



Impfungen bei Frühgeborenen



Robert Birnbacher
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Villach

Säuglingssterblichkeit

- 4 Mio Säuglinge sterben jährlich an Infektionen
 - 2.2 Mio zw. 1m und 6m
 - viele davon an impfpräventablen Infektionen
e.g. Rota, Masern
- FG und low birth weight
 - Erhöhtes Risiko
 - Erhöhte Häufigkeit
 - Erhöhter Schweregrad der Infektion

AUTOR (et al.)	JAHR	STUDIE	IMPFUNG
Kim, CK	1997	n=102 FG, GA 23-36	Hepatitis B
Belson, A	1996	n=100 FG, GA 32.1 (SD 4.4)	Hepatitis B
Huang, F	1997	n=85 FG	Hepatitis B
Del Canho, R	1993	n=46, GA 27-36	Hepatitis B
Lau, Y	1992	n=132, 99 VLBW	Hepatitis B
Chawareewong, S	1991	n=25, GA 28-37	Hepatitis B
Kristensen, K	1996	Hib-TT	Hib
Munoz, A	1995	n=36, GA 28.2 (SD 2.4)	Hib
Washburn, L	1993	n=22, GA 28, chronische Erkr.	Hib
Smolen, L	1983	n=72, GA<36	OPV
Adenyi-Jones, S	1992	n=13, GA 25-35	IPV
Bernbaum, J	1985	n=25, GA 31.0 (SD 1.6)	DTPw
Ramsasy, ME	1995	n=32, GA<34	DTPw
D'Angio, C	1995	n=16, GA 25.9 (23.6-28)	T, IPV/OPV,Hib
Conway, S	1993	n=32, GA<32, n=37, GA 32-35	DTPw, OPV
Pullan, C	1989	n=51, GA 26-36	DTPw, Polio
Khalak, R	1998	n=16, GA<29, Verlauf 3.-4. LJ	DTPw, OPV, Hib, HepB
Faldella, G	1998	n=34, GA 32 (25-35)	DTPa, HepB
Schloesser, RL	1999	n=100, GA 25-35	Pa (PT, FHA)
Linder, N	2002	n=136, reife NG, >/<2000g	HepB
Esposito, S	2002	n=28, GA<31, 32-37, >38	DTPa,HepB

...Dilemma

erhöhtes
Infektionsrisiko

erhöhtes Risiko
für Komplikationen ?

verminderte
Wirksamkeit ?

„dünne“
Studienlage



Angst der Eltern

Verunsicherung

Impfungen zu spät
Impfraten zu niedrig

- Hintergründe
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- Impfzeitpunkt
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

- **Hintergründe**
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- Impfzeitpunkt
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

Impfungen bei Frühgeborenen

- Risiko neonataler Sepsis korreliert invers mit GA
- 20% der VLBW > 1 systemische Infektion
- >50% der Pertussisfälle bei Kindern
 - NG/FG besonders gefährdet
- Invasive Pneumokokken Infektionen bewirken
 - bis zu 11% der neonatalen Sepsis
 - FG und SGA erhöhtes Risiko
- Erhöhtes Risiko für Influenza Infektionen

Impfungen bei Frühgeborenen

- Langsame Reifung der AK Antwort über die ersten beiden Lebensjahre
- Schlechte AK Antwort gegen die meisten Polysacharid Antigene bis Ende 2. LJ
- Spätere Impfungen führen zu einer verbesserten AK Bildung (Hib mit 6m vs. 3 m; MMR, Hep B)
- Unterschiedliche Protektionsdauer (HiB, MenC)

- Hintergründe
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- Impfzeitpunkt
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

erworbene spez. Immunität

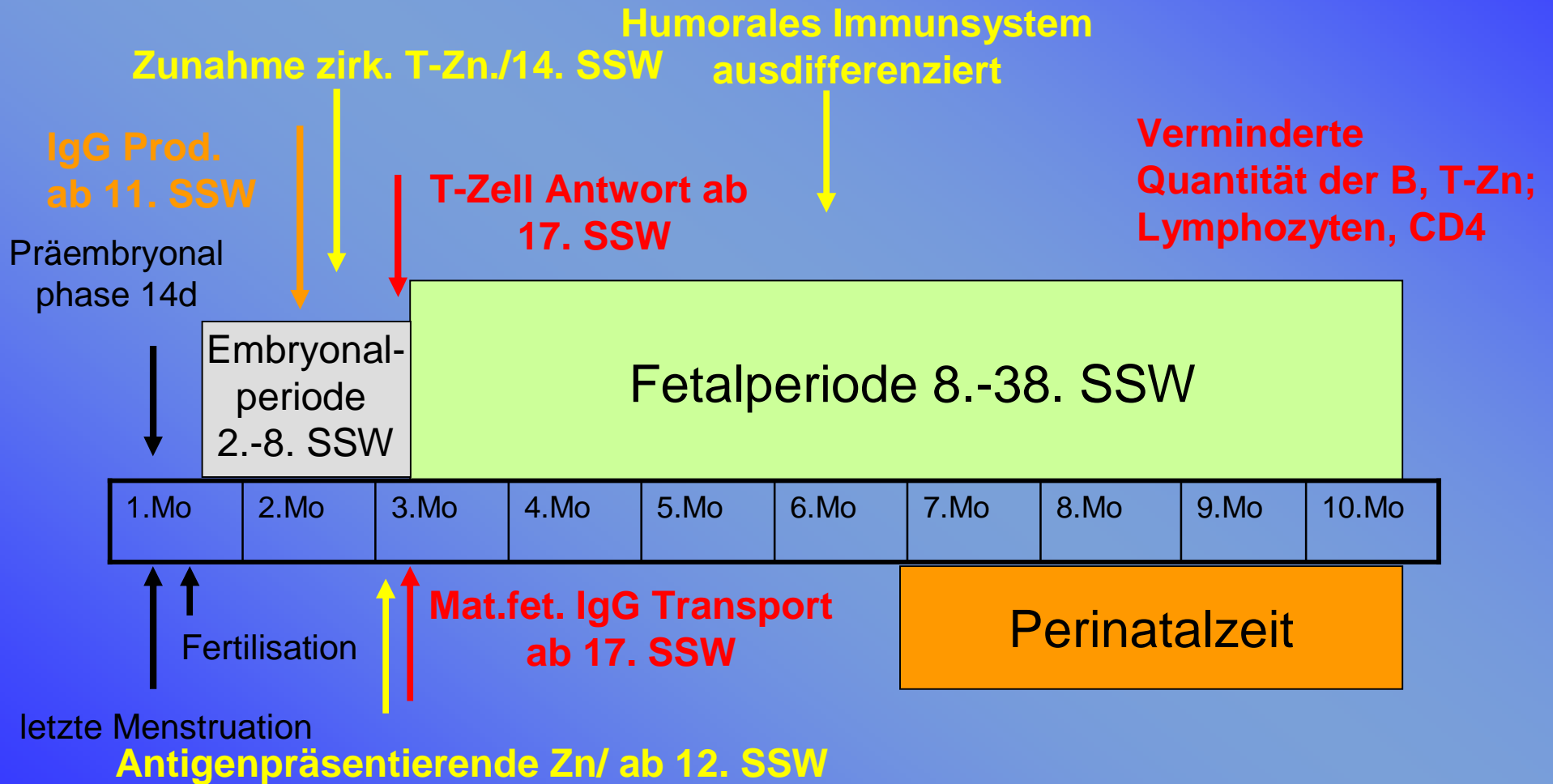
B-Zellen
T-Zellen
Antikörper

angeborene unspez. Immunität

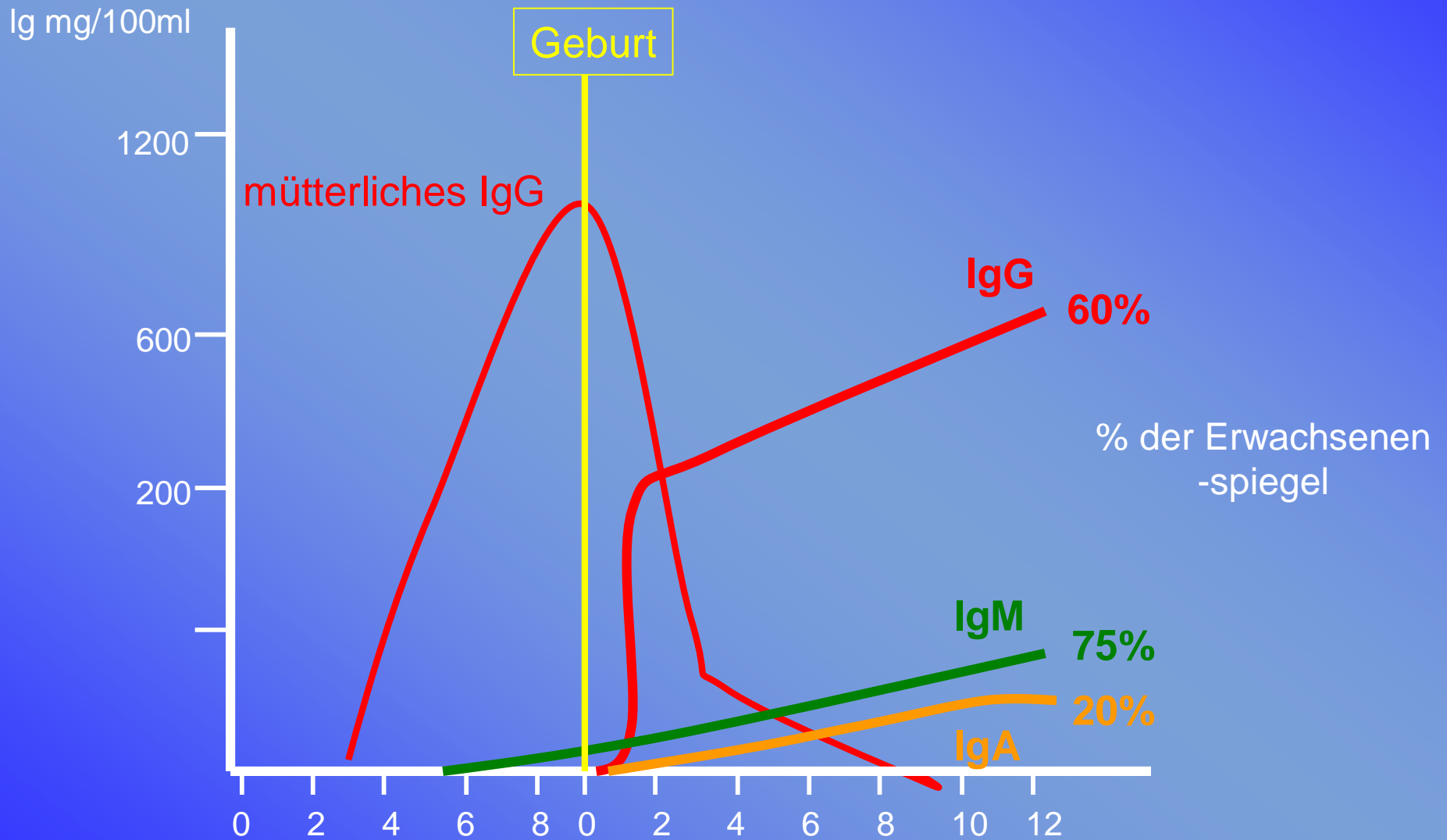
Phagozyten, Granulozyten,
Makrophagen, nat. Killerzellen

Haut, Schleimhaut, Enzyme
Komplementsystem, Mikroflora

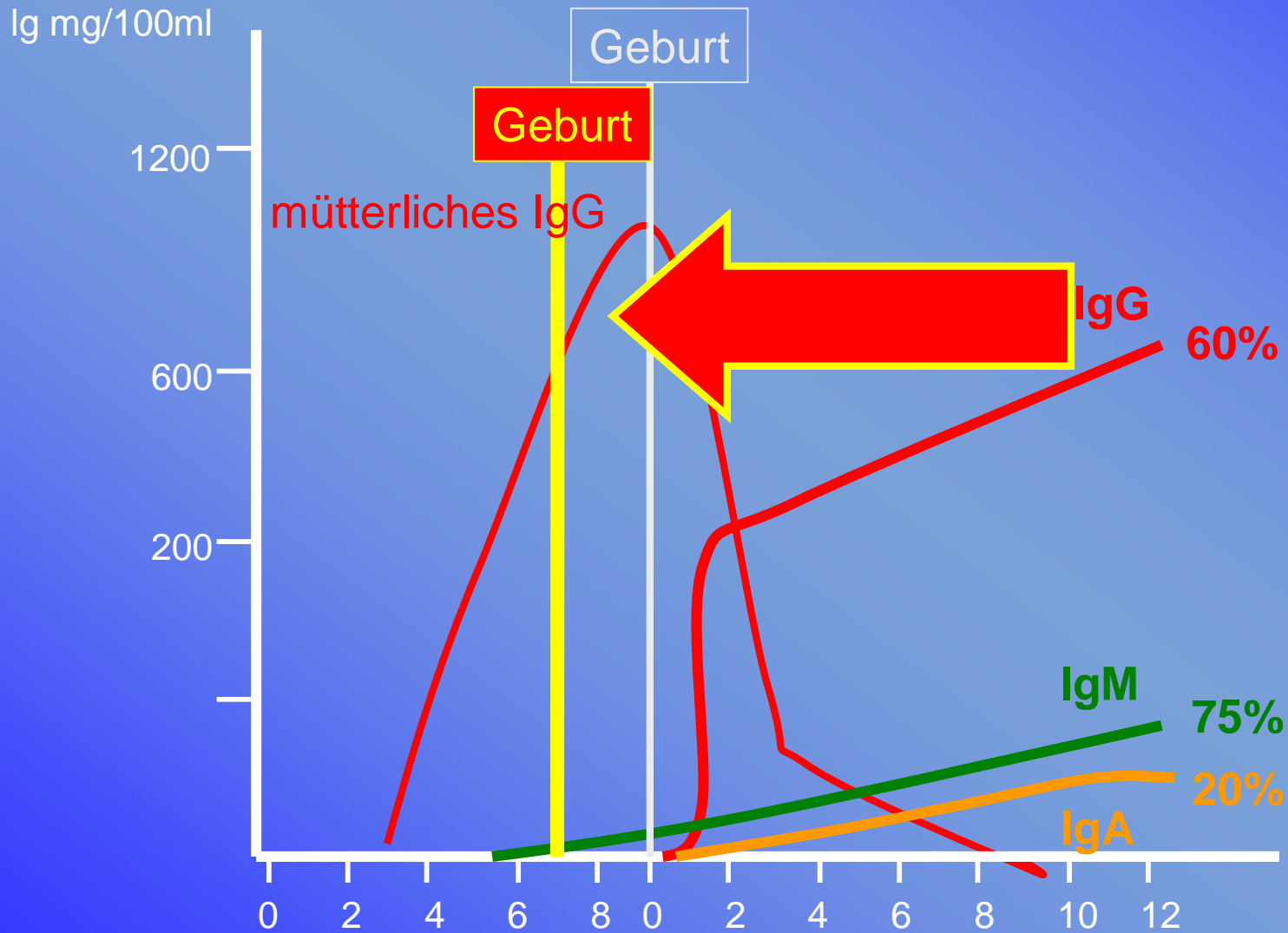
Entwicklung des Immunsystems



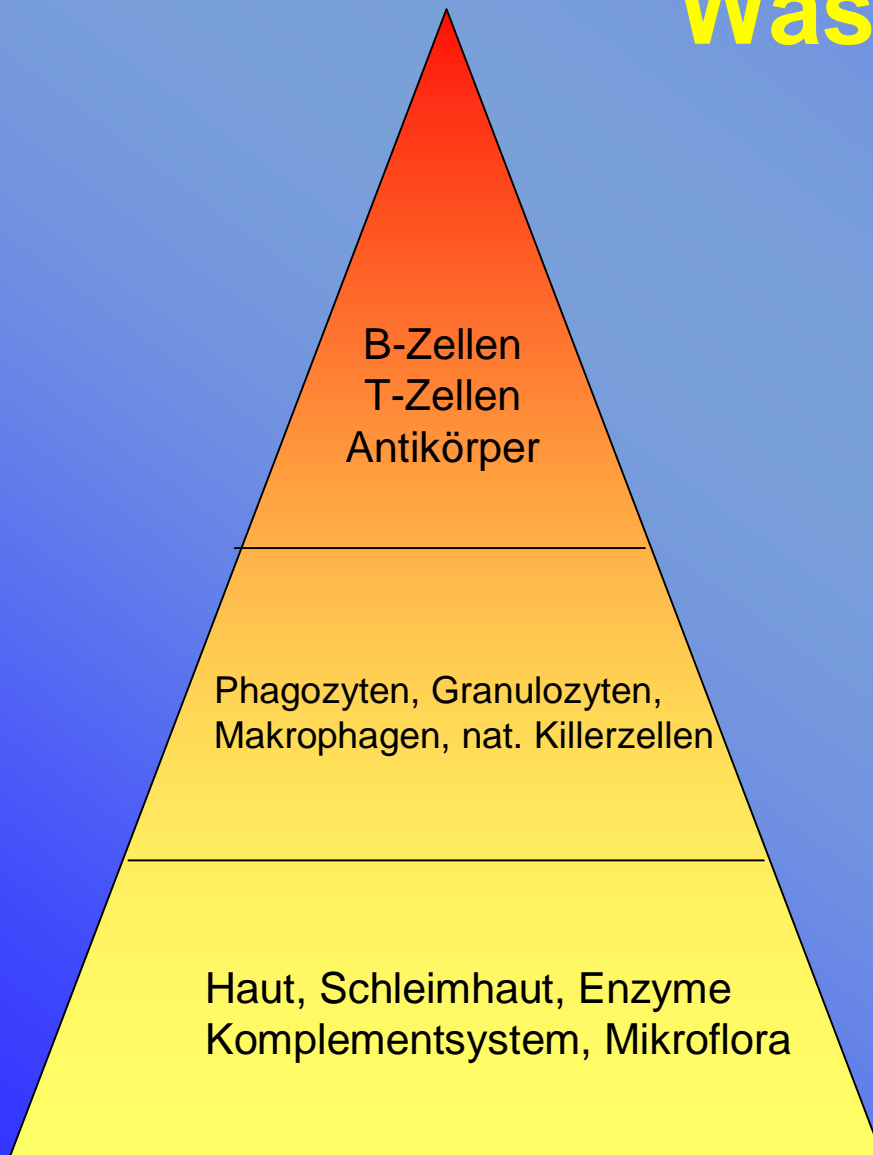
Antikörperproduktion des Neugeborenen



Antikörperproduktion des Neugeborenen



„Unreife“ des Immunsystems? Was bleibt davon übrig ?



- Maternofetaler IgG Transp. ab 17.
- Equilibrium in der 34. SSW
- Bei RG doppelt so hohe AK
- **red. Funktion der dendritischen Zellen**
- **red. Phagozytosefunktion**
- **Zytokinprofil mit Hinweisen für eine präferentielle T-Helfer 2-Antwort**
- **unreife Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut (unspezifisch und spezifisch)**

„Unreife“ des Immunsystems?



Alle Komponenten
bei der Geburt
überw. angelegt



Vernetzung,
Kommunikation
und Funktion noch
unreif

„Nestschutz“

- Transplazentarer Transfer von IgG - Impfung vor und in Schwangerschaft verbessert Nestschutz J Comp Pathol. 2007
- Halbwertszeit der mütterl. IgG in kindl. Plasma 3 Wo
- Transfer komplett erst ab SSW 36
- FG kein Nestschutz





Schutz durch Stillen?

- **nur sekretorische IgA**
- **Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections.** Pediatrics. 2007

...Dilemma

erhöhtes
Infektionsrisiko

erhöhtes Risiko
für Komplikationen ?

verminderte
Wirksamkeit ?

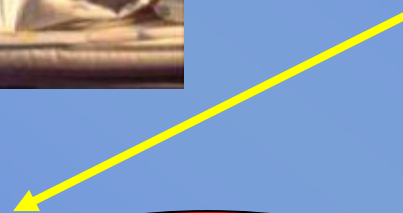
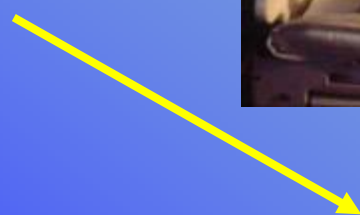
„dünne“
Studienlage



Angst der Eltern

Verunsicherung

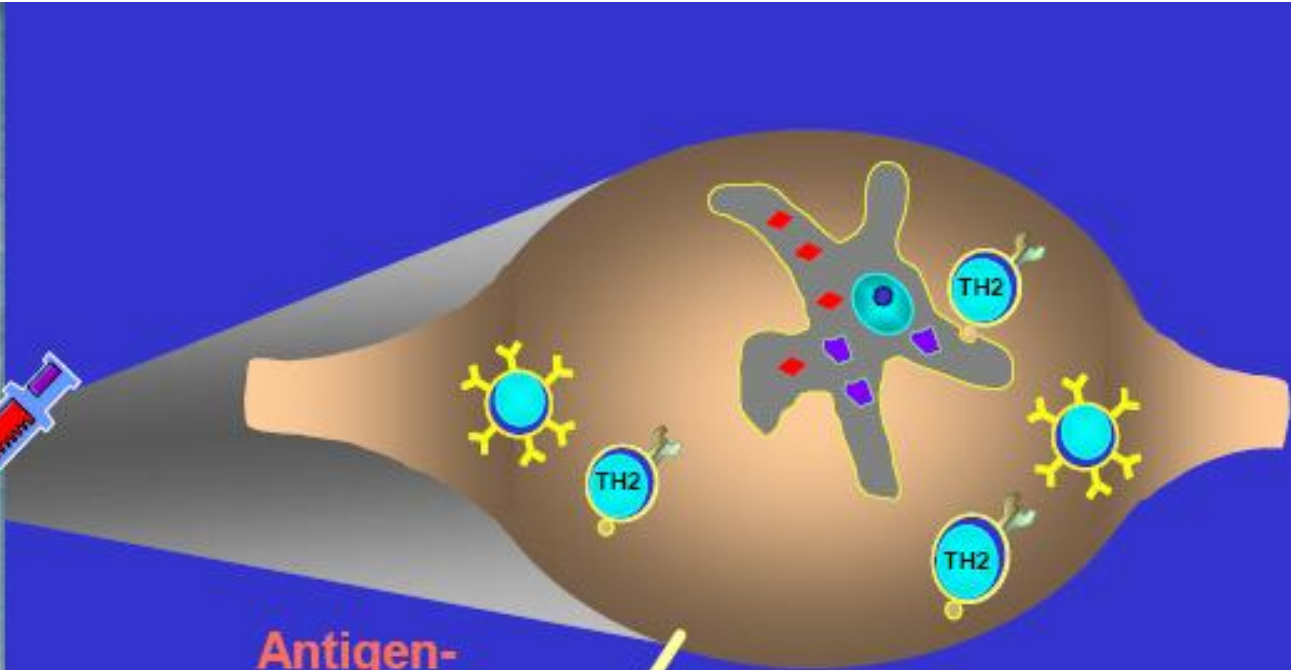
Impfungen zu spät
Impfraten zu niedrig



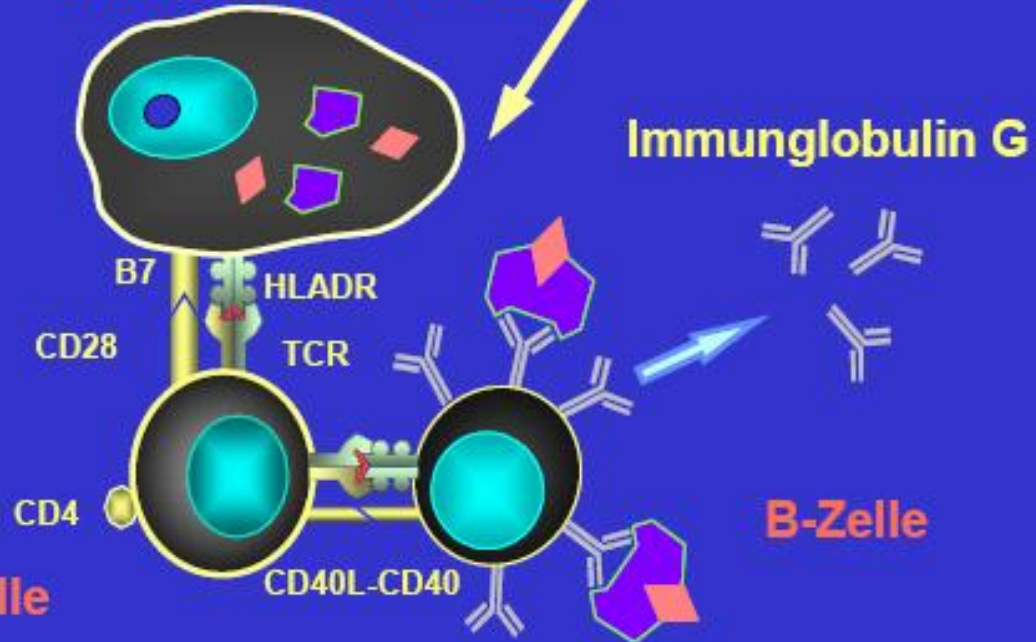
Meist verzögerte Grundimmunisierung bei Frühgeborenen



	No. of vaccinations with 6 months	
	2	3
DT	39%	6%
Pertussis	36%	8%
HiB	25%	1%
Polio (oral)	21%	-



Antigen-präsentierende Zelle



Immunglobulin G

B-Zelle

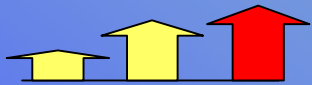
T-Helfer-Zelle

- Hintergründe
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- Impfzeitpunkt
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

(DT)Pertussis



Infektionsrisiko



- v.a. ungeimpfte Säuglings <6.LM
- Cave Apnoen
- Todesfälle 51% GA <37 SSW; 29% <35 SSW

Studienlage



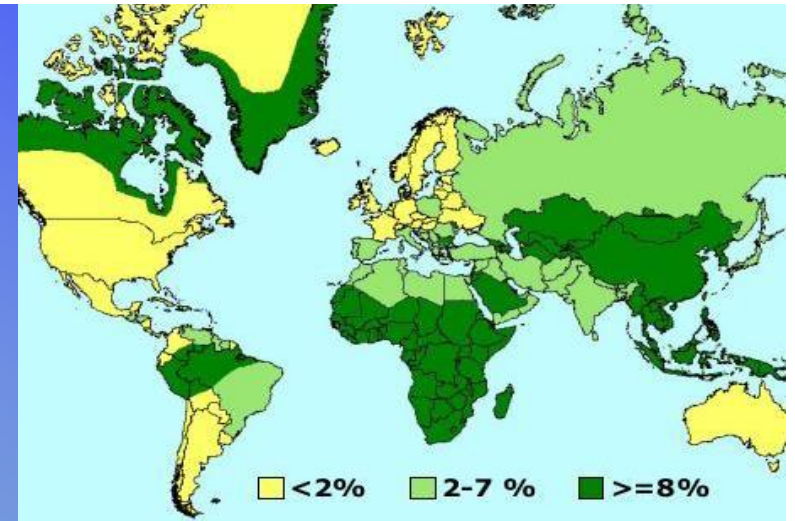
- Sichere Impfung
- aP-monovalente Impfung; 2,3,4 Monate (Schlösser, Pediatrics 1999, Slack, ADC 2004)
- Hexavalente DTaP wie bei RG

Impferfolg

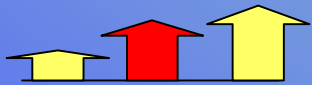


- Niedrige Reaktogenität, Ausreichende Titer DTaP Hib 2,3,4 Monate, FG <32 SSW

Hepatitis B



Infektionsrisiko



- Erhöhtes Risiko durch Blut- und Plasmaprodukte
- unreife Haut-/Schleimhautbarriere

Studienlage



- Serokonversion bei 2000 g und späterer Verabreichung besser (60d)
- Sehr gute Protektion wenn 1. TI mit 30d

Impferfolg

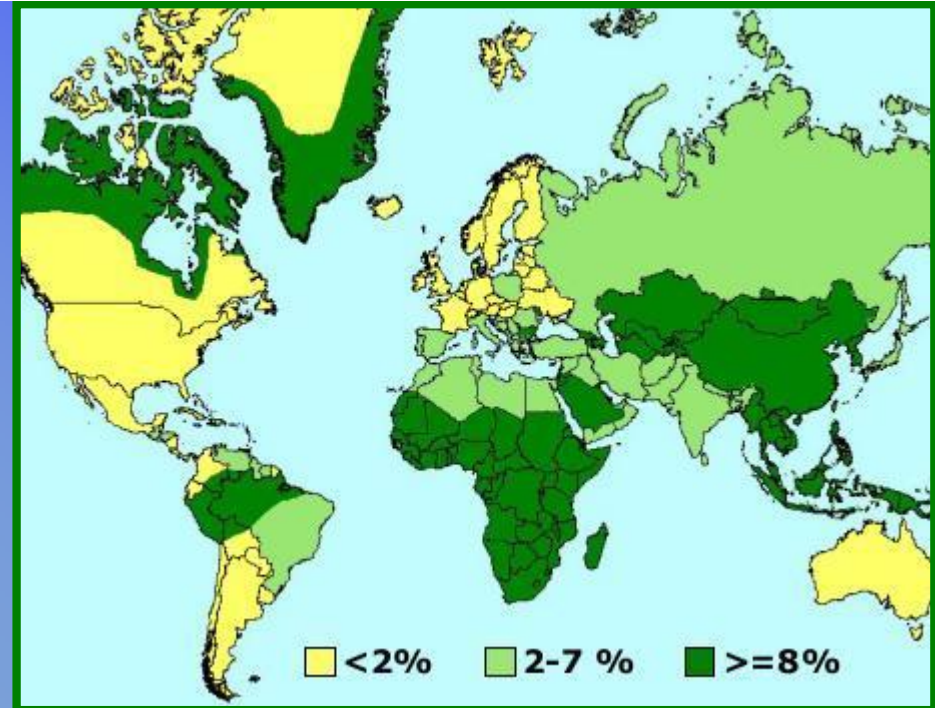


- Serokonversionsrate erste 30 Tage erniedrigt (Linder, Infection 2002)
- Signifikant niedrigere Serokonversionsraten (FG 77% vs. RG 98%) nach 3 Gaben, ggf. 4. Dosis erforderlich (da Motta, 2002 Vaccine)

Hepatitis B

Impfschema abhängig vom maternalen Hep B Status

Impfung NG von HBsAg + Mütter unabhängig von GA !



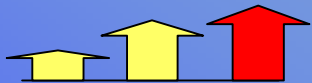
Mutter	<2000g	>2000g
HBsAg positiv	Bei Geburt aktiv und passive Imm., 9-15 Mo: Ko Ak und ABsAg	Bei Geburt aktive und passive Imm.
HBsAg Status unbekannt	Innerhalb von 12 h aktive und passive Imm.	Innerhalb von 12 h aktive Imm., innerhalb von 7 d passive Imm., falls Mutter HBsAg positiv

Saari, Pediatrics 2003 (AAP-Empfehlungen)

Hämophilus influenzae B



Infektionsrisiko



- v.a. Frühgeborenen < 6 Monate

Studienlage



- Titer niedriger als bei RG
- Signifikant niedrigere Rate an protektiven Titer
- In Kombinationsimpfstoffen Hib-Titer niedriger

Impferfolg



- erhöhtes Risiko für vaccine failure (Heath/2003), jedoch nur 3 Hib-Gaben im 1. LJ
- 2-4-6 und 2-4-12 ähnliche AK wie RG

gute Impfantwort bei Frühgeborenen auf Infanrix Hexa im 1.LJ

93 preterm, 89 term

Impfschema at 2,4,6 Monate, AK-Ko 4 Wo später

Diphtherie: idem

Tetanus: idem

Pertussis: idem

Polio: idem

HiB: 92,5% (preterm) vs. 97,8% (term)

HepB: 93,4% (preterm) vs 95,2% (term)

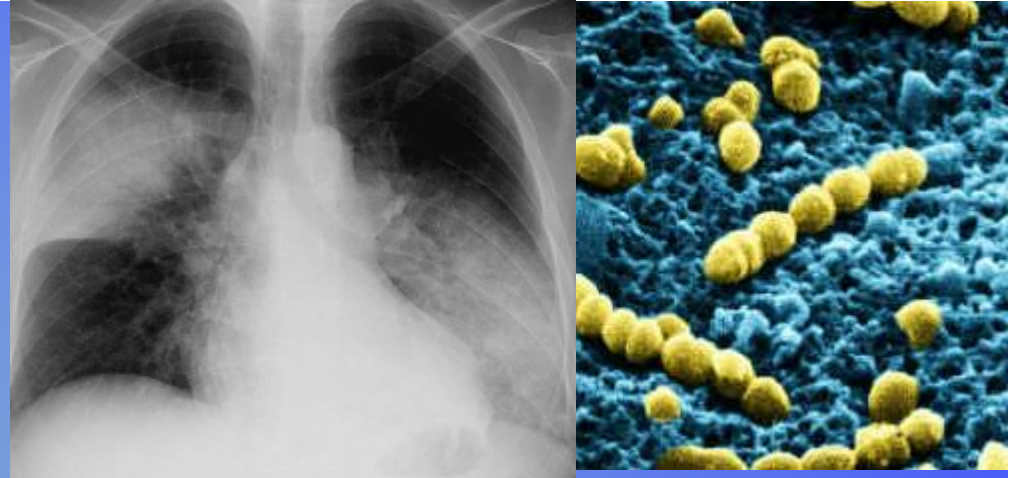
gute Impfantwort auf booster bei Frühgeborenen im 2.LJ

93 preterm, 89 term

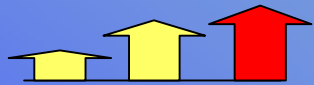
**Impfschema at 2,4,6 Monate, 18-20 Mo AK-Ko 4 Wo später
und 5.LJ**

Diphtherie:	>98% seropos.
Tetanus:	>98% seropos.
Pertussis:	>98% seropos.
Polio:	>98% seropos.
HiB:	>98% seropos.
HepB:	91,6% seropos.

Pneumokokken



Infektionsrisiko



- erhöhtes Risiko bei Frühgeborenen und Säuglingen, v.a. < 6 Monate

Studienlage



- Kaiser Permanente Studie (PIDJ, 2002) stabile FG, 2,4,6 Mo Immunantwort wie bei RG, Wirksamkeit 100%
Reaktogenität FG \approx RG; Urtikaria (48h) \uparrow

Impferfolg



- Esposito (Vaccine, 2005), PCV7 3,5,11 Mo
46FG 32-36 SSW, 980-3320 vs 46 RG
Rate protektiver Titer für beide Gruppen gegen alle ST 97,8-100%; lokale Reaktion nach 1. und 2. Dosis bei FG verstärkt

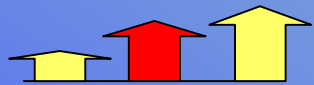
Prevenar bei Frühgeborenen

- < 38 wo erhöhtes invasives Pneumokokken Infektionsrisiko
- Schema 2, 3, 4 Mo (UK-Schema 2003)
 - Gleichzeitig DT_wP-HIB, MenC, OPV
 - 68 Preterm, 69 Term, 1. Impfung 8.7 wo
 - Geburtsgewicht median 1259g bzw 3580 g
 - Gestationsalter 30 Wo bzw 39 Wo
 - Nach 3. Dosis Titer bei FG niedriger; protektive Titer für alle ST > 93%
 - 88% preterm und 95% term Babies
 - AK ≥ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ – ausreichende Protektion

Meningokokken C



Infektionsrisiko



- Erhöhtes Risiko bei Frühgeborenen und Säuglingen, v.a. < 6 Monate; MenC 25% bei Neugeborenen

Studienlage



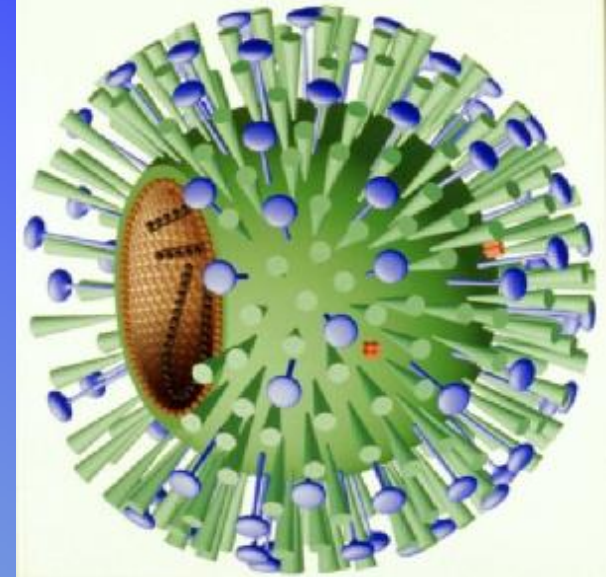
- MenC conjugate vaccine ist immunogen, kein Unterschied zu RG. Paediatr Drugs. 2007
- 1 Dosis MenC 13.LM protektive Titer, auch nach Steroidtherapie Vaccine. 2006

Impferfolg

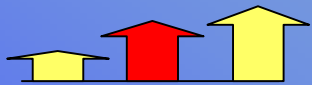


- Gut, keine Änderung der allgemeinen Impfeempfehlung

Influenza



Infektionsrisiko



Erhöht, v.a. < 6.LM
Hospitalisation und Letalität bei
Pandemien bedeutend

Studienlage



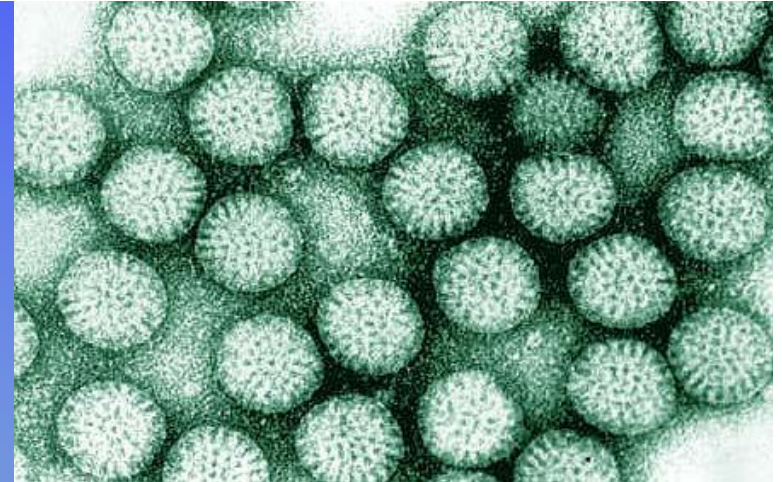
Ab 6.LM zugelassen, Impfstoff ist sicher

Impferfolg

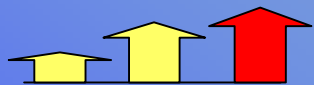


AK Titer wie RG
INF Impfstoff nicht optimal wirksam ca 80%
Verminderte Zell-vermittelte Immunität
– daher Cocoon Strategy = Umgebung auch impfen

Rotavirus



Infektionsrisiko



bei Frühgeborenen erhöhte Inzidenz und Morbidität

Klinik: häufiger Blut- und Schleimauflagerungen und stärkere abd. Distension, seltener Stuhlfrequenz und Stuhlwasser erhöht
Pediatr Infect Dis J. 2002

Studienlage



ESPID-Jahrestagung, 2007 Porto (Rotateq)

1582 FG 25-36 SSW, 1. D. 6-12 Wo, Dosisintervall mind. 4 Wo, 3. Do vor chronologischem Alter von 26 Wo

Gute Verträglichkeit, keine schweren NW

Impferfolg



100% Effektivität in Bezug auf Hospitalisation und Vorstellung in Notfallambulanz

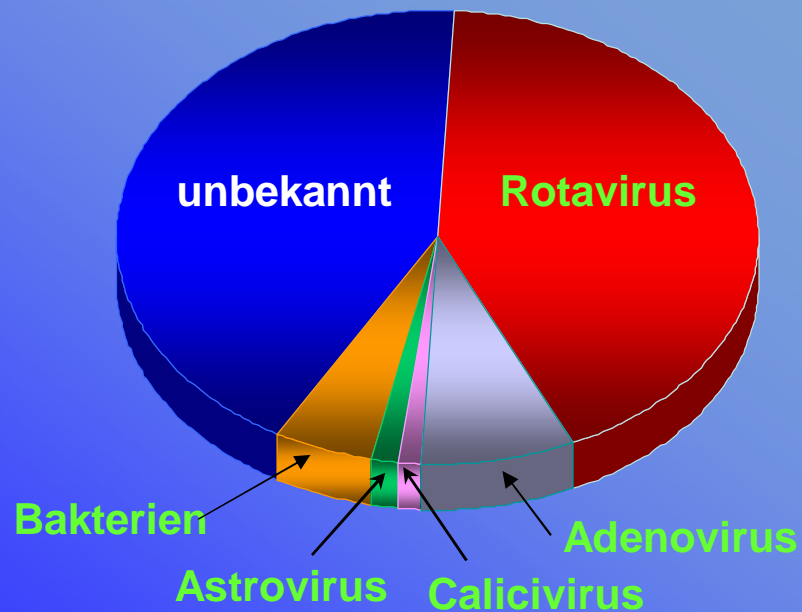
Kann mit allen Kombinations- und Einzelimpfstoffen gegeben werden

Epidemiologie

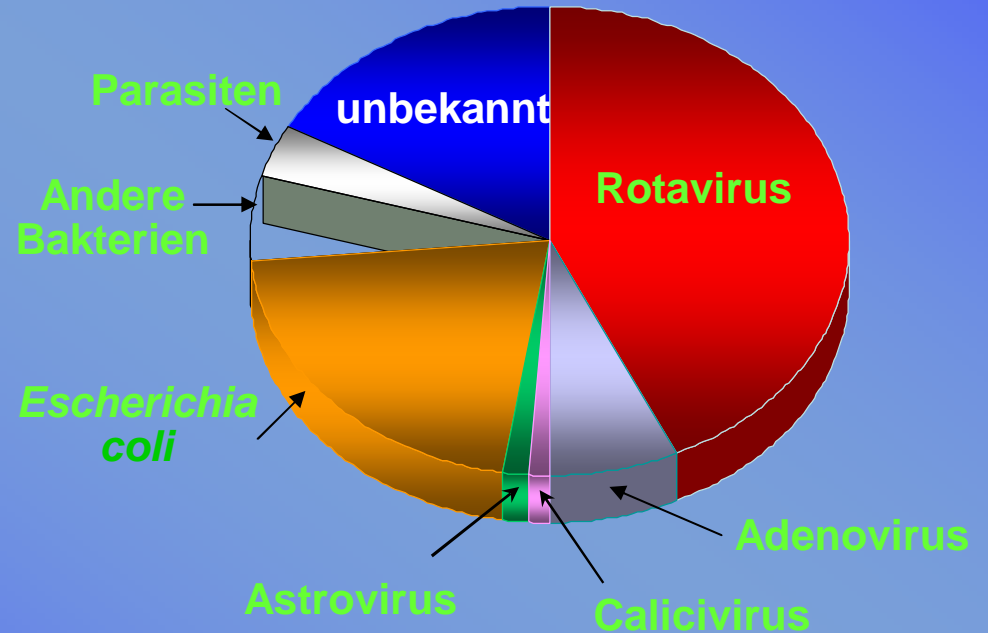
Globale Unterschiede

Verteilung von Krankheitserregern, die endemische/epidemische Gastroenteritiden sowie Erbrechen und Durchfall bei Kindern verursachen

Hochentwickelte Länder

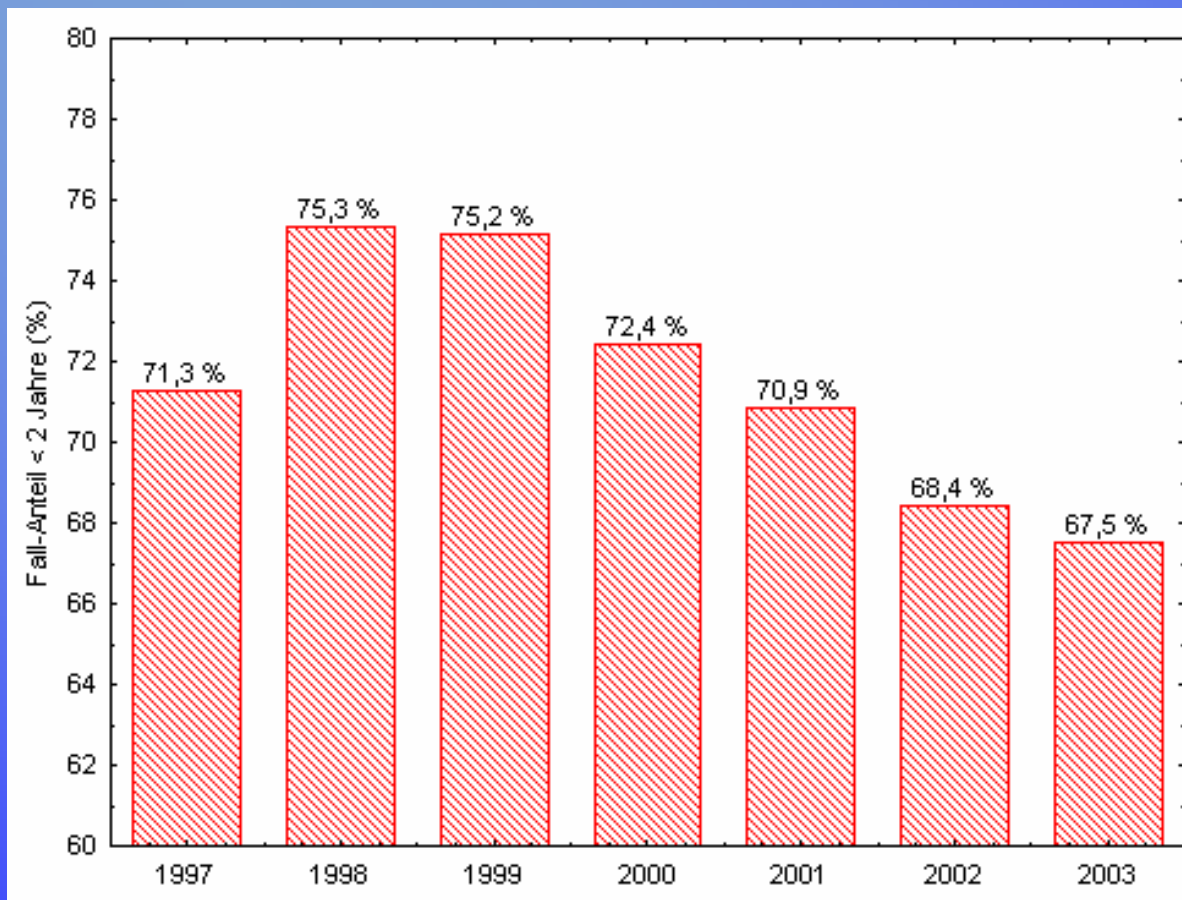


Niedrigentwickelte Länder



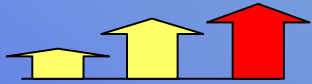
Rotavirusepidemiologie Ö (Rendi Wagner)

Fall-Anteil <2 Jahre (%),
bis 5000 stat Aufnahmen/a



Lebendimpfstoffe

Infektionsrisiko



- Infektionsrisiko Masern erhöht
- 10% der Epidemiefälle sind ungeimpfte Säugl.
- Erhöhtes Risiko bei FG wegen reduzierter Leihantikörper (nur bei 40% bei Geburt nachweisbar, Linder Vaccine 2003)
- Masern ohne Exanthem, aber voll infektiös

Studienlage



- Evtl. früherer Impfzeitpunkt bei Gefährdung (Gans, Vaccine, 2003; Bonhoeffer, 2006)
- Auch <29. SSW gute Immunogenität mit 15 m (d'Angio; Pediatrics 2007)

Impferfolg



- Impfung von MM im Alter von 6 und 9 Mo sicher, wenn indiziert; aber: Auffrischung !





Keine Änderung der FSME-
Impfempfehlung bei Frühgeborenen

RSV-Prophylaxe

- Alle Kinder $\leq 28+6$ SSW, die zu Beginn der RSV Saison ≤ 1 Jahr alt sind (ab Geburtsdatum 1.11.2006)
- Patienten zwischen 29+0 und 32+6 SSW plus Hochrisiko (ab einem Risikoscore von 4)
- Alle Kinder mit BPD, definiert als Sauerstoffbedarf in SSW 36, die zu Beginn der RSV Saison ≤ 2 Jahre sind (ab Geburtsdatum 1.11.2005) und innerhalb der letzten 6 Monate eine Therapie für ihre BPD benötigten
- Patienten mit hämodynamisch relevantem Vitium cordis, welche zu Beginn der RSV Saison ≤ 2 Jahr alt sind (ab Geburtsdatum 1.11.2005)

RSV-Prophylaxe

RSV-Risiko-Score bei FG 29 – 32 SSW:

Chronologisches Alter < 6 Monaten (ab Geburtsdatum 1.5.2007)

Basisrisiko	2
Neurologische Erkrankung+	1
Gewicht < 1500 g	1
Risikoentlassung (1.Okt. – 31.März)	1
Ältere Geschwister*	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Sozialstatus**	0,5
	<hr/>

SUMME

Ab 4 Punkten ist eine RSV Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®) indiziert!

+ IVH III und IV, PVL, cerebraler Infarkt, Hydrocephalus

* Geschwister im Kindergarten und Schulalter

** Niedriger sozioökonomischer Status und/oder enge Wohnverhältnisse

Auswirkung von Steroiden

- Postnatal
 - Hib
 - Rate an protektiven Titer erniedrigt 72% vs 94%
 - MenC
 - Rate an protektiven Titer erniedrigt 73% vs 77%
 - DTP
 - Rate an protektiven Titer gleich

Kein Grund für Verzögerung nur wegen Steroidverabreichung. Früher Schutz steht im Vordergrund

- Hintergründe
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- **Impfzeitpunkt**
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

Impfzeitpunkt

FG Irrtümlicherweise als KI angesehen

- Frühgeborene sollen unabhängig von ihrem Geburtsgewicht entsprechend dem empfohlenen Impfalter geimpft werden.
- Bei extremer Frühgeburtlichkeit wird empfohlen, die betreuende Neonatologieabteilung zu kontaktieren

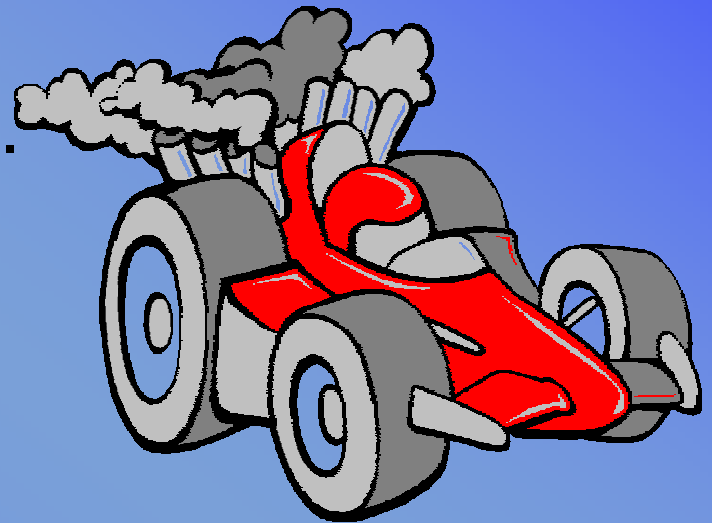
Schnelleres Impfschema für FG ?

- Schnellerer Schutz im Vordergrund
- Spätere Immunisierung der 3. Dosis kein rel. Vorteil

Slack MH et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004
Jan;89(1):F57-60, Arch Pediatr. 2007

- Bei fehlendem boost im 2.LJ
Anstieg der invasiven Hib-
Infektionen

Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT Immunisation of
premature infants Arch Dis Child 2006;91:929-35



Premature infants are at significant risk for decisions from healthcare providers that delay beginning and completing their vaccine regimens.

A major challenge facing those who care for these infants is the provision of timely immunization.



Kombinationsimpfstoffe

- günstiger, da bessere Compliance und Impfraten
- Seroprotektion gut bei D/T/IPV/Pert
- HepB, Hib gering erniedrigt (Omenaca, Pediatrics 2005)
- Rate an Seroprotektion gleich (Berrington, Pediatrics 2006)
- Reaktogenität im wesentlichen gleich bei FG und RG
- Geringe NW (Apnoen, Bradycardien)

- Hintergründe
- Immunologische Entwicklung
- Einzelkomponenten
- Impfzeitpunkt
- Langzeitwirkungen und Sicherheit

Langzeitwirkungen

- sehr wenige Studien
- schnelleres Abebben des Impfschutzes
- Kirmani (Pediatrics, 2002)
7 Jahre Nachbeobachtung
im 1. LJ 3 x DTwP, Hib, 2 x OPV, 12-18 Mo dTwP OPV
FG niedrigere Titer, jedoch im protektiven Bereich
- Esposito (Vaccine, 2002)
3 Jahre Nachbeobachtung
13 FG < 31 SSW, 10 32-37 SSW, DTaP-HepB 3,5,6 Mo
Pertussis-AK qualitativ und quantitativ erniedrigt, evtl früherer Booster (3-5 a)

Vaccine Safety Assessment

- Problem, da Frühgeburtlichkeit per se mit adverse events assoziiert ist
- AEFI (adverse events following immunisation)
 - Ereignis nicht unbedingt Ursächlichkeit
 - AEFI, nicht vorhersehbar durch Gebgewicht, Gestationsalter, Impfalter
 - Apnoe DTwP > DTaP,
 - Bradycardie
 - Sättigungsabfälle
 - AEFIs keinen negativen Einfluss auf klin Verlauf



Sicherheit

- **Typische unerwünschte Wirkungen:**
 - Lokalreaktion (Rötung, Schwellung, Schmerz)
 - Systemische Reaktionen (Fieber, Unruhe, Schläfrigkeit)
- Keine relevant erhöhte Inzidenz bei Frühgeborenen



Sicherheit

- **Kardiorespiratorische Nebenwirkungen**

- Temporäre Zunahme von Apnoen, Bradycardien, SaO₂-Abfällen, O₂ Bedarf (72h; max. 24h)
- Keine Re-Intubationen, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, keine schwerwiegenden Fütterungsschwierigkeiten, nicht neuerlich O₂

- **Prädiktoren**

klinische Instabilität im Alter von 8 Wochen,

Persistierendes ABS, Sauerstoffbedarf z. Zeitpunkt Impfung



Sicherheit Empfehlung

- alle stationären Patienten 1.Impfung unter Monitoring, Beobachtung für 48 h
- wenn klin stabil und vor 60 d Entlassung kein Monitor
- Wenn bei 1.Impfung cardiorespiratorisches Ereignis
 - Wiederholungsrisiko gering bei 2.Impfung
 - wenig Evidence, Monitoring erwägen bei 2.Impfung

Umgebungs-Prophylaxe

Frau mit
Kinderwunsch

Schwangere

Vater



Expositions-
prophylaxe

NICU-Personal

Familie

Umgebungs-Prophylaxe

Frau mit Kinderwunsch

MMR, Varizellen
dPT-Polio, Influenza

Schwangere

dPT-Polio, Influenza

Vater

MMR, Varizellen
dPT-Polio, Influenza



Expositions- prophylaxe

NICU-Personal

MMR, Varizellen
dPT-Polio, Influenza

Familie

MMR, Varizellen
dPT-Polio, Influenza

Zusammenfassung

- FG haben ein wesentlich erhöhtes Risiko, an impfpräventablen Infektionen zu erkranken
 - Titer bei FG niedriger, jedoch hohe Raten an protektiven Titern (niedriger als bei RG)
 - Schnelleres Abebben der Impftiter, weniger Langzeitbeobachtungen
 - Daten zur zellulären Immunität fehlen
 - Wirksamkeitsstudien sind rar
 - Gut dokumentierte Verträglichkeit der Impfungen
 - Keine langfristigen schweren Nebenwirkungen
- Impfungen sind bei FG ein wirksames Instrument zur Prävention

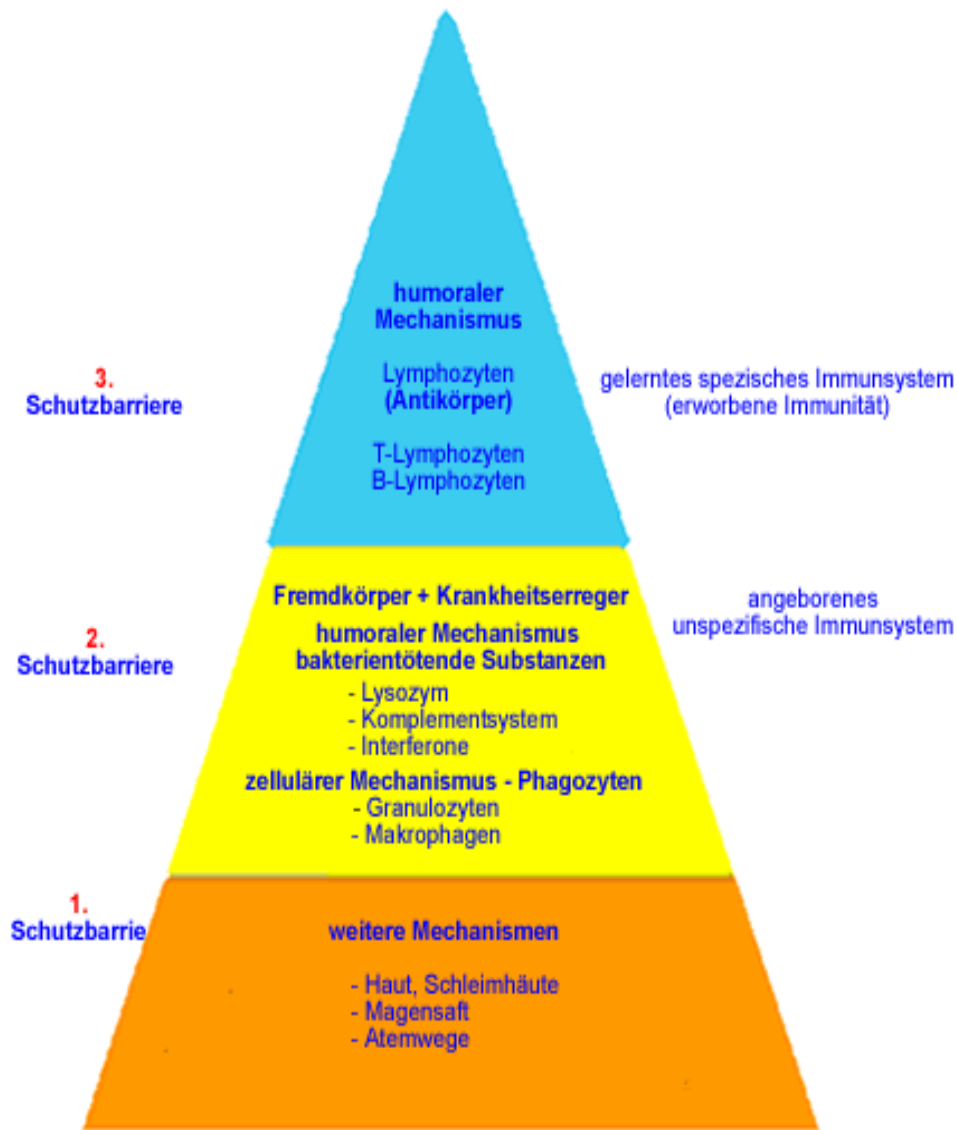
Zusammenfassung

- Impfung nach chronologischem Alter
- Kombinationsimpfstoffe verwenden
- Bei Risiko- und hospitalisierten Patienten min. 48h Monitorüberwachung
- vorgezogene MMR-Impfung (9 Monate) nur bei Exposition
- Unbedingt frühzeitige Auffrischungsimpfung

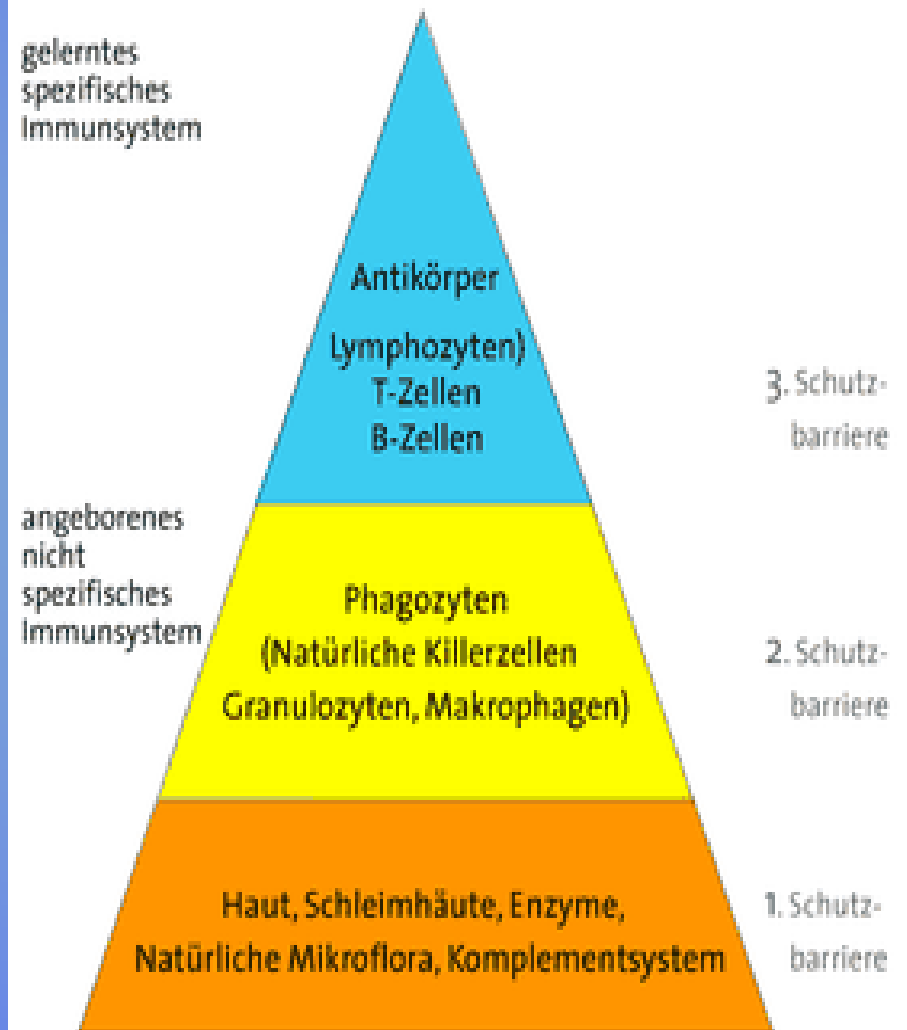
Vielen Danke für Ihre
Aufmerksamkeit



Immunsystem



Immunsystem



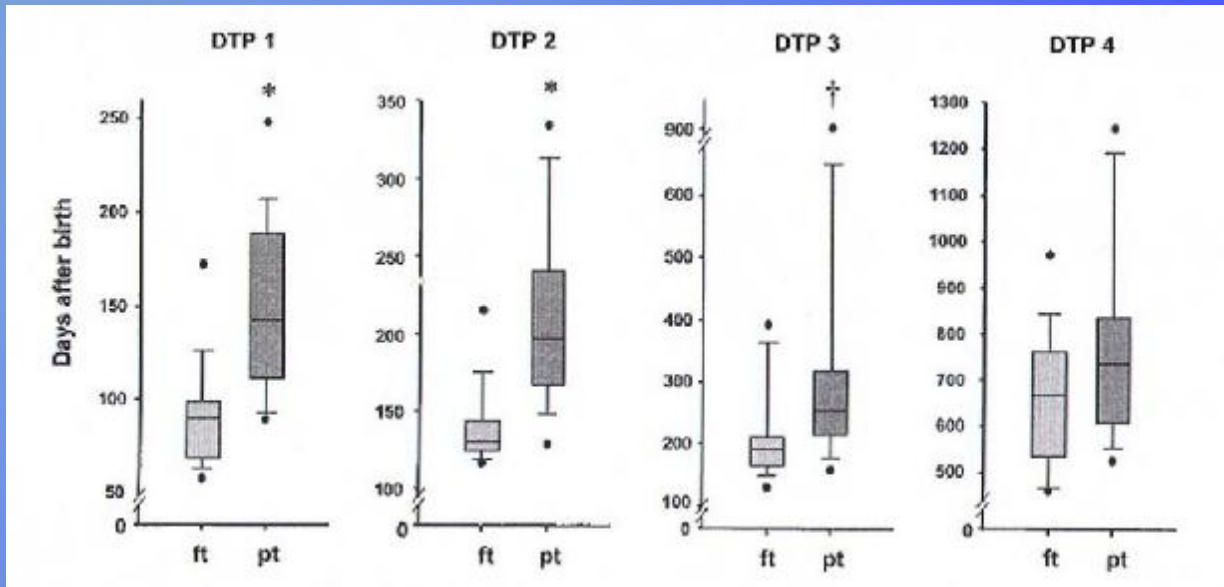


Fig.2. Vaccination ages of preterm infants(pt,dark grey) and full-term controls (ft, light grey) for diphtheria, Tetanus and pertussis (DTP) vaccination 1(a), 2(b), 3(c) and 4(d). The boxes upper and lower limits are defined by the upper and lower quartiles of the respective group. The whisker caps depict the 90th and 10th percentiles, and the black dots indicate the 95th and 5th percentiles. * $p < 0,00001$ * $p < 0,01$.

WEG