mit Meningokokken-Impfungen Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Polysaccharid-Impfstoff nach Konjugatimpfung zu Interferenzen führt, welche die Höhe und die Persistenz der Antikörpertiter reduzieren, wobei dies nicht unbedingt auf Pneumokokkenimpfungen übertragbar sein muss (Musher et al., 2005; Southern et al., 2004).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass es Patientengruppen gibt, die offenbar nicht von einer PPV23-Boosterung profitieren (AT-Patienten), wohl aber andere Kollektive einen zwar mäßigen, aber messbaren Nutzen haben (PSI-Patienten).

5.7 Die 10- und 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe

Eine erweiterte Serotypen-Abdeckung bieten der seit Mai 2009 zugelassene 10-valente Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff Synflorix® der Firma Glaxo Smith Kline sowie der seit Ende 2009 zugelassene Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff Prevenar13® der Firma Wyeth. Immunologisch betrachtet werden sie sich kaum von PCV7 unterscheiden. Es ist nicht zu erwarten, dass sie bei Risikogruppen wie AT-Patienten immunogener sind, jedoch ist durch ein erweitertes Serotypenspektrum letztlich auf einen breiteren Infektionsschutz und damit auf eine bessere Lebensqualität für die Patienten zu hoffen. 2011 wurde von der STIKO empfohlen, Kinder mit erhöhtem Risiko für Pneumokokken-erkrankungen, die mit PCV7, jedoch nicht mit PPV23 geimpft sind, grundsätzlich mit PCV13 zu impfen (Busse und Adam, 2011). Der neue 13-valente Konjugatimpfstoff (Prevenar13®) enthält zusätzlich zur PCV7 die Serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F und 19A. Diese 6 Serotypen verursachen nach Zurückdrängung der 7 ursprünglichen Serotypen 63 % der IPD bei Kindern < 5 Jahren, während laut der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den Jahren 2006 und 2007 nur noch 2 % der IPD durch die 7 ursprünglichen Serotypen verursacht wurden und Resistenzraten gegen die 7 Serotypen stiegen (Huang et al., 2005). PCV13 löst PCV7 ab (Bocchini et al., 2010). Sicherheit und Verträglichkeit dieser Impfung wurden ebenso dokumentiert wie Effektivität und Immunogenität (IgG-Anstieg im ELISA und Messung der opsonophagozytotischen Aktivität) (Nuorti und Whitney, 2010). Seit Sommer 2011 sind durch PCV13 die Fallzahlen für IPD bei Kindern < 2 Jahren sowie seit 2008 die für die Akute Otitis media bei Kindern zwischen 2 Monaten und 5 Jahren rückläufig (Busse und van der Linden, 2012). Seit Oktober 2011 ist laut STIKO PCV13 zusätzlich zur

Altersgruppe zwischen 2 Monaten und 5 Jahren auch für Erwachsene ab 50 Jahre zugelassen. Als Indikationsimpfung bei Immundefizienz und chronischen Erkrankungen ist es möglicherweise sinnvoll, PCV13 mit PPV23 zu kombinieren. Ob PCV13 in Zukunft PPV23 bei Risikopatienten ersetzen kann, wird weiter zu diskutieren sein (Busse und van der Linden, 2012; Nuorti und Whitney, 2010; Pelton und Klein, 2002).

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wird eine neuwertige Impfstrategie vorgestellt. Patienten mit AT und PSI, Patientengruppen mit Immundefizienz und einhergehender Unfähigkeit, gegen Polysaccharidkapsel-Antigene zu prozessieren, erhielten eine doppelte Vakzinierung mit PCV7 gefolgt von einer Boosterung mit PPV23.

Es wird gezeigt, dass sowohl 70 % der AT-Patienten als auch 70 % der PSI-Patienten durch eine zweimalige PCV gegenüber einer einmaligen PPV, welche lediglich zu schwachen Titeranstiegen führte, eine Pneumokokken-Response erlangten. Diese Rate liegt dennoch unter der Responderrate der Kontrollgruppe (100 %).

Die anschließende Boosterung mit PPV23 zeigte bei den PSI-Patienten einen weiteren, moderaten Titeranstieg, obwohl die Patienten vor Studienbeginn PPV23-Non-Responder waren. Die AT-Patienten hatten in der Vergangenheit schon nicht auf PPV23 reagiert und blieben auch in dieser Studie PPV23-Non-Responder.

Die bessere Impfantwort der AT-Patienten durch PCV7 lässt sich mit der Tatsache vereinbaren, dass der Immundefekt bei AT unterschiedlich ausgeprägt ist und dass die zelluläre Abwehr zwar eingeschränkt ist, durchaus aber eine variable Restfunktion hat. Bei PSI ist lediglich die spezifische Antikörperbildung gegen Polysaccharid-Antigene defizitär, während die übrigen Funktionen des Immunsystems intakt sind. Somit lässt sich der größere Erfolg der kombinierten Pneumokokken-Impfung bei PSI-Patienten gegenüber AT-Patienten erklären.

Dennoch profitierten die AT-Patienten von dem Impfschema und darf trotz immunologischer Auffälligkeiten als erfolgreich bewertet werden.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit AT und PSI moderate Impfantworten nach 2 PCV7-Impfungen belegt, die sich nur bei den PSI-Patienten durch PPV23-Boosterung nochmals leicht verbessern ließen. AT-Patienten reagierten schwächer als PSI-Patienten und diese reagierten schwächer als Kontroll-Probanden. Dies wirft die Frage auf, wie man das Ansprechen auf die Impfungen weiter verbessern kann.

Möglicherweise ist eine dritte PCV nach 4 Wochen und ggf. eine vierte nach 6 Monaten nötig, um die Hilfe der T-Lymphozyten und die Ausbildung eines Immungedächtnisses optimal zu stimulieren.

Die Komplexität der Immunstörungen bei Ataxia Teleangiectatica und Polysaccharid-spezifischer Immunschwäche sowie die beobachteten Unterschiede in den Immunreaktionen lassen Fragen offen, welche zu weiteren Studien anregen, um die immunologischen Besonderheiten noch besser zu verstehen und Immunisierungen effektiver zu gestalten. Dringend wünschenswert sind Impfstudien mit Langzeit-Follow-up, um die gemessenen Titer mit der klinischen Schutzwirkung zu korrelieren und gesicherte Aussagen darüber treffen zu können, welche postvakzinalen Titer mit einem klinischen Impferfolg gleichzusetzen sind.

7. Anhang

7.1 Altersverteilung der Pneumokokken-Serotypen bei invasiven Pneumokokken-Infektionen

Serotyp	Altersgruppe (in Jahren)					Gesamt
	< 2	2 – 4	5 – 15	16 – 59	60 +	
3	7	5	9	167	442	632
7F	31	8	13	235	248	536
1	10	20	35	238	147	451
14	20	17	1	107	216	364
19A	22	6	6	82	183	299
22F		3	4	65	148	221
4	1	1		90	126	219
6A	14	4	2	30	141	192
23F	8	4	1	40	132	185
9V	2	4	4	58	111	180

aus: Pneumoweb-Sentinel des Robert-Koch-Instituts (2010)

7.2 Referenzwerte für Tetanus-Titer

Alter	TT IgG [IE/ml]
0,5 - 1 Jahr	0,02 - 3,12
1 - 2 Jahre	0,04 - 3,92
2 - 3 Jahre	0,16 - 40,8
3 - 4 Jahre	0,11 - 7,79
4 - 8 Jahre	0,09 - 12,87
8 - 12 Jahre	0,28 - 18,78
12 - 18 Jahre	0,26 - 15,44
Erwachsene	0,05 - 39,62

TT = Tetanus-Toxoid

aus: Schauer et al. Clin Diagn Lab Immunol 10: 202-207 (2003)

7.3 Referenzwerte der Immunglobuline im Serum

Alter	IgG [g/l]	IgA [g/l]	IgM [g/l]
Neugeborene	7,5 - 15,5	nicht nachweisbar	0,11 - 0,35
1 - 3 Monate	2,7 - 7,8	0,06 - 0,58	0,12 - 0,87
4 - 6 Monate	1,9 - 8,6	0,10 - 0,96	0,25 - 1,20
7 - 12 Monate	3,5 - 11,8	0,36 - 1,65	0,36 - 1,04
2 Jahre	5,2 - 10,8	0,36 - 1,65	0,72 - 1,60
3 Jahre	5,0 - 13,6	0,45 - 1,35	0,46 - 1,90
4 Jahre	5,4 - 14,4	0,52 - 2,10	0,52 - 2,00
5 Jahre	6,4 - 14,2	0,52 - 2,20	0,40 - 1,80
6 Jahre	6,5 - 14,1	0,83 - 2,17	0,55 - 2,10
7 Jahre	5,7 - 13,2	0,65 - 2,40	0,60 - 1,75
8 Jahre	7,3 - 14,1	0,74 - 2,60	0,68 - 1,75
9 Jahre	7,6 - 13,3	1,08 - 2,00	0,55 - 1,60
10 Jahre	7,3 - 13,5	0,70 - 2,22	0,80 - 1,50
11 Jahre	8,5 - 13,0	0,91 - 2,55	0,66 - 1,55
12 bis 13 Jahre	7,7 - 15,1	1,08 - 3,25	0,70 - 1,50
Erwachsene	8,0 - 18,0	0,9 - 4,5	w 0,7 - 2,8 m 0,6 - 2,5

aus: Labor und Diagnose (Herausgeber: L. Thomas), MVG, Marburg (1992)

7.4 Referenzwerte für Serum-Konzentrationen der IgG-Subklassen

Alter	IgG1 [g/l]	IgG2 [g/l]	IgG3 [g/l]	IgG4 [g/l]
0,5 - 1 Jahr	1,4 - 6,2	0,41 - 1,30	0,11 - 0,85	0,000 - 0,008
1 - 1,5 Jahre	1,7 - 6,5	0,4 - 1,40	0,12 - 0,87	0,000 - 0,255
1,5 - 2 Jahre	2,2 - 7,2	0,5 - 1,8	0,14 - 0,91	0,000 - 0,408
2 - 3 Jahre	2,4 - 7,8	0,55 - 2,0	0,15 - 0,93	0,006 - 0,689
3 - 4 Jahre	2,7 - 8,1	0,65 - 2,20	0,16 - 0,96	0,012 - 0,938
4 - 6 Jahre	3,0 - 8,4	0,7 - 2,55	0,17 - 0,97	0,017 - 1,157
6 - 9 Jahre	3,5 - 9,1	0,85 - 3,30	0,2 - 1,04	0,030 - 1,577
9 - 12 Jahre	3,7 - 9,3	1,0 - 4,00	0,22 - 1,09	0,043 - 1,900
12 - 18 Jahre	3,7 - 9,1	1,1 - 4,85	0,24 - 1,16	0,052 - 1,961
Erwachsene	2,8 - 8,0	1,15 - 6,70	0,24 - 1,25	0,052 - 1,250

aus: Schauer et al., Clinical Chemist 49: 1924-1929 (2003)

7.5 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 4 der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.- Nr.	Pat.- Initialen	Pnc 4 vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 4 nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 4 nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,2	0,2
	2	GL	0,1	0,1	0,1
	3	HJ	0,05	0,3	0,5
	4	KP	0,05	1,2	
	5	MS	0,4	0,9	0,8
	6	MM	0,4	1,4	3,1
	7	SRA	0,05	0,2	0,4
	8	SC	0,05	1,1	1,1
	9	SA	0,6	0,8	
	10	SD	0,4	1,5	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,05	1	1
	2	JK	0,7	1,4	1
	3	KS	1,8	1,6	1,4
	4	MB	1,2	2,4	2,4
	5	SV	0,3	38	20
	6	TN	0,2	7,3	5,7
	7	DP	0,1	1,6	3,2
	8	AN	0,1	0,8	10
	9	MH	0,8	11	13
	10	SM	0,1	0,1	0,1
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,1	2,2	
	2	KS	0,1	11,7	
	3	GM	0,3	14,3	
	4	BM	0,1	5,3	
	5	WM	0,4	3,9	
	6	WK	1,3	15,6	
	7	vGL	0,1	1,6	
	8	TT	0,1	14,9	
	9	LM	0,3	2,7	
	10	ML	0,1	4,1	
	11	FA	0,1	3,4	
	12	KA	0,1	3,6	
	13	BV	1,2	10,5	
	14	CM	2,9	4,6	
	15	HAT	5,6	23	
	16	HD	0,4	5,5	
	17	HN	0,1	3,7	
	18	GJ	0,1	2,1	
	19	HS	0,1	3,7	
	20	ZA	0,1	3,5	

7.6 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 6B der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.- Nr.	Pat.- Initialen	Pnc 6B vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 6B nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 6B nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,3	0,1
	2	GL	0,1	0,1	0,1
	3	HJ	0,05	0,2	0,05
	4	KP	0,1	1,5	
	5	MS	0,1	0,2	0,2
	6	MM	0,1	0,1	0,1
	7	SRA	0,05	0,2	0,2
	8	SC	0,1	1,1	0,8
	9	SA	2,2	5,5	
	10	SD	0,05	0,2	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,05	0,2	0,3
	2	JK	0,1	2,9	2
	3	KS	0,1	0,4	0,3
	4	MB	0,4	5,4	4,2
	5	SV	0,7	66,2	56,8
	6	TN	0,2	32,3	26,8
	7	DP	0,7	1,7	2,3
	8	AN	0,1	0,1	0,1
	9	MH	0,1	0,1	1,3
	10	SM	0,1	0,1	0,1
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,8	4,3	
	2	KS	0,1	57	
	3	GM	1,9	75	
	4	BM	0,1	1,9	
	5	WM	2	7,2	
	6	WK	1,9	249	
	7	vGL	1,4	14	
	8	TT	0,8	38	
	9	LM	0,7	1,7	
	10	ML	0,1	19	
	11	FA	1,5	4,3	
	12	KA	1	3,4	
	13	BV	11	438	
	14	CM	2,2	5,7	
	15	HAT	0,1	5,6	
	16	HD	5,4	18	
	17	HN	0,1	19	
	18	GJ	0,1	16	
	19	HS	1	12	
	20	ZA	0,1	2,1	

7.7 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 9V der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.- Nr.	Pat.- Initialen	Pnc 9V vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 9V nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 9V nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,1	0,05
	2	GL	0,1	0,1	0,1
	3	HJ	0,05	0,05	0,05
	4	KP	0,1	0,1	
	5	MS	0,1	0,05	0,05
	6	MM	0,1	0,1	0,2
	7	SRA	0,05	0,2	0,2
	8	SC	0,1	0,3	0,3
	9	SA	0,05	0,3	
	10	SD	0,05	0,4	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,05	0,1	0,2
	2	JK	0,2	0,2	0,3
	3	KS	0,5	1,8	2,2
	4	MB	1,4	1,4	1,5
	5	SV	0,6	1,4	1,2
	6	TN	0,1	0,2	0,8
	7	DP	0,5	6,5	4,2
	8	AN	0,1	0,1	1,8
	9	MH	0,1	9,1	17
	10	SM	0,1	0,1	0,1
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,1	2,4	
	2	KS	0,1	5,4	
	3	GM	0,4	3	
	4	BM	0,1	7,3	
	5	WM	0,4	3,2	
	6	WK	2,1	0,9	
	7	vGL	0,1	4,4	
	8	TT	0,1	6,4	
	9	LM	0,4	4,8	
	10	ML	0,1	2,2	
	11	FA	0,5	2,5	
	12	KA	1	14	
	13	BV	3,3	46	
	14	CM	1,5	8,1	
	15	HAT	0,1	4,1	
	16	HD	1,2	8,9	
	17	HN	0,1	3,6	
	18	GJ	0,1	6,6	
	19	HS	2,3	44	
	20	ZA	0,1	4,6	

7.8 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 14 der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.- Nr.	Pat.- Initialen	Pnc 14 vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 14 nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 14 nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,3	0,3
	2	GL	0,3	0,3	0,3
	3	HJ	0,3	0,4	0,3
	4	KP	0,2	0,8	
	5	MS	0,4	0,7	0,6
	6	MM	0,3	0,3	0,3
	7	SRA	0,05	0,4	0,9
	8	SC	0,5	2	1,7
	9	SA	0,05	0,7	
	10	SD	0,05	2,1	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,3	0,8	1,3
	2	JK	0,4	1,2	1,5
	3	KS	1,1	0,9	0,9
	4	MB	3	5,8	6,2
	5	SV	0,8	18,7	22,8
	6	TN	0,6	9,1	9,4
	7	DP	0,3	0,3	3,5
	8	AN	0,3	0,3	19
	9	MH	0,3	1,6	9
	10	SM	0,9	1	1,3
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,3	9,6	
	2	KS	0,3	1,8	
	3	GM	1,2	39,8	
	4	BM	0,3	8,4	
	5	WM	1	10	
	6	WK	3,4	nicht verwertbar	
	7	vGL	4,8	503	
	8	TT	1,6	2,7	
	9	LM	0,3	2,7	
	10	ML	0,3	25,1	
	11	FA	3,9	584	
	12	KA	0,3	0,3	
	13	BV	0,3	3,1	
	14	CM	0,3	4,2	
	15	HT	0,3	2,7	
	16	HD	3,8	41	
	17	HN	0,3	17,5	
	18	GJ	0,3	13,4	
	19	HS	4,8	23,1	
	20	ZA	0,1	10,3	

7.9 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 18C der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.-Nr.	Pat.-Initialen	Pnc 18C vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 18C nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 18C nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,4	0,2
	2	GL	0,6	0,8	0,4
	3	HJ	0,05	0,05	0,05
	4	KP	0,05	0,3	
	5	MS	0,05	0,1	0,1
	6	MM	0,1	0,1	0,2
	7	SRA	0,05	0,05	0,05
	8	SC	0,05	1,8	1,6
	9	SA	1,3	1,7	
	10	SD	0,7	1,6	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,05	3,8	3,1
	2	JK	0,1	1,7	1,7
	3	KS	1,6	5,5	3,9
	4	MB	0,9	2,7	2,7
	5	SV	1,5	26	22
	6	TN	0,1	1,7	1,8
	7	DP	0,3	0,5	0,3
	8	AN	0,1	0,1	1,6
	9	MH	0,1	0,4	0,7
	10	SM	0,3	0,2	0,2
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,1	2,2	
	2	KS	0,2	7,8	
	3	GM	0,4	4,7	
	4	BM	0,3	17	
	5	WM	0,8	3,6	
	6	WK	0,8	9,1	
	7	vGL	0,2	4,5	
	8	TT	0,4	22,5	
	9	LM	0,5	15,9	
	10	ML	0,3	5,7	
	11	FA	1	17,5	
	12	KA	0,3	80,8	
	13	BV	1,8	40,3	
	14	CM	1,7	6,7	
	15	HT	0,1	4	
	16	HD	8,9	28,5	
	17	HN	0,1	12,8	
	18	GJ	0,1	7,1	
	19	HS	9,4	44,8	
	20	ZA	0,1	4,8	

7.10 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 19F der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.-Nr.	Pat.-Initialen	Pnc 19F vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 19F nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 19F nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,3	0,2
	2	GL	0,7	0,9	0,6
	3	HJ	0,1	0,2	0,1
	4	KP	0,3	1,9	
	5	MS	0,2	0,7	0,6
	6	MM	0,1	3,1	5,8
	7	SRA	0,05	0,4	0,4
	8	SC	0,3	1,1	0,8
	9	SA	0,05	1,3	
	10	SD	0,05	3,4	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,1	3,7	3,8
	2	JK	1,9	5,7	5,9
	3	KS	0,9	3,6	4,7
	4	MB	1,6	7,8	7,8
	5	SV	3,3	120	91
	6	TN	0,3	11	14,3
	7	DP	0,9	3,2	5,5
	8	AN	0,1	0,7	5,3
	9	MH	0,1	139	165
	10	SM	0,5	1,5	2,5
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	1,5	3	
	2	KS	0,1	26	
	3	GM	1,8	7,6	
	4	BM	0,1	33	
	5	WM	7,6	9,3	
	6	WK	0,8	2,6	
	7	vGL	0,1	19	
	8	TT	0,1	116	
	9	LM	1	15	
	10	ML	1,8	111	
	11	FA	5,5	20	
	12	KA	6,4	6,9	
	13	BV	2,9	190	
	14	CM	17	13	
	15	HT	0,1	7,7	
	16	HD	3	13	
	17	HN	0,8	8,8	
	18	GJ	1,3	8,9	
	19	HS	1,5	9,3	
	20	ZA	0,1	5,8	

7.11 Einzelwerte für Pneumokokken-Serotyp 23F der AT-, PSI- und Kontrollgruppe

	Pat.-Nr.	Pat.-Initialen	Pnc 23F vor PCV7 [µg/ml]	Pnc 23F nach PCV7 [µg/ml]	Pnc 23F nach PPV23 [µg/ml]
Gruppe 1: AT	1	CST	0,05	0,1	0,05
	2	GL	0,1	0,1	0,1
	3	HJ	0,1	0,3	0,05
	4	KP	0,1	1,2	
	5	MS	0,05	0,3	0,2
	6	MM	0,1	0,1	0,1
	7	SRA	0,05	0,2	0,2
	8	SC	0,05	2,7	1,7
	9	SA	4,4	4,8	
	10	SD	0,05	1,5	
Gruppe 2: PSI	1	HL	0,1	0,1	0,2
	2	JK	0,05	2,2	1,6
	3	KS	0,4	2,4	2,7
	4	MB	0,7	4,8	4,8
	5	SV	1,1	85	49
	6	TN	0,4	55	43
	7	DP	0,1	0,1	0,1
	8	AN	0,1	0,1	1,3
	9	MH	0,1	0,4	14
	10	SM	0,2	0,1	0,4
Gruppe 3: Kontrolle	1	UP	0,4	71	
	2	KS	1,7	20	
	3	GM	0,7	8,1	
	4	BM	0,1	3,8	
	5	WM	2,1	44,8	
	6	WK	0,5	73	
	7	vGL	0,6	16	
	8	TT	0,7	28	
	9	LM	0,6	16,9	
	10	ML	0,4	110	
	11	FA	1,3	37	
	12	KA	1	14	
	13	BV	2,3	98	
	14	CM	6,3	11,4	
	15	HT	0,1	1,3	
	16	HD	0,7	41	
	17	HN	1	248	
	18	GJ	0,1	12,4	
	19	HS	4,3	9,7	
	20	ZA	0,1	10,6	

8. Literaturverzeichnis

Ambrosino DM, Schiffman G, Gotschlich EC, Schur PH, Rosenberg GA, De Lange GG, van Loghem E, Siber GR. Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J Clin Invest* 1985; 75: 1935-1942

Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med.* 1987; 316: 790

Ambrosino DM, Umetsu DT, Siber GR, Howie G, Goularte TA, Michaels R, Martin P, Schur PH, Noyes J, Schiffman G et al. Selective defect in the antibody response to *Haemophilus influenzae* type B in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1175-1179

Anttila M, Eskola J, Ahman H, Kayhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1998; 177: 1624-1621

Ball L, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Ph Sin* 2005; 26: 897–907

Balmer P, Borrow R, Arkwright PD. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine does not provide additional serotype antibody protection in children who have been primed with two doses of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 6321-6325

Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394

Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, Liyanage M, Eckhaus M, Collins F, Shiloh Y, Crawley JN, Ried T, Tagle D, Wynshaw-Boris A. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell* 1996; 86: 159-171

Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ, Eavey RD, Allen C, Cunningham MJ, McNamara ER, Klein JO. Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in otitis-prone and otitis-free children. *Clin Infectious Dis* 1999; 29: 191-192

Beamish H, Lavin MF. Radiosensitivity in ataxia-telangiectasia: anomalies in radiation-induced cell cycle delay. *Inter J Radiation Biology* 1994; 65: 175-184

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hanson JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 187-195

Bocchini JA, Bradley JS, Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, Fisher MC, Glode MP, Jackson MA, Keyserling HL, Kimberlin DW, Orenstein WA, Schutze GE, Willoughby RE. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal poly-saccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126: 186-190

Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-teleangiectasia. (Clinical and immunological aspects). *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih* 1970; 13-14: 8-16

Bossuyt X, Moens L, van Hoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, Proesmans M, Raes M, de Boeck K. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risks of Recurrent Respiratory Infections. *Clin Chemistry* 2007; 53: 124-130

Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 486-492

O'Brien KL, Bronsdon MA, Carlone GM, Facklam RR, Schwartz B, Reid RR, Santosham M. Effect of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal (NP) carriage among Navajo and White Mountain Apache (N/WMA) infants. Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Istanbul, Turkey, 2001: 26-28

O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, Gootenbergt JE, Nold JT, Eskenazi A, Snader SJ, Lederman HM. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM (197) among infants with sickle cell disease. *Pediatrics* 2000; 106: 965-972

Broome CV, Breiman, RF. Pneumococcal vaccine-past, present, and future. *N Engl J Med* 1991; 325: 1506–1508

Busse A, Adam D. Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe – Expertenkonsens. *Monatsschr Kinderheilkd* 2011; 159: 161-164

Busse A, van der Linden M. Pneumokokken-Konjugatimpfung. *Päd* 2012; 18: 335

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate-vaccine – United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Ekly Rep* 2010; 59: 253-257
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a1.htm>

Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, Shamberger RC, Phillips NR, Goorin A, Ambrosino DM. Pneumococcal conjugate vaccine primes for anti-body responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173: 256-258

Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 267-293

Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 951-958

Debatin KM. APO-1 (CD95) and Bcl-2: determinants of cell death in the human thymus. *Res Immunol* 1994; 145: 146-151

Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983; 148: 131-137

Duchaud E, Ridet A, Stoppa-Lyonnet D, Janin N, Moustacchi E, Rosselli F. Deregulated apoptosis in ataxia telangiectasia: association with clinical stigmata and radiosensitivity. *Cancer Res* 1996; 56: 1400-1404

Eisen AH, Karpati G, Laszlo T, Andermann F, Robb JP, Bacal HL. Immunologic Deficiency in Ataxia Telangiectasia. *N Engl J Med* 1965; 272: 18-22

Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. Impaired antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides and phosphorylcholine in adult patients with a history of bacteremic pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 654-660

Elson A, Wang Y, Daugherty CJ, Morton CC, Zhou F, Campos-Torres J, Leder P. Pleiotropic defects in ataxia-telangiectasia protein-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13084-13089

Epstein MM, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 125-131

Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18: 543-551

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Mäkelä PH. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409

Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 388-393

Esposito S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A, Tagliabue C, Cesati L, Bianchi C, Principi N. Serum concentrations of pneumococcal anticapsular antibodies in children with pneumonia associated with *Streptococcus pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1261-1264

Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults: Influenza and pneumococcal vaccines. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2545-2557

Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 154: 2666-2677

Finkelstein JA, Huang SS, Daniel J, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Goldmann D, Pelton SI, DeMaria A, Platt R. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multi-community sample. *Pediatrics* 2003; 112: 862-869

Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, Harrison LH, Patterson JE, Jorgensen JH, Cetron M, Kolczak MS, Breiman RF, Schuchat A. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 71-77

Food and Drug Administration. Prevnar 13: clinical review of new product license application. Rockville: US Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration; 2010

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206341.pdf>

Friedland IR, McCracken GHJ. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 337-382

Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, Ersoy F, Foroud T, Jaspers NG, Lange K et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988; 336: 577-580

Gatti RA, Bick MB, Tam CF, Medici MA, Oxelius VA, Holland M, Goldstein AL, Boder E. AT: A multiparameter analysis of eight families. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 23: 501-516

Gatti RA, Boder E, Vinters HV, Sparkes RS, Norman A, Lange K. Ataxia-Teleangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 1991; 70: 99-117

Gigliotti F, Herrod HG, Kalwinsky DK, Insel RA. Immunodeficiency associated with recurrent infections and an isolated in vivo inability to respond to bacterial polysaccharides. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 417-420

Giovannetti A, Mazzetta F, Caprini E, Aiuti A, Marziali M, Pierdominici M, Cossarizza A, Chessa L, Scala E, Quinti I, Russo G, Fiorilli M. Skewed T-cell receptor repertoire, decreased thymic output, and predominance of terminally differentiated T cells in ataxia telangiectasia. *Blood* 2002; 100: 4082-4089

Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 205-215

Goldblatt D, Akoto AY, Ashton L, Asafo-Adjei E, Brainsby K, Twumasi P, Baffoe-Bonnie B. Immunogenicity and the generation of immune memory following 9-valent pneumococcal conjugate vaccination in Ghanaian infants with sickle cell disease. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. American Society for Microbiology, Washington, DC; 2000; 245: 17-20

Granoff DM, Holmes SJ, Belshe RB, Osterholm MT, McHugh JE, Anderson EL. Effect of carrier protein priming on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in infants. *JAMA* 1994; 272: 1116-1121

Guerra-Maranhao MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MMS, Arslanian C, Nagao-Dias AT, Solé D. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 132-136

Güngör T, Bühring I, Cremer R, Gartenschläger M, Zielen S. Pathogenesis, diagnosis, clinical and therapeutic aspects of ataxia telangiectasia. *Klin Pädiatr* 1997; 209: 328-335

Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 341-346

Howard JG, Christie GH, Courtenay BM, Leuchars E, Davies AJ. Studies on immunological paralysis. VI. Thymic-independence of tolerance and immunity to type 3 pneumococcal polysaccharide. *Cell Immunol* 1971; 2: 614-626

Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 Changes in Colonizing Pneumococcal Serotypes in 16 Massachusetts Communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005; 116: 408-413

Humphrey JH, Parrott DM, East J. Studies on Globulin and antibody production in mice thymectomized at birth. *Immunology* 1964; 7: 419-425

Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 25-30

Jeurissen A, Boudewijns M, Proesmans M, Ceuppens JL, De Boeck K, Bossuyt X. Evaluation of the immune response to pneumococcal capsular polysaccharides. *Acta Clin Belg* 2003; 58: 106-110

Jeurissen A, Moens L, Raes M, Wuyts G, Willebrords L, Sauer K, Proesmans M, Ceuppens JL, De Boeck K, Bossuyt X. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens. *Clin Chem* 2007; 53: 505-510

Jeurissen A, Wuyts M, Kasran A, Ramdien-Murli S, Boon L, Ceuppens JL, Bossuyt X. Essential role for CD40 ligand interactions in T lymphocyte-mediated modulation of the murine immune response to pneumococcal capsular polysaccharides. *J Immunol* 2002; 168: 2773-2781

Kappenhagen N, Royer N, Scheuplein M, Schubert R, Zielen S. Charakterisierung der Lymphozytensubpopulationen bei Patienten mit Ataxia Teleangiectatica. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 927-931

Khan AQ, Lees A, Snapper CM. Differential Regulation of IgG Anti-Capsular Polysaccharide and Antiprotein Responses to Intact *Streptococcus pneumoniae* in the presence of Cognate CD4⁺ T Cell Help. *J Immunol* 2004; 172: 532-539

Khanna KK, Yan J, Watters D, Hobson K, Beamish H, Spring K, Shiloh Y, Gatti RA, Lavin MF. Defective signaling through the B cell antigen receptor in Epstein-Barr virus-transformed ataxia-telangiectasia cell. *J Biol Chem* 1997; 272: 9489-9495

King JC, Vink PE, Farley JJ, Smilie M, Parks M, Lichenstein R. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 575-580

Knutsen AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 640-647

Kondo N, Inoue R, Nishimura S, Kasahara K, Kameyama T, Miwa Y, Lorenzo PR, Orii T. Defective calcium-dependent signal transduction in T lymphocytes of ataxia-telangiectasia. *Scand J Immunol* 1993; 38: 45-48

Koskela M. Antibody response of young children to parenteral vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides: a comparison between antibody levels in serum and middle ear effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 431-434

Laake K, Telatar M, Geitvik GA, Hansen RO, Heiberg A, Andresen AM, Gatti R, Børresen-Dale AL. Identical mutations in 55 % of the ATM alleles in 11 Norwegian AT families: evidence for a founder effect. *Eur J Genet* 1998; 6: 235-244

Lakshman R, Gennery AR, Arkwright PD, Flood T, Abinun M, Spickett G, Borrow R, Cant AJ, Balmer P, Borrow R. Assessing immune responses to pneumococcal vaccines. *Arch Dis Child* 2003; 88: 648-649

Lane PJ, McLennan ICM. Impaired IgG2 anti-pneumococcal antibody responses in patients with recurrent infection and normal IgG2 levels but no IgA. *Clin Exp Immunol* 1986; 65: 427-433

Lavin MF, Kozlov S. ATM Activation and DNA Damage Response. *Cell cycle* 2007; 6: 931-942

Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 177-202

Lawrence EM, Edwards KM, Schiffman G, Thompson JM, Vaughn WK, Wright PF. Pneumococcal vaccine in normal children. Primary and secondary vaccination. *Am J Dis Child* 1983; 137: 846-850

Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 39–44

Letson GW, Gellin BG, Bulkow LR, Parks DJ, Ward JI. Severity and frequency of sequelae of bacterial meningitis in Alaska Native Infants. Correlation with a scoring system for severity of sequelae. *Am J Dis Child* 1992; 146: 560-566

Lorenz HM, Hieronymous T, Grünke M, Manger B, Kalden JR. Differential role for IL-2 and IL-15 in the inhibition of apoptosis in short-term activated human lymphocytes. *Scan J Immunol* 1997; 4: 660-669

Matter L, Wilhelm JA, Angehrn W, Skvaril F, Schopfer K. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjögren's syndrome, hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1039-1042

Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171-1176

McFarlin DE, Strober W, Waldmann TA. Ataxia-telangiectasia. *Medicine*. 1972; 51: 281-314

McKinnon PJ. ATM and ataxia telangiectasia. *EMBO reports* 2004; 5: 772-776

Meyn MS, Strasfeld L, Allen C. Testing the role of p53 in the expression of genetic instability and apoptosis in AT. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 141-149

Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, Gathe JC Jr, Romero-Steiner S, White AC Jr. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005; 191: 1063-1067

Nordøy T, Husebekk A, Aaberge I S, Jenum P A, Samdal H H, Flugsrud L B, Kristoffersen A C, Holte H, Kvaløy S, Kolstad A. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 681–687

Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children – Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-18

Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271-272

Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide anti-body responses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 462-464

Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002; 110: 805-814

Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 451-459

Regueiro JR, Porras O, Lavin M, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: A primary immunodeficiency revisited. *Immunol Allergy Clin Nor Am* 2000; 20: 177-206

Reichenbach J, Schubert R, Schindler D, Müller K, Böhles HJ, Zielen S. Elevated oxidative stress in patients with Ataxia Teleangiectatica. *Antioxid Redox signal* 2002; 4: 465-469

Reichenbach J, Schubert R, Schwan C, Müller K, Böhles HJ, Zielen S. Anti-oxidative capacity in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Imm* 1999; 117: 535-539

Rhodes N, D'Souza T, Foster CD, Ziv Y, Kirsch DG, Shiloh Y, Kastan MB, Reinhart PH, Gilmer TM. Defective potassium currents in ataxia telangiectasia fibroblasts. *Genes Dev* 1998; 12: 3686-3692

Rijkers GT, Dollekamp EG, Zegers BJM. Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. *Immunodeficiency* 1993; 5: 1-21

Rijkers GT, Kuis W, Graeff-Meeder BR, Peeters CCAM, Zegers BJM. Impaired immune response to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 317: 837-839

Rotman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum Mol Gen* 1998; 7: 1555-1563

Sanal Ö, Ersoy F, Tezcan I, Metin A, Turul T, Gariboglu S, Yel L. Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 2004a; 24: 411-417

Sanal Ö, Ersoy F, Yel L, Tezcan İ, Metin A, Özyürek H, Gariboglu S, Fikrig S, Berkel AÍ, Rijkers GT, Zegers BJM. Impaired IgG Antibody Production to Pneumococcal Polysaccharides in Patients with Ataxia Telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999; 19: 326-334

Sanal Ö, Özbaş-Gerçeker F, Yel L, Ersoy F, Tezcan İ, Berkel AÍ, Metin A, Gatti RA. Defective antipolysaccharide antibody response in patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Ped* 2004b; 46: 208-213

Sanders LAM, Rijkers GT, Kuis W, Tenbergen-Meckes AJ, de Graeff-Maeder BR, Hiemstra I, Zegers BJM. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 110-119

Sanders LAM, Rijkers GT, Tenbergen-Meeke AM, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995; 37: 812-819

Savitzky K, Bar-Shira A, Gilad S et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-1753

Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exp Med* 1980; 152: 361-376

Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with Ataxia-Telangiectasia. *Ped Inf Dis J* 2004; 23: 269-270

Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Deficiencies in CD4+ and CD8+ T cell subsets in ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 125-132

Schubert R. Phänotypische und funktionelle Untersuchungen der peripheren Lymphozyten bei Patienten mit Ataxia Teleangiectatica. 1999 Dissertation Tectum Verlag ISBN 3-8288-0764-X

Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453–1460

Siber GR, Priehs C, Madore DV. Standardization of antibody assays for measuring the response to pneumococcal infection and immunization. *J Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 84

Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G. Correlation between serum IgG2 concentration and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med* 1980; 303: 178-182

Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108: 653–657

Snapper CM, Yamaguchi H, Moorman M, Mond JJ. An in vitro model for T-cell-independent induction of humoral immunity. *J Immunol* 1994; 152: 4884-4892

Snapper CM, Yamaguchi H, Moorman M, Sneed R, Smoot D, Mond JJ. Natural killer cells induce activated murine B cells to secrete Ig. *J Immunol* 1993; 151: 5251-5160

Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 167-173

Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier III FC, Sacerdote DM, Bradford N, Moore C. Response to a heptavalent conjugate streptococcus pneumoniae vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998a; 17: 685-691

Sorensen RU, Leiva LE, Javier III FC, Sacerdote DM, Bradford N, Butler B, Giangrosso PA, Moore C. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1998b; 102: 215-221

Southern J, Deane S, Ashton L, Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Balmer P, Morris R, Kroll JS, Miller E. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 1100-1104

Speck P, Ikeda M, Ikeda A, Lederman HM, Longnecker R. Signal transduction through the B cell antigen receptor is normal in ataxia-telangiectasia B lymphocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 4123-4127

Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination. Controversies and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 11-27

Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, Baxter D, Helbert M, McCann R, Andrews N, Balmer P, Borrow R, Kaczmarek E. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 2009; 5: 85-91

Staples ER, McDermott EM, Reiman A, Byrd PJ, Ritchie S, Taylor AM, Davies EG. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 214-220

Stein KE. Thymus-Independent and Thymus-Dependent Responses to Polysaccharide Antigens. *J Inf Dis* 1992; 165: 49-52

Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Johnson C, Madore D, Hogerman D. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 368-372

Stray-Pedersen A, Aaberge IS, Früh A, Abrahamsen TG. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 507-516

Stray-Pedersen A, Jónsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aaberge IS, Borresen-Dale AL, Abrahamsen TG. The impact of an early truncating founder ATM mutation on immunoglobulins, specific antibodies and lymphocyte populations in ataxia-telangiectasia patients and their parents. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 179-186

Swift M, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia. *Adv Neurol* 1993; 61: 115-125

Taylor AM, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1009-1015

Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, Poppema S. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. *J Immunol* 1989; 143: 3200-3206

Tuerlinckx D, Vermeulen F, Pékus V, de Bilderling G, Glupczynski Y, Collet S, Jamart J, Bodart E, Mascart F. Optimal assessment of the ability of children with recurrent respiratory tract infections to produce anti-polysaccharide antibodies. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 295-302

Uddin S, Borrow R, Haeney MR, Moran A, Warrington R, Balmer P, Arkwright PD. Total and serotype-specific pneumococcal antibody titres in children with normal and abnormal humoral immunity. *Vaccine* 2006; 24: 5637-5644

Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313: 1247-1251

Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG, Rijkers GT, Uiterwaal CS, Kiezebrink HH, van Kempen MJ, Dhooge IJ, Bruin J, Ijzerman EP, de Groot R, Kuis W, Hermans PW, Sanders EA. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 911-919

Veenhoven RH, Bogaert D, Uiterwaal C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent otitis media: a randomized study. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195

Waldmann TA, Boder S, Galdman CK, Frost K, Korsmeyer SJ. Disorders of B cells in the pathogenesis of the human immunoglobulin deficiency of patients with AT. *J Clin Invest* 1983; 71: 282-295

Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 1972; 2: 112

Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 157-163

Weaver M, Gatti RA. Lymphocyte subpopulations in AT: Genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood. *Liss, New York* 1985; 19: 309-314

Weemaes CM, The TH, van Munster PJ, Bakkeren JA. Antibody responses in vivo in chromosome instability syndromes with immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 529-534

World Health Organization. Expert Committee on biological standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. *WHO Tech Rep Ser* 2009; 927: 1-47

Willems PJ, Van Roy B, Kleijer W, Van der Kraan M, Martin JJ. Atypical clinical presentation of Ataxia telangiectasia. *Am J Med Genet* 1993; 45: 777-782

Xu Y, Ashley T, Brainerd EE, Bronson RT, Meyn MS, Baltimore D. Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma. *Genes Dev* 1996; 10: 2411-2422

Yarchoan R, Kurman CC, Nelson DL. Defective specific antiinfluenza virus antibody production in vitro by lymphocytes from patients with ataxia-telangiectasia. *Kroc Found Ser* 1985; 19: 315-329

Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS, Holland KL, Edwards KM. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 1995; 127: 553-557

Zielen S, Bröker M, Strnad N, Schwenen L, Schön P, Gottwald G, Hoffmann D. Simple determination of polysaccharide specific antibodies by means of chemically modified ELISA plates. *J Immunol Methods* 1996; 193: 1-7

Zielen S, Bühring I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and Tolerance of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Nonresponders to the 23-Valent Pneumococcal Vaccine. *Infect Immun* 2000; 68: 1435–1440

Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy* 1993; 70: 283–288

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Zielen danke ich für die Überlassung, Frau Priv.-Doz. Dr. Schmitt-Grohé für die Übernahme des Themas und Herrn Prof. Hartmann für die gewissenhafte und hilfreiche Durchsicht meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christina Bez für ihre wertvolle Unterstützung und konstruktive Kritik während der Entstehung der Arbeit.

Des Weiteren danke ich dem Team der Pneumologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Bonn, Herrn Ralf Schubert und Frau Petra Schön für die Unterstützung bei der methodischen Datenerhebung sowie Herrn PD Dr. Michael Knapp für die statistische Beratung.