

Diplomarbeit

IMPFUNGEN BEI FRÜHGEBORENEN

eingereicht von

Julia Gabriele Maier

Mat.Nr.: 0433262

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Bernhard Resch

Datum, Ort.....

Unterschrift.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Danken möchte ich vor allem meinem Betreuer Herrn Prof. Univ. Dr. Resch, der mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit stets hervorragend unterstützt hat und durch dessen Betreuung diese Diplomarbeit zustande gekommen ist.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie, die mich während der ganzen Zeit meines Studiums unterstützt hat und immer hinter meinen Entscheidungen gestanden ist.

Weiters möchte ich meinen Freunden danken, die mich in den letzten Jahren begleitet haben und mir immer zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Das Impfen von Frühgeborenen stellt immer noch ein kritisches Thema in der Versorgung dieser Patientengruppe dar, obwohl im österreichischen Impfplan bereits seit 2008 eine Empfehlung bezüglich der Immunisierung und Überwachung frühgeborener Kinder verankert ist.

In dieser Arbeit wird die Literatur zu diesem Thema erfasst und unterschiedliche Impfpläne und ihre Empfehlungen sowohl aus verschiedenen europäischen Ländern als auch aus den USA miteinander verglichen. Weiters werden die Effektivität, die Nebenwirkungen und die Kontraindikationen einer Impfung bei frühgeborenen jenen bei reifgeborenen Kindern gegenübergestellt und epidemiologische Daten aus den letzten Jahren zu den einzelnen impfpräventablen Erkrankungen dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen eine Effektivität der Immunisierung bereits bei Frühgeborenen mit ausreichend hohen Titerwerten für die einzelnen Impfkomponten. Auch wenn die Werte meist unter denen von Termingeborenen lagen, waren sie dennoch hoch genug um eine Protektion zu gewährleisten. Bezogen auf die Nebenwirkungen zeigte sich ein höheres Risiko für kardiorespiratorische Nebenwirkungen wie Apnoe, Bradykardie und einen Abfall der Sauerstoffsättigung vor allem bei frühgeborenen Kindern, die bereits vor Erhalt der Impfung eines dieser genannten Symptome zeigten. Diese, zum größten Teil als schwerwiegende Nebenwirkungen angegebenen Symptome, zeigten sich in den meisten Untersuchungen bereits 48 Stunden nach der Immunisierung rückläufig und bedurften in den meisten Fällen keiner invasiven Intervention. Nebenwirkungen wie Fieber sowie lokale Symptome wie Druckschmerz an der Injektionsstelle, Rötung oder Irritabilität waren bei Früh- und Termingeborenen meist gleich häufig zu finden. Bei Frühgeborenen konnte ein erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber einigen impfpräventablen Erkrankungen dargestellt werden.

Zusammenfassend sollte der Empfehlung des österreichischen Impfplans bezüglich Impfungen beim frühgeborenen Kind nachgekommen werden, um für diese Risikogruppe ehest möglich einen ausreichenden Schutz gegenüber impfpräventablen Erkrankungen schaffen zu können. Dabei sollte jedoch bei klinisch instabilen und extrem unreifen Frühgeborenen während der Immunisierung auf ein ausreichendes Monitoring geachtet werden. Deshalb sollte, wenn möglich, die Impfung noch während des initialen Spitalsaufenthaltes erfolgen, um auftretende Nebenwirkungen ehest möglich behandeln zu können.

Abstract

Vaccination of preterm infants is still a critical issue in the care of these infants.

Since 2008 the Austrian vaccination schedule contents special recommendations for the immunisation and monitoring of preterm infants.

In this thesis the literature on vaccination of preterm infants was reviewed and recommendations of different vaccine schedules of various European countries and the United States were compared. Furthermore the efficacy, adverse events and contraindications to vaccinations in preterms were compared to term infants. In addition epidemiological data of vaccine preventable diseases over the last few years are presented.

The results revealed efficacy with sufficient high titer for each vaccine component in preterm infants. Even if the values were generally lower in preterm compared to term infants, the titer were still high enough to ensure protection. Preterm infants showed a higher risk of cardiorespiratory side effects such as apnoea, bradykardia or oxygen desaturation. The risk was even higher when the infants had cardiorespiratory events before. These mainly as serious adverse events reported symptoms were evident as early as 48 hours after the immunisation in most of the studies and most of the cases had no need for any intervention. Adverse events including fever, local symptoms such as tenderness at the injection side, redness or irritability were as common as in term infants. Preterm infants had a higher risk of some vaccine preventable infections.

In conclusion the Austrian recommendations for vaccination of preterm infants provide adequate and early protection against vaccine preventable diseases in this particularly high-risk group. Preterm infants in clinical instable condition should be monitored sufficiently and vaccination should be offered during the course of first hospitalisation in order to manage adverse events adequately.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	ii
DANKSAGUNGEN	iii
ZUSAMMENFASSUNG	iv
ABSTRACT	v
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	viii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	x
TABELLENVERZEICHNIS	xi
1 EINLEITUNG	
<u>1.1 Immunologische Grundlagen</u>	2
1.1.1 Immunantwort des angeborenen Immunsystems	2
1.1.2 T-Zell-abhängige Immunantwort	2
1.1.3 B-Zell-Immunantwort und Antikörperproduktion	5
1.1.4 Impfung beim Neugeborenen, Säugling und Kind Reaktionen auf unterschiedliche Impfstoffe und Einflussfaktoren auf die Impfantwort	8
1.1.5 Passive Immunisierung Maternal-fetale-Antikörperübertragung	12
<u>1.2 Impfpräventable Erkrankungen</u>	14
1.2.1 Diphtherie	14
1.2.2 Haemophilus influenzae b Infektion	17
1.2.3 Hepatitis B	19
1.2.4 Pertussis	21
1.2.5 Pneumokokken-Infektion	23
1.2.6 Poliomyelitis	24
1.2.7 Rotavirus-Infektion	26
1.2.8 Tetanus	27
2 METHODIK	29

3 ERGEBNISSE	
<u>3.1 Empfehlungen im österreichischen Impfplan zur Immunisierung von Frühgeborenen im Vergleich zur Schweiz, Deutschland und den USA</u>	31
<u>3.2. Studien zu Impfungen bei Frühgeborenen</u>	34
3.2.1 Effektivität von hexavalenten Kombinationsimpfstoffen	34
3.2.2 Effektivität der einzelnen Impfkompnenten (alphabetisch)	37
<u>3.3 Nebenwirkungen bei Impfungen von Frühgeborenen</u>	48
3.3.1 Lokale Reaktionen	48
3.3.2 Systemische Reaktionen	50
3.3.2.1 Fieber	50
3.3.2.2 Kardiorespiratorische Nebenwirkungen	
Apnoe, Bradykardie, Abfall der Sauerstoffsättigung	52
3.3.2.3 Nebenwirkungen des ZNS	
Irritiertheit, Agitiertheit, Lethargie	57
3.3.3 Systemische Reaktionen bei Rotavirus-Immunisierung	57
<u>3.4 Kontraindikationen bei Impfungen von Frühgeborenen</u>	59
<u>3.5 Verzögerung der Impfung bei Frühgeborenen</u>	60
<u>3.6 Epidemiologische Daten zu impfpräventablen Erkrankungen</u>	63
<u>3.7 Erhöhtes Infektionsrisiko bei Frühgeborenen gegenüber impfpräventablen Erkrankungen</u>	70
4 DISKUSSION	73
5 PERSÖNLICHE ÜBERLEGUNGEN	81
6 LITERATURLISTE	83
LEBENS LAUF	93

Glossar und Abkürzungen

AAI	altersentsprechende Immunisierung
ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	Antigen präsentierende Zellen (antigen presenting cells)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CFR	Fall-Sterbe-Rate (case fatality ratio)
DC	dentritische Zellen (dendritic cells)
DIP	Diphtherie
DTaP	Diphtherie-Tetanus-Pertussis azellulär
DTP	Diphtherie-Tetanus-Pertussis
ELBW	extrem niedriges Geburtsgewicht (extremely low birth weight)
EMEA	European medicines Assoziation
Fc	kristalline Fragmente
FDC	follikuläre dentritische Zellen (follicular dendritic cells)
FHA	filamentöses Hämagglutinin
HBV	Hepatitis B
HIB (Hib)	Haemophilus influenzae b
HiBDT	Haemophilus influenzae b+Diphtherie+Tetanus
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPV	inaktivierte Polio Vakzine
ITT	Intention-to-treat
LBW	niedriges Geburtsgewicht (low birth weight)
MCV	Meningokokken Impfung (meningococcal vaccine)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (main compatibility complex)
MLBW	moderat niedriges Geburtsgewicht
MMR	Mumps Masern Röteln
NBW	normales Geburtsgewicht (normal birth weight)
NK	natürliche Killerzellen

OPV	oraler Polioimpfstoff
OR	Odds Ratio
PEA	Pertussis azellulär
PCV-7	Pneumokokken-Impfung 7-valent (Pneumococcal vaccine 7-valent)
PNC	Pneumokokken
PRP	Polyribosyl-ribitol-phosphat
PRP-T	Haemophilus Impfstoff konjugiert an tetanus toxoid
PT	Pertussis-Toxin
RTV	Rotavirus
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-cell-receptor)
TET	Tetanus
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (Transforming growth factor)
Th1	Typ1 T-Helferzellen
Th2	Typ2 T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
TT	Tetanus toxin
UTD	Up-to-Date
VLBW	sehr niedriges Geburtsgewicht (very low birth weight)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antigen-Präsentation übernommen aus [2].....	3
Abbildung 2: Initiierung einer Impfantwort übernommen aus [1].....	3
Abbildung 3: Antikörperwerte des Feten und des Kindes bis zum ersten Lebensjahr übernommen aus [2].....	12
Abbildung 4: Österreichischer Impfplan 2010 übernommen aus [5].....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T- und B-Zellen; Aufgaben und Charakteristika übernommen aus [6].....	8
Tabelle 2: Anti-PRP Seroprotektionsraten nach den ersten drei Teilimpfungen und mittlere Titerwerte bei Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters; übernommen aus [14].....	34
Tabelle 3: Anti-PRP Seroprotektionsraten nach den ersten drei Teilimpfungen und mittlere Titerwerte bei Frühgeborenen unterschiedlichen Geburtsgewichts; übernommen aus [14].....	34
Tabelle 4: Serumkonzentrationen von Hib-Antikörpern und Verhältnisse bei < 0,15 µg/ml und 1,0 µg/ml zwischen Frühgeborenen und Termingeborenen verschiedenen Alters; übernommen aus [14].....	39
Tabelle 5: Zusammenfassung der protektiven Werte für die einzelnen ImpfkompONENTEN aus den betrachteten Studien.....	47
Tabelle 6: Zusammenfassung zur systemischen Nebenwirkung Fieber.....	51
Tabelle 7: Zusammenfassung der kardiorespiratorischen Nebenwirkungen.....	56
Tabelle 8: Epidemiologie global und in der europäischen Union, durch Hib verursachte Pneumonie; übernommen aus [49].....	64
Tabelle 9: Epidemiologie global und in der europäischen Union, durch Hib verursachte Meningitis; übernommen aus [49].....	64
Tabelle 10: Epidemiologie global und in der europäischen Union, andere durch Hib verursachte Erkrankungen; übernommen aus [49].....	64
Tabelle 11: Epidemiologische Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten in Österreich, Jänner-August 2010; Daten übernommen aus [45].....	69

Tabelle 12: Vergleich Statistiken meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2009, 2008, 2007 und 2006; Daten übernommen aus [46].....	69
Tabelle 13: Hospitalisierungen durch Pneumokokkenerkrankungen in den ersten zwölf Lebensjahren bei Einlingen in Nord Jutland, Aarhus und Viborg, Dänemark von 1980-2001: Hospitalisierung, Personenjahre (PJ) und Raten (pro 100.000 PJ) bezogen auf das Alter bei Diagnose, Diagnose und Faktoren bei der Geburt; übernommen aus [61].....	72
Tabelle 14: Hospitalisierungen durch Pneumokokkenerkrankungen in den ersten zwölf Lebensjahren bei Einlingen in Nord Jutland, Aarhus und Viborg, Dänemark von 1980-2001: Hospitalisierung, Personenjahre (PJ) und Raten (pro 100.000 PJ) bezogen auf das Alter bei Diagnose, Diagnose und Faktoren bei der Geburt; übernommen aus [61].....	72

1 EINLEITUNG

Impfungen sind besonders bei Frühgeborenen sehr wichtig, da diese auf Grund einer erhöhten Infektanfälligkeit ein höheres Risiko gegenüber impfpräventablen Erkrankungen haben. Auch deshalb, weil die Antikörperübertragung von der Mutter auf das Kind in diesem frühen Gestationsalter noch nicht abgeschlossen und das Immunsystem des Frühgeborenen noch nicht vollständig ausgereift ist. [1;2] Die im Säuglingsalter empfohlenen Impfungen (DIP-TET-PEA-IPV-HIB-HBV Infanrix®hexa, PNC Prevenar®, RTV Rotarix® bzw. Rotateq®) sollen laut österreichischem Impfplan im selben chronologischen Alter verabreicht werden, wie bei Termingeborenen, um den Kindern einen ehest möglichen Impfschutz zu ermöglichen. Dabei können bei Frühgeborenen wegen ihres reduzierten Allgemeinzustandes immer wieder Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades auftreten. [3; 4; 5] Darum wurde im österreichischen Impfplan von 2008 erstmals folgende Empfehlung zum Thema Impfungen bei Frühgeborenen aufgenommen: EMEA-Empfehlung vom 20.4.2007: „Das mögliche Risiko von Apnoe (Atemstillstand) und die Notwendigkeit einer Atmungsüberwachung für 48-72 Stunden sollte bei Impfung von sehr kleinen Frühgeborenen (≤ 28 Schwangerschaftswochen) berücksichtigt und besonders bei Frühgeborenen mit Atemunreife – das heißt in den ersten drei Lebensmonaten – überlegt werden. Da der Nutzen der Schutzimpfung in dieser Gruppe hoch ist, sollten Impfungen nicht unterlassen oder verzögert werden.“ [3a]

Diese Empfehlung findet sich auch in den neuen Impfplänen von 2009 beziehungsweise 2010. [4; 5]

Auf Grund dieser Formulierung treten bei Neonatologen immer wieder Bedenken auf, die die Immunisierung von Frühgeborenen im chronologischen Alter von zwei Monaten betreffen. Vor allem bezogen darauf, ob die genannte Patientengruppe in diesem Alter bereits einen Impfschutz benötigt, dieser ausreichend induziert werden kann und wie schwerwiegend beziehungsweise wie oft die Nebenwirkungen der verabreichten Impfungen auftreten können.

1.1 IMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN

1.1.1 IMMUNANTWORT DES ANGEBORENEN IMMUNSYSTEMS

Nach einer Impfung werden durch die Zellen des angeborenen Immunsystems Gefahrensignale ausgesendet, die eine entzündliche Reaktion auslösen. Dadurch wird das Komplementsystem aktiviert und proinflammatorische Zytokine und Chemokine werden gebildet. Monozyten, Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK) wandern in das Gewebe ein und bilden eine entzündliche Umgebung. Durch die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen werden dendritische Zellen (DC) aktiviert und treten in Kontakt mit T-Zellen. Die dadurch rekrutierten $CD4^+$ erhalten die Immuntoleranz. [1; 6] In der vierten Schwangerschaftswoche lassen sich beim Feten bereits die ersten Makrophagen nachweisen. In der Sechsten zeigt sich eine beginnende Komplementsynthese. [6]

1.1.2 T-ZELL-ABHÄNGIGE IMMUNANTWORT

T-Zellen umfassen das adaptive Immunsystem. Sie bewirken eine zelluläre Immunantwort und fördern die Antigen-spezifische humorale Antwort von B-Zellen. T-Zellen erkennen Antigene durch Peptide, die an Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) gebunden sind und von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) präsentiert werden. $\alpha\beta$ -T-Zellen exprimieren an ihrer Oberfläche $CD4$ und $CD8$ und werden somit als $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen unterschieden. [2] $CD4^+$ differenzieren sich meist weiter zu T-Helfer beziehungsweise zytotoxischen T-Zellen. $CD8^+$ entwickeln sich zu zytotoxischen beziehungsweise T-Regulator- (Suppressor) und Gedächtnis-Zellen. [6]

$CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen registrieren wie bereits erwähnt Peptide, die an MHC gebunden sind. Wobei $CD8^+$ überwiegend Peptide an MHC-Klasse-I gebunden, intrazelluläre Antigene, und $CD4^+$ vornehmlich Peptide an MHC-Klasse-II gebunden, extrazelluläre Antigene, erkennen können. [2; 6] Eine Induktion von Antigen-spezifischen Zellen wird durch die Aktivierung von APC getriggert. [1] Zu den APC zählen unter anderem DC und mononukleäre Phagozyten sowie B-Lymphozyten. Alle können den T-Zellen Antigene über MHC präsentieren. [2]

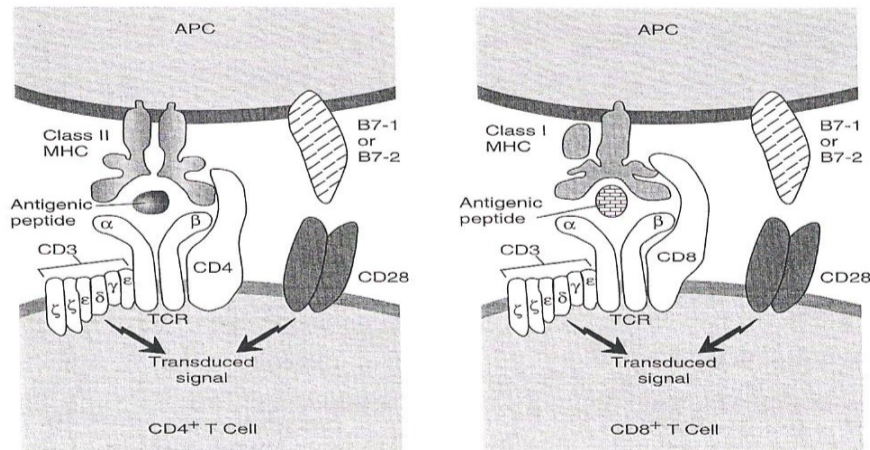


Abbildung 1; Antigen-Präsentation übernommen aus [2]

Unreife DC, die im Knochenmark gebildet werden, wandern durch den Körper bis sie auf ein Pathogen treffen. Nach Kontakt mit dem Pathogen reifen sie, bilden spezielle Oberflächenrezeptoren aus und wandern in sekundär lymphatische Organe, wo die B- und T-Zell-Antwort stattfindet. [1]

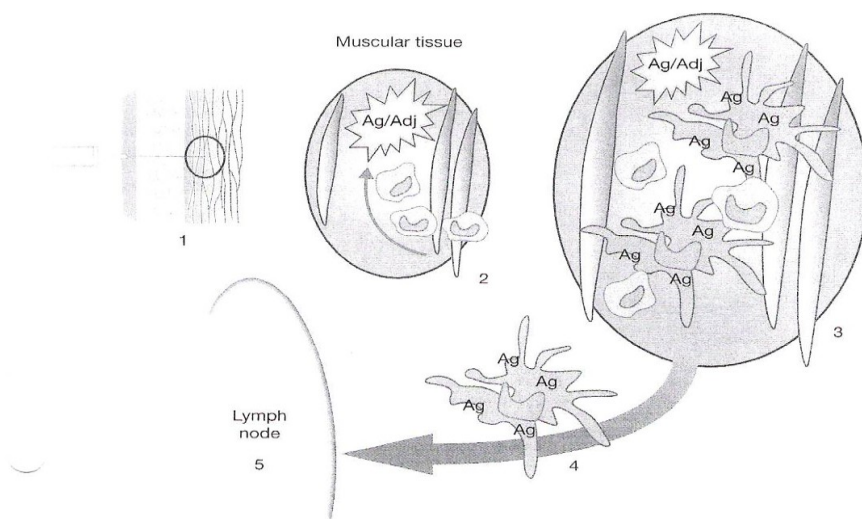


Figure 2-1 Initiation of a vaccine response.

Following injection (1), the pathogen-associated patterns contained in vaccine antigens attract dendritic cells, monocytes and neutrophils that patrol throughout the body (2). If vaccine antigens/adjuvants elicit sufficient "danger signals," this activates monocytes and dendritic cells (3) which changes their surface receptors and induces their migration along lymphatic vessels (4), to the draining lymph nodes (5) where the activation of T and E lymphocytes will take place.

Abbildung 2; Initiierung einer Impfantwort übernommen aus [1]

Somit stellen DC eine Verbindung zwischen dem angeborenen Immunsystem und der Antigen-spezifisch T-Zell-vermittelten Immunität dar. DC führen zu einer Kreuzpräsentation von Antigenen. Dadurch können extrazelluläre Proteine phagozytiert oder durch Makro- beziehungsweise Mikropinozytose in die Zelle aufgenommen werden. Von den endozytischen Vesikeln gelangen die Antigene ins Zytoplasma und werden durch einen Antigenpeptid-Transporter auf MHC-

Klasse-I übertragen. Eine Kreuzpräsentation wird durch IFN- α und IFN- β , die bei einer viralen Infektion verstärkt exprimiert werden, vermehrt getriggert. [2]

MHC-Klasse-I können in drei große Gruppen als Leukozyten-Antigene des HLA-Systems unterteilt werden. Dazu gehören HLA-A, HLA-B und HLA-C. Nach einer intrazellulären Infektion werden Peptide von viralen Proteinen in der Zelle zusammengefügt und an MHC-Klasse-I gebunden. Die dadurch entstandenen Aminosäurerückstände werden von T-Zell-Rezeptoren (TCR) erkannt. Da Peptide nur immunogen sind, wenn sie an MHC-Klasse-I gebunden sind und von TCR erkannt werden, ist die Antigen-Erkennung limitiert. Diese Einschränkung wird durch die Polymorphie der HLA-A, HLA-B und HLA-C teilweise ausgeglichen. Dadurch können MHC-Moleküle sehr viele Peptide binden und T-Zellen präsentieren. Zytotoxische CD8⁺-Zellen können die gebundenen Peptide registrieren und lysieren die infizierte Zelle gemeinsam mit den intrazellulären Pathogenen. An den Trophoblasten der Plazenta finden sich keine MHC-Klasse-I-Moleküle. Dadurch wird das Erkennen von fetalen Trophoblasten durch mütterliche T-Zellen als fremd eingeschränkt.

Peptide, die an MHC-Klasse-II gebunden sind werden wie bereits erwähnt überwiegend durch CD4⁺ erkannt. Diese Peptide werden phago- oder endozytiert. Sind keine fremden Proteine vorhanden, werden körpereigene Peptide an MHC-Klasse-II gebunden. Auch die MHC-II Klassen, HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ sind sehr polymorph. MHC-Klasse-II sind im nicht infizierten Gewebe sowohl auf DC, mononukleären Phagozyten und B-Lymphozyten zu finden. [1; 2]

Diese Antigen-spezifische T-Zell-Antwort ist beim Feten und beim Neugeborenen eingeschränkt, da die APC-Funktion reduziert ist. Mit einem Gestationsalter von zwölf Wochen sind MHC-Klasse-I sowie MHC-Klasse-II als auch APC vorhanden. Das Auftreten von MHC-Klasse-I auf Lymphozyten ist bei Neugeborenen vermindert. Die Expression von MHC-Klasse-II auf Monozyten und B-Lymphozyten ist erhöht oder gleicht der erwachsener Zellen. Auch Co-Stimulatoren sind im neonatalen Immunsystem in der gleichen Anzahl vorhanden. Die Produktion von Typ I IFN und IFN- α ist vor allem bei Frühgeborenen vermindert. IL-12 ist bei gewissen Stimuli, wie bei einer Antwort auf Lipopolysaccharide, geringer ausgeprägt.

Durch eine Dominanz von prä-DC2, einer Untergruppe von DC, in der Neonatalperiode, kommt es zu einer erhöhten Antwort von Typ2-T-Helferzellen (Th2) auf umgebende Allergene, einer verminderten Antwort auf intrazelluläre Pathogene, einer feto-maternalen Toleranz und einem verminderten Risiko einer Graft vs. Host Reaktion.

Im Nabelschnurblut findet sich eine verminderte Menge an HLA-DR, CD40 und CD80 (führen zu Aktivierung von immunologischen Zellen). [2]

Da neonatale T-Zellen meist überwiegend naive Zellen sind, ist auch die Zytokin- und Chemokin-Produktion bei Neugeborenen eingeschränkt. Es kommt zu einer verminderten IL-4 und IFN- γ Produktion, da die Transkription von Zytokin-Genen herabgesetzt ist. Somit ist die Anzahl von Gedächtnis- und Effektor-T-Zellen reduziert. Zirkulierende T-Zellen finden sich ab der 12. bis 13. Gestationswoche. CD4⁺ und CD8⁺ sind ab der 14. Gestationswoche in Leber, Milz und in den Lymphknoten (CD4⁺) vorhanden. Der Prozentsatz an T-Zellen ist im zweiten beziehungsweise dritten Trimester bis zum sechsten Lebensmonat erhöht. Naive CD4⁺ und CD8⁺ erreichen ihre höchste Anzahl in der 26. Gestationswoche (7x so hoch wie beim Erwachsenen) und sinken danach wieder ab. Neonatale T-Zellen zeigen eine erhöhte Affinität zu IL-7 und IL-15, wodurch es zu einer höheren Proliferationsrate kommt. Neonatale T-Zellen sind durch die Sekretion von Zytotoxinen und durch die Bindung von Fas an Fas-Liganden weniger effektiv in ihrer Zytotoxizität als adulte T-Zellen. [2]

1.1.3 B-ZELL-IMMUNANTWORT UND ANTIKÖRPERPRODUKTION

Im Lymphknoten, in den die DC eingewandert sind, werden B-Zellen aktiviert. Protein-Antigene aktivieren hier sowohl B- als auch T-Zellen. Dadurch wird eine hohe Differenzierung der B-Zellen erreicht. B-Zellen differenzieren in Plasmazellen, die Antikörper sekretieren, und in B-Gedächtniszellen. Naive B-Zellen zirkulieren durch den Körper bis sie einem Pathogen ausgesetzt werden. Treffen sie auf ein Protein-Antigen, wird dieses an den IgM-Rezeptor gebunden und es kommt zu einer Aktivierung der B-Zellen und einer Up-Regulation von CCR7, einem Chemokin-Rezeptor. Diese Antigen-spezifischen B-Zellen wandern nun weiter zu den sekundär lymphatischen Organen. Hier werden sie aktivierten DC und T-Zellen durch spezifische Oberflächenrezeptoren präsentiert, die

wiederum Signale zur B-Zell-Aktivierung bereitstellen.[1] Diese Hilfe ist abhängig vom Erkennen des $\alpha\beta$ -TCR-Peptid-MHC-Komplexes durch B-Zellen und dem Kontakt zwischen Tumornekrosefaktor (TNF), TNF-Liganden und der CD28-B7 Familie. [2]

Durch die T-Zell-Hilfe kommt es zur Differenzierung und Proliferation der B-Zellen in Gedächtniszellen und Plasmazellen, die Antikörper mit geringer Affinität produzieren. Diese Reaktion ist sehr schnell und bereits wenige Tage nach einer Impfung können IgM und geringe Mengen an IgG nachgewiesen werden. Während der Differenzierung kommt es zu einem Isotypswitching von IgM zu IgG, IgA und IgE. Weiters kommt es auf B-Zellen durch einen Hypermutationsprozess zu einer erhöhten Affinität gegenüber spezifischen Antigenen. [1; 2]

CD4⁺ Th1- und Th2-Zellen stellen eine Hilfe für diesen Prozess dar. Dabei werden durch IFN- γ produzierende Th1-Zellen überwiegend IgG2 produziert. Durch Th2-Zellen über IL-4 IgG1 sowie IgE und über den transformierende Wachstumsfaktor β (TGF- β) IgG2b und IG3. [1]

Eine B-Zell-Antwort ist weiters abhängig von CD40, IL-4, IL-21, OX40 und TNF- α und einer Interaktion zwischen CD28 auf T-Zellen mit CD86 auf B-Zellen. Wie bereits dargestellt, wird durch verschiedene Zytokine die Produktion von unterschiedlichen Immunglobulinen beeinflusst. Auch durch Mikroorganismen kann die Antikörper-Antwort beeinflusst werden. [2]

Bei wenigen B-Zellen kommt es zu einer Mutation in den Immunglobulingenen, die die Affinität von Oberflächen-IgG zu Antigenen erhöhen. Dadurch können diese effektiv an Impf-Antigene binden. Die B-Zellen formen die gebundenen Antigene zu MHC-Klasse-II um. Diese wiederum binden CD4⁺, die wie bereits erwähnt gemeinsam mit verschiedenen Co-Stimulantien eine Hilfe zur Proliferation, Selektion und zum Überleben von B-Zellen darstellen. Weiters senden sie Signale zur Differenzierung von B-Zellen aus.

Erst nach etwa zehn bis 14 Tagen können IgG im Blut nachgewiesen werden. Nach drei bis sechs Wochen wird diese Reaktion durch negative Feedback-Mechanismen wieder terminiert. Die ganze Antikörper-Antwort dauert somit einige Wochen.

B-Zellen, die abhängig von T-Zellen bei der primären Immunantwort entstanden sind, können noch keine Antikörper produzieren. Nur wenn sie ein zweites Mal mit

dem Antigen in Berührung kommen, differenzieren sie zu Plasmazellen, die Antikörper produzieren können.

Diese Impfantwort kann somit auf einen nicht protektiven Wert zurückgehen, bis es zu einer weiteren Exposition mit dem Antigen kommt und das Immungedächtnis reaktiviert wird. Bei einer Reaktivierung ist die Proliferation und Differenzierung schneller als bei der primären Immunantwort. Bereits nach vier bis sieben Tagen findet man spezifische Antikörper. Gedächtniszellen werden durch eine geringere Antigenmenge und ohne Hilfe von $CD4^+$ rekrutiert und finden sich häufiger als naive B-Zellen nach der ersten Immunantwort. Plasmazellen sekretieren nach der sekundären Immunantwort Antikörper mit einer höheren Affinität zu Antigenen. Durch die höhere Anzahl von Gedächtniszellen nach der ersten Immunisierung sind die Titer nach der Booster-Dosis höher wenn die primäre Antwort höher war.

Die Menge der Antigene beim Priming beeinflusst die Differenzierung zu Plasma- und Gedächtniszellen. Eine große Anzahl an Antigenen führt zur Differenzierung von Plasmazellen. Jedoch stimuliert eine geringe Anzahl das Immungedächtnis.

Ein Impfschema ohne ein Intervall von vier bis sechs Monaten zwischen Priming und Booster-Dosis zeigt eine signifikant niedrigere Boosterantwort. Bei der Booster-Dosis bewirkt eine größere Menge von Antigenen eine bessere Antwort, da mehr Gedächtniszellen aktiviert werden.

Die Persistenz von Gedächtniszellen erzeugt eine Langzeit-Immunität. Diese überleben auch ohne ein weiteres Zusammentreffen mit einem Antigen. Deshalb sollte ein Impfschema bei Unterbrechung nicht wieder von vorne begonnen werden, sondern vom Unterbrechungszeitpunkt an. [2]

Die Immunglobulin-Produktion beim Feten und beim Neugeborenen ist gering, da naive $CD4^+$ Zellen die Immunglobulin-Produktion supprimieren. Die IgM-, IgG- und IgE-Produktion ist bei Neugeborenen höher als beim Feten im mittleren Reifungsstadium. Eine IgM- und IgG-Synthese kann in der 12. Gestationswoche nachgewiesen werden. Plasmazellen (Immunglobulin-sekretierend) finden sich ab der 15. Gestationswoche. IgG und IgA in der 20. bis 30. Gestationswoche. [1; 6]

IgG haben eine Plasmahalbwertszeit von etwa 21 Tagen. Im Alter von zwei Monaten haben Mutter und Kind annähernd dieselbe Anzahl an Immunglobulinen. Mit zwei bis drei Monaten sinkt die Anzahl der mütterlichen Antikörper beim Kind

stark ab. Mit zehn bis zwölf Monaten stammen die IgG fast ausschließlich nur mehr vom Kind. Mit einem Jahr liegt der Wert der IgG bei 60% im Vergleich zu dem von Erwachsenen. IgG3 und IgG1 gleichen sich mit acht Jahren den Werten von Erwachsenen an, IgG2 und IgG4 mit zehn beziehungsweise zwölf Jahren. [1; 6]

Eine B-Zell-Anwort auf Protein-Antigene, Isotypswitching und die Produktion von Gedächtniszellen ist während des fetalen Lebens bereits möglich. So kann es im dritten Trimester zu einer Antwort auf Tetanus-Toxin (TT) kommen, die sich als IgM-Anstieg bei der Geburt zeigt. Auch eine Antwort auf Polysaccharid-Protein-Konjugate ist möglich. [1]

Tabelle 1 T- und B-Zellen; Aufgaben und Charakteristika

T-Zellen	B-Zellen
Antigenerkennung nach Prozessierung durch Makrophagen	Erkennung nativer Proteine
T-Helferzellen regulieren Immunglobulinproduktion von B-Zellen	Differenzierung zu Plasmazelle
Zytotoxische Effektorzellen zerstören virusinfizierte Zellen und intrazelluläre Erreger	Bildung von spezifischen Antikörpern durch Plasmazellen
Bildung von Gedächtniszellen	Abwehr von Bakterien durch Aktivierung von Makrophagen und Komplementsystem
	Bildung von Gedächtniszellen

Tabelle übernommen aus [6]

1.1.4 IMPFUNG BEIM NEUGEBORENEN, SÄUGLING UND KIND REAKTIONEN AUF UNTERSCHIEDLICHE IMPFSTOFFE UND EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE IMPFANTWORT

Große Unterschiede zeigen sich bei der Impfung von Neugeborenen, da bei diesen die B und T-Zellen und das sie umgebende Gewebe, in dem sie differenzieren, noch nicht völlig ausgereift sind.

Auch die Impfinhaltsstoffe beeinflussen entscheidend die Immunantwort.

So stimulieren kapsuläre Polysaccharide eine B-Zell-Antwort, die von T-Zellen unabhängig ist. Dabei wandern Polysaccharid-Antigene zur Marginalzone der Milz

und in den Lymphknoten. Hier binden sie an B-Zellen. Dies aktiviert wiederum extrafollikuläre B-Zellen. In den Wochen nach der Impfung differenzieren B-Zellen zu Plasmazellen. Es kommt zu einem Isotypswitching von IgM zu IgG und IgA. Die entstandenen Plasmazellen produzieren nicht mutierte Antikörper mit nur geringer Affinität. Es werden aber keine Immungedächtniszellen nach einer Polysaccharid-Impfung gebildet.

Polysaccharide erzeugen aber auch mutierte IgG mit mittlerer Affinität. Dieses Phänomen ist noch nicht ganz geklärt. Sie könnten durch aktivierte B-Gedächtniszellen entstehen, die zuvor durch eine Kreuzreaktion eines Polysaccharid-Antigens mit einem Protein entstanden sind. Oder aber auch dadurch, dass IgM, IgD und CD27 Gedächtnis-B-Zellen, die sich normalerweise nach einer Polysaccharid-Impfung im Blut befinden, in die Marginalzone der Milz rezirkulieren. Dies würde auch die Nicht-Antwort von kleinen Kindern auf eine Polysaccharid-Impfung erklären, da bei diesen die Milzreifung noch nicht abgeschlossen ist und eine limitierte Expression von CD21 und Komplementfaktoren gegeben ist. [1; 2]

Da sich keine Gedächtniszellen bilden, kommt es nach einer nochmaligen Exposition mit dem gleichen Polysaccharid zur selben, primären Immunantwort.

Wird ein Polysaccharid Impfstoff jedoch an ein Protein gekoppelt, können fremde Peptide den CD4⁺ präsentiert werden. Damit wird eine T-Zell-abhängige Immunreaktion erzeugt. Auch Toxine, Proteine, inaktivierte oder virale Lebend-Impfstoffe erzeugen eine Immunantwort mit Immungedächtniszellen und Antikörpern mit hoher Affinität. Zudem können Lebendimpfstoffe auch noch zytotoxischen CD8⁺ Zellen aktivieren.

Proteine stellen einen guten Carrier für verschiedene Impfstoffe dar. Jedoch gibt es nur eine limitierte Anzahl von spezifischen Carrier-Proteinen und viele konjugierte Impfstoffe beinhalten die gleichen Träger-Proteine. Aus diesem Grund kann es ebenfalls zu einer limitierten Anti-Polysaccharid-Antwort kommen. Diese speziellen Inhaltsstoffe und verschiedene Adjuvantien beeinflussen den Affinitäts-Reifungs-Prozess. [1]

Lebend-Impfstoffe aktivieren das angeborene Immunsystem besonders stark. Nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff wandern die Stoffe zum Zielorgan. Die aktivierten DC migrieren zu spezifischen Lymphknoten und die T- und B-

Zellen werden aktiviert. Lebendimpfstoffe können somit sowohl intramuskulär als auch subkutan verabreicht werden und erzielen eine höhere Immunogenität. Bei wenigen Lebend-Impfstoffen kann ein mukosaler Verabreichungsweg eingesetzt werden. Diese Impfstoffe können eine Antikörper-Antwort für Jahre hervorrufen, im Vergleich zu Polysaccharid-Impfstoffen, die eine sehr kurze Antwort auslösen. [1]

Tot-Impfstoffe (Proteine, Polysaccharide, Glykokonjugate oder inaktivierte Mikroorganismen) aktivieren das angeborene Immunsystem. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems findet an der Injektionsstelle statt. Daher ist bei Tot-Impfstoffen der Verabreichungsort besonders wichtig. In der Haut finden sich sehr viele DC. Da hier jedoch überwiegend eine Th1-Antwort stattfindet, ist die Impfreaktion geringer. Eine hohe Anzahl an DC findet sich auch im Muskel, weniger im Fettgewebe. DC wandern bei muskulärer Verabreichung zu den entsprechenden Lymphknoten, nach axial bei Gabe in den Deltamuskel und nach inguinal nach Gabe in den Quadrizeps. Die erste Immunantwort nach einer Tot-Impfung ist lokal und unilateral. Deshalb können auch mehrere Impfungen gleichzeitig verabreicht werden. [1]

Tot-Impfstoffe enthalten meist Adjuvantien um ausreichende Gefahrensignale bilden zu können und um das angeborene Immunsystem genügend zu aktivieren. Es gibt zwei Arten von Adjuvantien, Fördersysteme, die eine Ablagerung von Antigenen an der Injektionsstelle verlängern. Dadurch können mehr DC rekrutiert werden. Und Immunmodulatoren, die Signale aussenden, die zur Aktivierung von DC und Monozyten führen und die Differenzierung dieser Zellen fördern. [1]

Im sechsfachen Kombinationsimpfstoff Infanrix®hexa (GlaxoSmithKline) sind unter anderem auch Aluminiumphosphat und Aluminiumhydroxid als Adjuvantien zu den unterschiedlichen ImpfkompONENTEN beigemischt. [7]

Tot-Impfstoffe müssen mindestens zwei Mal in einem Abstand von drei bis vier Wochen verabreicht werden, um eine ausreichende Immunität zu erreichen. [1]

Entscheidend für eine ausreichende Impfreaktion ist auch die optimale Dosis des Impfstoffes. Bei Tot-Impfstoffen muss eine höhere Dosis verwendet werden, um eine höhere primäre Antikörper-Antwort zu erreichen. Eine geringere Dosis vermindert zwar die Antikörper-Antwort, erhöht aber die Bindung der B-Zellen an

follikulären dendritischen Zellen (FDC). Somit wird eine bessere sekundäre Antwort durch eine höhere Anzahl an B-Zellen mit hoher Affinität zu Antigenen erzeugt. [1]

Auch die genetischen Determinanten und die Immunkompetenz des Impflings können die Antikörperantwort beeinflussen. Sowohl eine akute oder chronische Krankheit als auch Stress können das angeborene Immunsystem und/oder die B- und T-Zell-Immunität beeinflussen. [1]

Auch gestraffte Impfschemata mit einer Immunisierung im Alter von zwei, drei und vier Monaten zeigen eine geringere Antwort als ein Schema mit zwei, vier und sechs Monaten. Die Höhe der Antikörper-Antwort ist somit auch abhängig vom Intervall zwischen den einzelnen Dosen und dem Alter während der letzten verabreichten Impfung. [1]

Maternale Antikörper beeinflussen die Antikörperantwort negativ, da sie an Antigene binden und somit die Bindungspunkte für die B-Zellen reduzieren. Isotyp-Switching und eine Hypermutation sind schon im ersten Lebensjahr auch bei Frühgeborenen vorhanden. Die T-Zell-Antwort ist unterschiedlich ausgeprägt, da weniger IFN- γ produziert wird.

Antikörper, die durch eine Impfung gebildet wurden, nehmen in den ersten Wochen und Monaten nach der Impfung ab. Einige Plasmazellen migrieren ins Knochenmark und produzieren Impf-Antikörper. Diese können für Jahre persistieren. Die Dauer der Antikörper-Produktion ist dadurch proportional zu der Anzahl der lang lebenden Plasmazellen.

In Abwesenheit einer Antigen-Exposition kann eine Antikörper-Persistenz durch den Antikörper-Titer nach sechs bis zwölf Monaten vorhergesagt werden. Bestehende Titer von Impf-Antikörpern bei der Booster-Dosis beeinflussen zusätzlich die Impf-Antwort. Deshalb ist die sekundäre Antwort auf Lebend-Impfstoffe nur gering, da die zirkulierenden Antikörper die Impfladung neutralisieren. Auch bei Tot-Impfstoffen zeigen die Antikörper einen negativen Einfluss, durch eine Antigen-Antikörper-Komplexbildung und somit weniger Antigene an B-Zellen binden können. [1]

Impfungen erzeugen ihre Protektion durch hohe Spiegel an Serum IgG.

Um die Impfeffektivität zu bestimmen kann man spezifische Marker heranziehen, wie den Antikörpertiter oder die Anzahl der Antigen-spezifischen Zellen. [1]

1.1.5 PASSIVE IMMUNISIERUNG

MATERNAL-FETALE-ANTIKÖRPERÜBERTRAGUNG

Eine passive Protektion gegenüber Pathogenen kann durch einen physiologischen Transfer von mütterlichen Antikörpern, einer passiven Verabreichung von Immunglobulinen oder der Gabe eines Immunerums erreicht werden. [1]

Die mütterliche Antikörper-Übertragung beginnt in der 14. Schwangerschaftswoche. Maternale IgG werden durch kristalline Fragmente (Fc) erkannt. IgG werden durch den Trophoblasten oder durch Pinozytose aufgenommen, an den Fc-Rezeptor gebunden und vom Synzytiotrophoblasten ins Interstitium übertragen. Bis zur 17. Gestationswoche liegt der IgG-Spiegel unter 100mg/dl, da der Zytotrophoblast als Barriere dient. Ab der 30. Gestationswoche liegt der IgG-Wert bei etwa der Hälfte und bis zur 38. Woche steigt er zum gleichen Wert wie bei der Mutter an. Der Fetus selbst produziert ab der 16. Gestationswoche IgG, jedoch sehr wenig. Bei Frühgeborenen zeigt sich ein geringerer IgG-Spiegel. IgM und IgA werden nicht über die Plazenta übertragen.

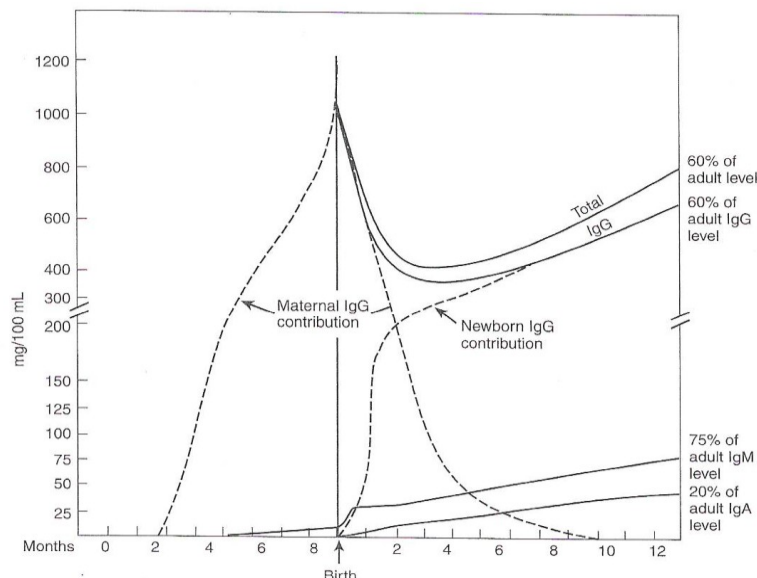


Abbildung 3:
Antikörperwerte des Feten und des Kindes bis zum ersten Lebensjahr [2]

Mütterliche Antikörper können die fetale und neonatale Produktion von Antikörpern verhindern, da maternale Antikörper an immunogene Epitope binden und somit Antigene maskieren können. [2; 6]

Diese so erlangten Antikörper können Toxine neutralisieren, reduzieren die Bindung zu passenden Zellen und Rezeptoren und verhindern eine virale Replikation oder bakterielle Kolonisation, wenn ausreichend hohe Titer vorhanden sind. An den mukosalen Oberflächen werden Pathogene durch eine Transudation von IgG aus einem impfinduzierten Serum neutralisiert. Dies gelingt jedoch nur, wenn im Serum eine ausreichende Menge mit hoher Affinität vorhanden ist. Solch eine Immunantwort entsteht nur nach einer Glykokonjugat-Impfung. Durch die meisten Impfungen kann eine mukosale Lokalinfection nicht verhindert werden. [1] Durch eine Impfung der Mutter kommt es zu keinem Priming auf Protein-Antigene, da der Transfer der Proteine ineffektiv ist und dadurch die Sensibilisierung des Fötus nicht stattfinden kann. Eine Sensibilisierung ist jedoch nach chronischer Infektion der Mutter mit Parasiten und Viren möglich. Es kommt zu einem passiven Transfer der T-Zell-Immunität. Jedoch ist die Übertragung von Leukozyten von der Mutter auf das Kind sehr gering. [2]

1.2. IMPFPRÄVENTABLE ERKRANKUNGEN

1.2.1 DIPHTHERIE

ÄTIOLOGIE

Die Infektionskrankheit Diphtherie wird durch das gram-positive Bakterium *Corynebacterium diphtheriae* oder auch selten durch *Corynebacterium ulcerans*, hervorgerufen. Bei diesem Bakterium handelt es sich um einen toxinbildenden Keim. Das gebildete Exotoxin kann die Proteinsynthese in den Zellen unterbrechen. Es existieren aber auch nicht toxische Stränge.

Übertragen wird die Krankheit durch Tröpfcheninfektion beziehungsweise engen Kontakt zu infizierten Personen, besonders durch den Kontakt zu Absonderungen aus Nase, Rachen, Hals, Auge oder Hautläsionen. Unbehandelten Patienten können zwei bis sechs Wochen infektiös sein. Wird die Erkrankung richtig mit Antibiotika behandelt, sinkt die Kontagiosität auf etwa vier Tage ab. Ungeimpfte Personen und asymptomatische Träger des Bakteriums können Überträger der Infektion sein. [6; 8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Die Erkrankung ist sowohl in den westlichen Industrienationen als auch in den Entwicklungsländern nach Einführung der Diphtherie-Impfung stark zurückgegangen. In den Industriestaaten zeigen sich nur noch einzelne Fälle. Diese treten meist bei Menschen auf, die aus Gebieten mit einer hohen Inzidenz dieser Krankheit stammen oder bei Personen, die eines dieser Länder besucht haben. In der ehemaligen Sowjetunion kam es in den 90er Jahren zu einer Epidemie. Typischerweise tritt die Erkrankung häufiger in den Herbst- und Wintermonaten auf. Die Infektion tritt vermehrt bei Ungeimpften beziehungsweise nicht ausreichend Geimpften auf. Eine weitere Risikogruppe stellen Schul- und Kleinkinder dar. In einem Alter von unter sechs Lebensmonaten tritt die Erkrankung nur selten auf, da die Kinder durch maternale Antikörper meist geschützt sind. [1; 6; 8; 9]

KLINIK

Die Inkubationszeit der Infektionskrankheit wird im Mittel mit zwei bis fünf Tagen angegeben. Sie kann jedoch auch schon einen Tag nach Exposition oder bis zu

acht Tage danach auftreten. Zu Beginn der Erkrankung zeigen sich vor allem unspezifische Symptome wie mildes Fieber oder leichte Halsschmerzen. Das Fieber steigt im Verlauf der Erkrankung meist nicht über 38,5°C an. Kinder zeigen häufig einen eher uncharakteristischen Verlauf mit Irritabilität oder verminderter Aktivität als Initialsymptom. Bereits ein bis zwei Tage nach Beginn der Erkrankung können im Rachen des Patienten kleine graue Flecken beobachtet werden. Diese Flecken breiten sich im Verlauf aus beziehungsweise konfluieren und bilden eine sogenannte Pseudomembran. Diese Membran kann sich über den weichen Gaumen, die Tonsillen und die Uvula ausbreiten und ist stark mit dem Untergrund verbunden. Bei unbehandelten Patienten wird die Membran meist nach einer Woche weicher und beginnt sich zurückzubilden.

Des Weiteren kann es im Laufe der Erkrankung zu einer Schwellung der zervikalen Lymphknoten kommen. Ein Ödem und eine Entzündung des umliegenden Gewebes können mit dieser Schwellung assoziiert sein. Dies kann zum sogenannten „Bull Neck“ führen. Diese Form beginnt meist sehr rasch und hat in den überwiegenden Fällen einen sehr aggressiven Verlauf. Zudem kann es zu einer Obstruktion der Atemwege kommen. Dieser Verlauf ist zwar selten, zeigt aber eine hohe Mortalität.

Je nach Lokalisation lassen sich unterschiedliche Formen der Infektion unterscheiden. Die häufigste Form ist die pharyngeale Diphtherie. Bei 25% der Patienten tritt eine laryngeale Diphtherie auf. Diese ist wiederum in zwei Drittel der Fälle mit der pharyngealen Form assoziiert. Ist der Larynx betroffen, treten meist Symptome wie Heiserkeit und Stimmverlust auf. Die übrigen Formen wie die kutane, vulvovaginale, konjunktivale und aurale Diphtherie kommen zusammen nur in 2% der Fälle vor und sind meist sekundär nach nasopharyngealer Infektion zu beobachten. Invasive Erkrankungen werden selten diagnostiziert. [1; 6; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Allgemein kann es, bezogen auf die Ausdehnung der Infektion, zu milden oder schwerwiegenden Komplikationen kommen. Häufig tritt bei einer laryngealen Diphtherie eine respiratorische Obstruktion auf. Weiters kann es durch Aspiration der Membran auch zu einer Pneumonie kommen. Durch die Absorption des Toxins können toxische Komplikationen im Bereich verschiedener Organe entstehen. Dadurch kann es zu einer Neuritis, nach zwei bis acht Wochen zu einer

peripheren Neuropathie, in schweren Fällen zu einer Gaumenparalyse, einem Leber- oder Nierenschaden oder einer Myokarditis kommen. Schwere systemische Komplikationen mit Herzbeteiligung treten vor allem zwischen dem dritten bis siebten Erkrankungstag auf. Dabei ist die früh entstandene Myokarditis im Gegensatz zu einer später entstandenen Herzmuskelentzündung (zweite oder dritte Erkrankungswoche) meist letal. Nach einigen Monaten kann zudem eine Zwerchfellparalyse auftreten. Bei neurologischen Komplikationen zeigt sich jedoch fast immer eine vollständige Regeneration. Bei einer pharyngealen oder nasalen Diphtherie kann sich ein Ödem der oberen Atemwege ausbilden oder eine Otitis media beziehungsweise Sinusitis entstehen. [1; 6; 8; 9]

1.2.2 HAEMOPHILUS INFLUENZAE B INFEKTION

ÄTIOLOGIE

Die Infektion wird durch ein gram-negatives Stäbchenbakterium verursacht. Dieses Bakterium bildet eines von sechs kapsulären Polysacchariden. Häufig findet sich dieses Bakterium in der Normalflora des Nasen-Rachenraums. Die Übertragung findet überwiegend über Tröpfcheninfektion statt. Neugeborenen können durch Aspiration des infizierten Fruchtwassers oder durch Sekrete des Genitaltrakts erkranken. Das kann zu einer early-onset Sepsis führen. [6; 8]

EPIDEMIOLOGIE

Eine Häufung der Erkrankungsfälle findet sich in den Wintermonaten. Risikofaktoren für eine Infektion sind unter anderem ein Alter unter zwei Jahren, präexistente Erkrankungen und unterschiedliche sozioökonomische Faktoren. Bei Kindern unter zwei Lebensmonaten ist das Risiko auf Grund des Nestschutzes gering. Vor Einführung der Impfung war Haemophilus influenzae Typ b eine der Hauptursachen für bakterielle Meningitiden bei Kindern im Alter zwischen sechs bis 18 Monaten. Seit Einführung der Immunisierung ging das Risiko von invasiven Infektionen durch Haemophilus influenzae Typ b stark zurück. Bei ungeimpften Kindern unter vier Jahren zeigt sich ein erhöhtes Risiko einer invasiven Infektion. [1; 6; 8; 9]

KLINIK

Eine Infektion mit Haemophilus influenzae Typ b kann unterschiedliche Erkrankungen hervorrufen. Unter anderem können Pneumonie, Meningitis, febrile Bakteriämie, Epiglottitis, Otitis media, Sinusitis, Gewebsabszesse, Perikarditis, Phlegmone, Osteomyelitis oder Arthritis durch diesen Keim verursacht werden. Bei einer bakteriellen Meningitis zeigen sich Symptome wie eine hervortretende Fontanelle, steifer Nacken, ein veränderter mentaler Status und in manchen Fällen auch Krampfanfälle. Diese Symptome können bei Säuglingen und Kleinkindern jedoch sehr unspezifisch sein. Bei dieser Patientengruppe kommt es häufig am Beginn der Erkrankung zu uncharakteristischen Zeichen wie Lethargie, schlechter Nahrungsaufnahme oder Irritabilität.

Bei der Epiglottitis zeigen sich häufig sehr hohes Fieber, Schluckbeschwerden, Halsschmerzen und Stridor. Wenn die Erkrankung rasch voranschreitet und eine starke Obstruktion entsteht führt diese unbehandelt zum Tod. [1; 6; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Je nach Lokalisation der Infektion kann es zu unterschiedlichen Komplikationen kommen. So können nach einer Meningitis Probleme wie Schwerhörigkeit beziehungsweise Hörverlust, Krampfanfälle oder mentale Retardierung auftreten. Bei Meningitiden, die durch diesen Keim verursacht werden, ist die Mortalität sehr hoch. Nach einer septischen Arthritis kann es unter Umständen zu einer Bewegungseinschränkung des betroffenen Gelenks oder zu einem abnormalen Wachstum der betroffenen Körperregion kommen. [1; 6; 9]

1.2.3 HEPATITIS B

ÄTIOLOGIE

Das Hepatitis Virus ist ein DNA-Virus, das drei Antigene besitzt (HBsAg, HBcAg und HBeAg) gegen die das Immunsystem Antikörper bildet. Übertragen wird die Erkrankung durch infiziertes Blut oder andere Körperflüssigkeiten. Es kann demnach auch zu einer perinatalen beziehungsweise vertikalen Transmission kommen. [6; 8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Das Alter zum Zeitpunkt der Infektion spielt eine entscheidende Rolle bei der Chronifizierung der Erkrankung. Je früher das Kind infiziert wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Verlauf. Jedoch spielen auch genetische Determinanten des Virus dabei eine Rolle. So zeigen 90% aller Kinder, die im ersten Lebensjahr infiziert wurden, einen chronischen Verlauf. Bei den Ein- bis Vierjährigen sind es nur noch etwa 30% (25-50%) und bei über Fünfjährigen 2 bis 6%. [1; 6; 8; 9]

KLINIK

Die Inkubationszeit der Infektion liegt zwischen zwei und sechs Monaten. Durchschnittlich 90 Tage nach der Exposition kommt es zum Ikterus, nach etwa 60 Tagen können erhöhte ALT-Werte nachgewiesen werden.

Das Hepatitis Virus kann unterschiedliche Formen einer Infektion hervorrufen. Darunter eine subklinische anikterische Infektion, eine akute ikterische selbst-limitierende oder eine fulminante Infektion. Aber auch eine chronische Infektion mit einer Leberzirrhose und/oder einem hepatozellulären Karzinom im Endstadium ist möglich.

Meist ist die akute Form bei Kindern mild beziehungsweise asymptomatisch. Die akute Erkrankung lässt sich in zwei Stadien einteilen, präikterisch und ikterisch. In der präikterischen Phase kommt es häufig zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Myalgien. Selten kann es auch zu extrahepatischen Manifestationen wie Polyarteritis nodosa, Glomerulonephritis, Gianotti-Crosti-Syndrom oder aplastischer Anämie kommen.

In der ikterischen Phase treten zusätzlich Pruritus, akolische Stühle, Gewichtsverlust oder Schmerzen im rechten Oberbauch auf.

Eine fulminante Hepatitis geht oft mit einer hepatischen Enzephalopathie einher und zeigt eine sehr hohe Mortalitätsrate von 20 bis 33%.

Bei einer chronischen Infektion muss das HBsAg länger als sechs Monate nachgewiesen werden können. Meist zeigt sich diese Form asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit und Übelkeit. Die chronische Form kann in unterschiedliche Phasen eingeteilt werden, Immuntoleranzphase, Immunclearancephase, inaktive Infektion und Reaktivierung. [1; 6; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Selten kommt es zu einer fulminanten Leberinsuffizienz (0,5-1% bei Erwachsenen) mit einer hohen Mortalitätsrate.

Häufiger zeigt sich eine langsam fortschreitende Leberinsuffizienz mit hepatischer Enzephalopathie, erhöhten Ammoniumwerten im Serum und einer verringerten Lebergröße. Die Prognose der akuten Hepatitis ist im Allgemeinen sehr gut und ist abhängig vom Verlauf einer fulminanten Hepatitis, die in bis zu 33% der Fälle tödlich sein kann. Bei einer chronischen Hepatitis ist die Mortalität stark abhängig von der Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Ausmaß sowie von der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Das Risiko einer Zirrhose beziehungsweise eines Karzinoms ist ebenfalls stark abhängig vom Zeitpunkt der Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe. Findet diese nicht statt, kommt es mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Karzinom. [1; 6; 8; 9]

1.2.4 PERTUSSIS

ÄTIOLOGIE

Bordetella pertussis ist ein hoch kontagiöses gram negatives Bakterium, dessen einziges Reservoir der Mensch ist. Übertragen wird die Erkrankung durch Tröpfcheninfektion, über den Husten beziehungsweise engen Kontakt zu Erkrankten. Häufig sind Erwachsene, die als Kinder geimpft wurden, aber keine lebenslange Immunität besitzen, asymptomatische Träger des Bakteriums und können diese so auf Kinder übertragen. [6; 8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Durch die Einführung der Impfung wurde die Rate an Erkrankungsfällen weltweit gesenkt. Am häufigsten findet sich die Erkrankung bei ungeimpften und nicht vollständig geimpften Kindern unter sechs Lebensmonaten. Ein Häufigkeitsgipfel findet sich in den Winter- und Frühlingsmonaten. [1; 6; 8; 9]

KLINIK

Die Inkubationszeit der Erkrankung beträgt meist sieben bis zehn Tage. [1; 6; 8; 9] Abhängig vom Alter, von einer vorausgegangenen Exposition, vom Grad der Exposition, von der Antibiotikagabe und von zusätzlichen Infektionen können die Symptome unterschiedlich ausgeprägt sein. [10]

Es können drei verschiedene Phasen der Infektion unterschieden werden. Zu Beginn steht das katarrhale Stadium, in dem die Patienten am höchsten infektiös sind. Diese Phase dauert meist ein bis zwei Wochen und es zeigen sich häufig unspezifische Symptome wie Husten, mildes Fieber, Schnupfen oder Konjunktivitis, die man nur schwer von einer anderen Infektion der oberen Atemwege unterscheiden kann.

Im paroxysmalen Stadium wird der Husten anfallsartig. Dieser kann an Frequenz und Schweregrad über zwei bis sechs Wochen zunehmen. In dieser Phase kommt es durch eine forcierte Inspiration zwischen den Hustenanfällen zu einem für diese Erkrankung typischen Keuchen. Bei Kleinkindern und Säuglingen ist dieses typische Symptom weniger häufig zu finden. Jedoch zeigen sich vermehrt Apnoen und ein atypischer Verlauf. Während eines lang andauernden Hustenanfalls kann es auf Grund einer fehlenden Inspiration zu einer Zyanose kommen. Es können auch Vomitus oder Petechien auftreten. Die Hustenanfälle können durch Essen,

Weinen oder Lachen ausgelöst werden und zeigen eine Verschlechterung während der Nacht. [1; 6; 8; 9] Dieses typische paroxysmale Stadium wird seit Einführung der Impfung weniger häufig beobachtet. [10]

In der Rekonvaleszenzphase klingen der Husten und die anderen Symptome über Wochen langsam ab. Die Erkrankung dauert meist sechs bis acht Wochen. Trotzdem kann der Husten einige Monate persistieren.

Am schwerwiegendsten ist die Erkrankung bei Kindern unter sechs Monaten, vor allem bei Frühgeborenen und nicht immunisierten Kindern, ausgeprägt. [1; 6; 8; 9]

Auf Grund der großen Symptombandbreite, Mischinfektionen mit anderen Keimen und einer Modifikationen durch die Impfung kommt es immer wieder zu falschen Diagnosen. Häufig wird die Pertussis-Infektion mit einer Laryngitis, Otitis media, chronischen Bronchitis, Asthma oder Sinusitis verwechselt. Auch die Keime *Mycoplasma pneumoniae* oder *Chlamydia pneumoniae* werden häufig fälschlicherweise als Ursache der Infektion angenommen. [10]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Am häufigsten finden sich die Komplikationen bei Kindern unter sechs Monaten.

Durch die Hypoxie während eines Hustenanfalles kann es zu Schäden am Nervensystem kommen. Außerdem kann es zu einer Enzephalopathie oder zu Krampfanfällen kommen. Des Weiteren kann eine Pneumonie mit einer bakteriellen Superinfektion, bei der die Mortalitätsrate sehr hoch ist, auftreten. Auch ein plötzlicher Kindstod kann durch Pertussis verursacht sein. Bei richtiger und sofortiger Behandlung der Erkrankung ist die Letalitätsrate jedoch sehr gering. [1; 6; 8; 9]

1.2.5 PNEUMOKOKKEN

ÄTIOLOGIE

Pneumokokken sind gram positive Diplokokken, bei denen sich 90 verschiedene Serotypen unterscheiden lassen. Diese Bakterien finden sich vor allem bei gesunden Kindern in der normalen Rachenflora. Die Übertragung findet über Tröpfcheninfektion statt. [6; 8]

EPIDEMIOLOGIE

Die häufigsten Serogruppen, die eine Erkrankung verursachen, waren vor der Einführung der Pneumokokken-Impfung die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F. Diese sind jedoch nach Einführung der Immunisierung stark zurückgegangen. Zuvor waren Pneumokokken die häufigste Ursache für akute Otitis media und invasive bakterielle Infektionen. Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und zwei beziehungsweise vier Jahren sind besonders anfällig für diese Infektion. Gehäuft zeigen sich Erkrankungen, die durch diesen Keim verursacht werden, in den Wintermonaten. Bei kleinen Kindern kommt es häufiger zu Bakteriämien. Im späteren Lebensalter ist das Bakterium öfter für Pneumonien und Meningitiden verantwortlich. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen.

[1; 6; 8; 9]

KLINIK

Eine Infektion mit Pneumokokken kann unterschiedliche Erkrankungen wie eine Meningitis, Pneumonie, Otitis media, Sinusitis, Sepsis und Konjunktivitis hervorrufen. Selten kommen auch Endokarditis, Osteomyelitis und Perikarditis vor.

[6; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Komplikationen und Prognose hängen vom betroffenen Organ beziehungsweise von einer bestehenden Grunderkrankung beziehungsweise anderen Co-Morbiditäten ab. [6; 9]

1.2.6 POLIOMYELITIS

ÄTIOLOGIE

Das Polio-Virus ist ein RNA Virus, ein Enterovirus aus der Gruppe der Picornaviren. Es lassen sich drei verschiedene Serogruppen unterscheiden. Übertragen wird das Virus auf fäko-oralem oder respiratorischem Weg beziehungsweise durch Schmierinfektion. [8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Durch die Einführung der Impfung ist die Inzidenz der Erkrankung stark gesunken. Das einzige Reservoir des Virus ist der Mensch.

Eine Infektion kann aber auch durch einen in der Impfung enthaltenen Polio-Stamm verursacht werden (VAPP – Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis). Die Hälfte dieser Fälle wird nach einer Impfung mit dem oralen Polioimpfstoff, zu 90% nach der ersten Dosis, beobachtet. Die anderen Fälle zeigen sich bei nicht oder unvollständig immunisierten Patienten, die Kontakt zu frisch Geimpften hatten. Deshalb wird in Österreich nur noch ein intramuskulärer Impfstoff verwendet.

Die Infektion betrifft meist Säuglinge und Kinder. Das Risiko einer Paralyse nimmt jedoch im Alter zu. Ein Häufigkeitsgipfel zeigt sich im Sommer und Herbst. [6; 8; 9]

KLINIK

Wird die Krankheit durch einen Wild-Typ, also durch einen nicht im Impfstoff enthaltenen Serotyp verursacht, beträgt die Inkubationszeit für die „minor illness“ etwa zwei bis sechs Tage. Zu Beginn treten uncharakteristische katarrhalische Symptome wie mildes Fieber, Erbrechen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen oder gastrointestinale Symptome auf. Nach ein bis vier Tagen kann es zu einer Besserung der genannten Symptome kommen. Endet die Krankheit hier, wird sie als abortive Poliomyelitis bezeichnet.

Bei 1 bis 2% der Patienten kommt es nach einer kurzen Latenzzeit zum Fortschreiten der Erkrankung. In dieser sogenannten präparalytischen Phase steigt das Fieber stark an, es kommt wiederum zu starken Kopfschmerzen, Erbrechen und Zeichen einer aseptischen Meningitis. Innerhalb eines Tages kann es zu einer lumbalen und zervikalen Steifigkeit mit starken Schmerzen kommen.

Auch hier kann die Krankheit ausheilen und wird nicht-paralytische Poliomyelitis genannt.

Schreitet die Erkrankung weiter fort, kommt es zum paralytischen Stadium. Bei der spinalen Poliomyelitis kommt es zu einer akuten schlaffen Lähmung mit Areflexie im Bereich der Extremitäten und des Rumpfes. Diese Lähmung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Es kann sich eine Quadriplegie, eine respiratorische Paralyse oder eine Blasenlähmung beziehungsweise Obstipation ausbilden. Die Paralyse kann sich über Tage verschlechtern und eine Muskelatrophie kann auftreten. Tiefe Dehnungsreflexe sind in dieser Phase verringert oder erloschen.

Bei einem geringen Teil der Patienten kommt es zu einer bulbären Poliomyelitis, bei der der Hirnstamm mitbetroffen ist. Dabei zeigen sich eine Hirnnervenparalyse und eine respiratorische sowie kardiologische Instabilität.

Die klinische Manifestation einer VAPP ist annähernde gleich wie bei einer Infektion durch einen Wild-Typ. Die Inkubationszeit ist jedoch verlängert.

30 bis 40 Jahre nach Erregerkontakt kann ein Post-Poliosyndrom mit Muskelschwäche beziehungsweise Schmerzen auftreten, das sich zu einer paralytischen Poliomyelitis entwickeln kann. [6; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Eine Persistenz der Lähmung und auf Grund dessen eine respiratorische Insuffizienz beziehungsweise Einschränkung können auftreten. Dies wird meist durch eine Paralyse des Diaphragmas, eine Schwäche der interkostalen Muskulatur oder durch den mitbetroffenen Hirnstamm und dessen Zentren verursacht.

Nach sechs monatiger Erkrankung kommt es häufig zu einer Besserung der Symptome um 80%. Nach diesen sechs Monaten zeigt sich häufig keine Verbesserung mehr.

Eine Rückbildung der Lähmung ist möglich. Bei der bulbären Poliomyelitis liegt die Letalitätsrate bei etwa 80%. Überlebende zeigen jedoch meist keine Residuen.

Erkrankte bleiben lebenslang gegen den verursachenden Serotyp immun. [6; 9]

1.2.7 ROTAVIRUS-INFEKTION

ÄTIOLOGIE

Das Rotavirus ist ein Doppelstrang-RNA Virus, das an seiner Oberfläche sieben Antigengruppen trägt. Der Übertragungsweg der Infektion ist noch nicht genau geklärt, es wird aber eine fäko-orale Übertragung angenommen. [8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Das Rotavirus ist die häufigste Ursache für virale Infektionen des Gastrointestinaltraktes bei Kindern. Die meisten Infektionen treten bei Kindern bis zum dritten Lebensjahr auf, am häufigsten bei Kindern zwischen vier und 24 Monaten, und sind gehäuft in den Wintermonaten. [6; 8; 9]

KLINIK

Die Inkubationszeit beträgt meist ein bis drei Tage. Die Krankheit selbst dauert meist zwischen drei bis acht Tage. Dabei kommt es zu einer akut einsetzenden wässrigen Diarrhöe und zu Erbrechen. Bei schweren Infektionen kann eine Dehydrierung und ein Elektrolytverlust mit nachfolgender metabolischer Azidose beobachtet werden.

Bei Kindern unter drei Monaten zeigt sich häufig ein atypischer beziehungsweise asymptomatischer Verlauf. [1; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Wie bereits erwähnt, kann es bei einer schweren Infektion zu einer metabolischen Azidose als Folge von Elektrolytverlust kommen. [9]

1.2.8 TETANUS-INFEKTION

ÄTIOLOGIE

Das Bakterium *Clostridium tetani* ist ein gram positives, anaerobes, Toxinbildendes Bakterium, das unter anderem in Boden, Staub und Kot zu finden ist. Das Bakterium gelangt hämatogen und über die Nervenbahnen in das ZNS. [6; 8; 9]

EPIDEMIOLOGIE

Durch die Einführung der Immunisierung findet man Tetanus-Fälle in Industrienationen kaum noch. Häufiger ist diese Erkrankung in Entwicklungsländern (neonataler Tetanus) mit einem erhöhten Aufkommen in den Sommermonaten. [1; 6; 8; 9]

KLINIK

Das Bakterium tritt über eine Wunde ein. Die Inkubationszeit kann zwischen zwei Tagen und einigen Monaten liegen. In den meisten Fällen tritt die Erkrankung nach durchschnittlich 14 Tagen auf.

Es lassen sich drei verschiedene Formen unterscheiden:

- lokalisierte Form
- generalisierte Form
- cephale Form

Bei der lokalisierten Form kommt es zu Muskelspasmen in dem Gewebe, das die Eintrittswunde umgibt. Diese Form kann auch in eine generalisierte Form übergehen.

Bei der generalisierten Form kommt es zu einer globalen Muskelrigidität in Beugern und Streckern, die im Verlauf von vier bis acht Tagen stark zunehmen kann. Als initiales Symptom zeigt sich ein Trismus. Im weiteren Verlauf können ein Risus sardonicus und Opisthotonus auftreten. Später kann es zu tonisch paroxysmalen Spasmen kommen, die durch milde externe Stimuli verursacht werden. Beim Fortschreiten der Erkrankung kann auch das autonome Nervensystem betroffen sein.

Bei Überlebenden bilden sich die Spasmen über mehrere Monate zurück. [1; 6; 8; 9]

KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

Ein großes Problem stellen die respiratorischen Komplikationen wie Aspirationspneumonie oder respiratorische Insuffizienz sowie die Lungenembolie dar. Durch einen Glottisspasmus kann es zum Tod des Patienten durch Ersticken kommen.

Des Weiteren können Frakturen und auch Hirnstammläsionen entstehen.

Die Letalität wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und ist abhängig von der Inkubationszeit. Je kürzer die Inkubationszeit, desto rascher die Progression.

Am höchsten ist die Letalität bei Neugeborenen.

Als Langzeitfolgen können unter anderem eine Osteoarthritis, Hyperosthose und eine Muskelschwäche entstehen. [1; 6; 8; 9]

2 METHODIK

Zur Literaturrecherche wurde die elektronische Datenbank Pubmed verwendet. Mit Hilfe der folgenden Stichwörter wurde die Suche betreffend Frühgeborener und Impfungen durchgeführt: „vaccination“, „vaccine“, „premature birth“, „preterm“ „immunization“, und unterschiedliche Verknüpfungen. Dabei wurde englisch- und deutschsprachige Literatur im Zeitraum zwischen 2001 bis 2009 herangezogen.

Danach wurde unter Zuhilfenahme der Stichwörter „Neonatal“, „neonatorum“, „neonate“, „preterm“, „premature“, „infant“, „infection“, „vaccination“, „vaccine“, „immunization“, „epidemiology“, „surveillance“, „Hib“, „Haemophilus“, „hepatitis B“, „pertussis“, „Rotavirus“, „pneumococcal“, „invasive pneumococcal disease“, „pneumonia“, „Prevenar“, „poliomyelitis“, „polio“, „tetanus“, „diphtheria“ und „croup“ in verschiedenen Kombinationen die englisch- und deutschsprachige Literatur zwischen 1985 bis 2009 systematisch hinsichtlich Impfungen und die dadurch zu vermeidenden Krankheiten durchsucht.

Weiters wurden sowohl Literaturhinweise als auch Co-Autoren aus den bereits genutzten Publikationen verwendet um geeigneten Veröffentlichungen zu ermitteln.

Zudem wurde relevante Fachliteratur zu den einzelnen Krankheitsbildern und zum Immunsystem des Früh- bzw. Neugeborenen hinzugezogen.

Die verwendete Literatur wurde nach folgenden Gesichtspunkten durchsucht, geordnet und gegenübergestellt:

- Nationale und internationale Empfehlungen zu Impfungen bei Frühgeborenen
- Wirkung der Hexavalenten (Infanrix®hexa), der Pneumokokken (Prevenar®) und der Rotavirusimpfung (Rotarix®, RotaTeq®) beim Frühgeborenen (Alter < 37 Gestationswochen)

- Gibt es Unterschiede zum Termingeborenen ?
- Ist ein Impfalter von 2 Monaten (chronologisches Alter) hinsichtlich ausreichendem Impfschutz empfehlenswert ?
- Besteht die Notwendigkeit der Impfung im empfohlenen Alter ?

- Nebenwirkungen der oben genannten Impfungen
 - Haben Frühgeborene ein höheres Risiko ?
 - Häufigkeit kardiorespiratorischer Nebenwirkungen (Apnoe, Bradykardie, Sättigungsabfall, erhöhter Sauerstoffbedarf)
 - Fieber, lokale Nebenwirkungen, Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme und des Allgemeinzustandes
 - Nutzen-Risiko-Abschätzung

- Diphtherie, Haemophilus influenzae, Hepatitis B, Pertussis, Poliomyelitis, Tetanus, Rotavirus und Pneumokokken-Infektion
 - Verlauf bei „nichtgeimpften“ Kindern (besonders bei Frühgeborenen)
 - Unterschiede zum Reifgeborenen
 - Infektionsrisiko beim Frühgeborenen

- Kontraindikationen

Da es bei diesem Thema in kurzer Zeit häufig zu neuen Entwicklungen beziehungsweise Empfehlungen kommt, wurde nach etwa sechs Monaten mit den genannten Stichwörtern noch einmal die Literatur nach oben genannten Gesichtspunkten durchsucht, um auf neuere Erkenntnisse Rücksicht nehmen zu können.

3 ERGEBNISSE

3.1 EMPFEHLUNGEN IM ÖSTERREICHISCHEN IMPFPLAN ZUR IMMUNISIERUNG VON FRÜHGEBORENEN IM VERGLEICH ZUR SCHWEIZ, DEUTSCHLAND UND DEN USA

Der österreichische Impfplan 2010 beinhaltet einen sechsfachen Kombinationsimpfstoff aus Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae b und Hepatitis B (Infanrix®hexa; GlaxoSmithKline) zur Verabreichung im dritten, fünften und zwölften Lebensmonat. Zusätzlich werden eine Pneumokokken-Impfung (Prevenar® Wyeth) ebenfalls im dritten und fünften Lebensmonat mit einer Boosterdosis im 13. bis 24. Lebensmonat und eine Rotavirus-Immunsierung zwischen der siebten Lebenswoche und dem sechsten Lebensmonat (Rotarix®, GlaxoSmithKline, humane attenuierte Rotaviren oder Rotateq®, Sanofi Pasteur MSD, human-bovine reassortierte Rotaviren) empfohlen. Bei der Pneumokokken-Impfung kann jedoch auch ein 2+1 Schema angewandt werden. In Österreich wird zurzeit ein 10- oder 13-valenter Pneumokokken-Impfstoff verwendet, der Ende letzten Jahres in der europäischen Union zugelassen wurde. Der Impfstoff wird jedoch nur für Risikogruppen, wie zum Beispiel Frühgeborene (< 38 Schwangerschaftswochen), Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500g), mit einer Gedeihstörung oder bei Patienten mit Immundefekten, mit chronischen Krankheiten, mit einem Chochleaimplantat, einer Liquorfistel, mit einer neurologischen Erkrankung sowie vor einer Organtransplantation empfohlen. In der letzten überarbeiteten Version des österreichischen Impfplans wurde das Impfschema für Kinder stark von einem 3+1 Schema auf ein 2+1 Schema zur Grundimmunisierung reduziert. [5]

	ab 7. Woche	3. Monat	4. Monat	5. Monat	6. Monat	7. Monat	ab 12. Monat
Rotavirus (RTV)	2 bzw. 3x RTV-Impfstoff (Schluckimpfung)						
Diphtherie (DIP) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) Poliomyelitis (IPV) Haemophilus infl. B (HIB) Hepatitis B (HBV)		1. 6-fach Impfung		2. 6-fach Impfung			3. 6-fach Impfung
Konjugierte Mehrfachimpfung gegen Pneumokokken (PNC)		1. PNC- Impfung		2. PNC- Impfung		3. PNC- Impfung	
		13. Monat	14. Monat	15.-19. Monat	20.-24. Monat		
Konjugierte Pneumokokken- Impfung		4. PNC- Impfung					

Abbildung 4; übernommen aus [5]

In Österreich wird zur Immunisierung bei Frühgeborenen dasselbe Schema und das gleiche Alter wie bei Termingeborenen empfohlen. [5]

Auch im neuen Impfplan gilt die EMEA-Empfehlung vom 20.4.2007: „Das mögliche Risiko von Apnoe (Atemstillstand) und die Notwendigkeit einer Atmungsüberwachung für 48-72 Stunden sollte bei Impfung von sehr kleinen Frühgeborenen (≤ 28 Schwangerschaftswochen) berücksichtigt und besonders bei Frühgeborenen mit Atemunreife - d.h. in den ersten drei Lebensmonaten - überlegt werden. Da der Nutzen der Schutzimpfungen in dieser Gruppe hoch ist, sollten Impfungen nicht unterlassen oder verzögert werden.“ [5a]

Wenn möglich sollte die erste Teilimpfung bei Frühgeborenen noch während des Krankenhausaufenthaltes stattfinden um mögliche Nebenwirkungen zu registrieren und bei Bedarf behandeln zu können. Beim Auftreten unerwünschter Symptome nach der ersten Verabreichung, sollte auch bei der folgenden Impfung eine Überwachung der Vitalfunktionen in Betracht gezogen werden. [5]

In Deutschland werden Kinder bereits im zweiten, dritten, vierten und elften bis 14. Lebensmonat immunisiert. Dazu werden ein sechsfach Kombinationsimpfstoff und ein Pneumokokken-Impfstoff verwendet. Für die Anwendung eines Rotavirus-Impfstoffes gibt es bis jetzt keine Empfehlung. Frühgeborene sollten unabhängig von ihrem Gestationsalter und ihrem Gewicht entsprechend dem empfohlenen Impfalter immunisiert werden. Weitere Empfehlungen bezogen auf Frühgeborene finden sich in der Empfehlung der STIKO nicht. [11]

In der Schweiz werden Frühgeborene, die vor der 33. Gestationswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g geboren wurden, im Alter von zwei, drei, vier und zwölf bis 15 Monaten mit einem penta- oder hexavalenten Impfstoff und einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff immunisiert. Auch hier findet sich im Impfplan keine Richtlinie zur Verabreichung eines Rotavirus-Impfstoffes. [12]

In den USA gibt es im Vergleich zu den oben genannten europäischen Impfplänen andere Empfehlungen.

Jedes Kind sollte bereits nach der Geburt beziehungsweise bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus einen monovalenten Hepatitis B Impfstoff erhalten. Die weiteren Dosen sollten im Alter von ein bis zwei Monaten beziehungsweise

zwischen dem sechsten und 18. Lebensmonat verabreicht werden. Dazu kann sowohl ein monovalenter als auch ein Kombinationsimpfstoff verabreicht werden. Sollte ein Kombinationspräparat verwendet werden, wird die Verabreichung einer zusätzlichen Dosis im vierten Lebensmonat empfohlen.

DtaP, Hib oder Kombinationen sollten im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf bis 15 Monaten beziehungsweise 15 bis 18 Monaten verabreicht werden. IPV Impfstoffe werden im Alter von zwei, vier und zwischen sechs und 18 Monaten und Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffe im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf bis 15 Monaten verabreicht. Eine Rotavirus-Immunsierung sollte laut dem amerikanischen Impfplan zwischen der sechsten und 14. Lebenswoche initiiert werden.

Für Frühgeborene gilt die Empfehlung, sie nach dem vorgegebenen Impfalter zu immunisieren, gleich wie Termingeborene. Sollte das frühgeborene Kind jedoch bei der Geburt weniger als 2000g wiegen kann die Erstgabe des Hepatitis B Impfstoffes bis zu einem Monat verzögert werden. [13]

3.2 STUDIEN ZU IMPFUNGEN BEI FRÜHGEBORENEN

Aufgrund des unreifen Immunsystems von Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen wurden Studien zur Impfeffektivität durchgeführt.

3.2.1 **EFFEKTIVITÄT VON HEXAVALENTEN KOMBINATIONSIMPFSTOFFEN**

In einer Studie von Omeñaca et al. [14] wurde die Immunogenität der sechsfachen Kombinationsimpfung bei Frühgeborenen (< 37 Gestationswochen) durch die Bestimmung von PRP (Haemophilus influenzae b Polysaccharid)-Antikörpern untersucht. Ein Antikörpertiter von > 0,15 µg/ml bestätigte einen Kurzzeitschutz und ein Wert > 1,0 µg/ml einen Langzeitschutz. 186 (93 Frühgeborene und 89 Termingeborene) Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Nach den ersten drei Teilimpfungen hatten 92,5% der Frühgeborenen und 97,8% der Termingeborenen einen Titerwert > 0,15 µg/ml mit einer mittleren Anti-PRP-Titerkonzentration bei Frühgeborenen von 2,241 µg/ml und 4,247 µg/ml bei Termingeborenen. Differenzen zeigten sich bei Kindern mit unterschiedlichem Gestationsalter und Geburtsgewicht (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2 Anti-PRP Seroprotektionsraten nach den ersten drei Teilimpfungen und durchschnittliche Titerwerte bei Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters

Gestationsalter in Wochen	Anti-PRP ≥0.15µg/ml ¹			Anti-PRP ≥1µg/ml ²			GMC µg/ml	
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	Wert	95%CI
34-36 (n=28)	27	96.4	81.7-99.9	25	89.3	71.8-97.7	3.891	2.421-6.253
31-33 (n=24)	23	95.8	78.9-99.9	20	83.3	62.6-95.3	2.773	1.668-4.609
28-30 (n=21)	20	95.2	76.2-99.9	14	66.7	43.0-85.4	1.825	0.936-3.556
24-27 (n=20)	16	80.0	56.3-94.3	12	60.0	36.1-80.9	0.995	0.436-2.271

übernommen aus Omeñaca et al. [14]

Tabelle 3 Anti-PRP Seroprotektionsraten nach den ersten drei Teilimpfungen und durchschnittliche Titerwerte bei Frühgeborenen unterschiedlichen Geburtsgewichtes

Geburtsgewicht in kg	Anti-PRP ≥0.15µg/ml			Anti-PRP ≥1µg/ml			GMC µg/ml	
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	Wert	95%CI
≥2.0 (n=18)	18	100	81.5-100.0	17	94.4	72.7-99.9	4.155	2.714-6.360
≥1.5<2.0 (n=23)	21	91.3	72.0-98.9	19	82.6	61.2-95.0	2.859	1.450-5.637
>1.0<1.5 (n=27)	25	92.6	75.7-99.1	20	74.1	53.7-88.9	2.049	1.179-3.563
≤1.0 (n=25)	22	88.0	68.8-97.5	15	60.0	38.7-78.9	1.265	0.640-2.449

übernommen aus Omeñaca et al. [14]

Nach Verabreichung der Boosterdosis konnte bei allen Frühgeborenen und bei 98,5% der Termingeborenen ein Titerwert $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ nachgewiesen werden. Mittlere Anti-PRP-Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt betrugen $70,896 \mu\text{g/ml}$ bei Früh- und $63,345 \mu\text{g/ml}$ bei Termingeborenen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Antikörper-Konzentration bei Kindern mit unterschiedlichem Gestationsalter.

Die Gabe von Kortikosteroiden hatte keinen signifikant negativen Einfluss auf die Immunogenität. Die PRP-Antwort war signifikant vermindert bei Frühgeborenen, die ein Erythrozyten-Konzentrat erhalten hatten (1,309 vs. 3,305). Einen signifikanten Unterschied gab es auch bei Kindern im Alter von sechs Monaten mit einem Gewicht unter der zehnten Perzentile im Vergleich zu schwereren Kindern (1,326 vs. 4,574). In der univariaten Analyse wurden die Gabe von Kortikosteroiden und Erythrozyten-Konzentraten sowie das Gewicht im Alter von sechs Monaten und das Gestationsalter als signifikante Einflussfaktoren berechnet. In der multivariaten Analyse zeigte sich nur noch das Gewicht im Alter von sechs Monaten als signifikanter Faktor.

In einer weiteren Arbeit von Omeñaca et al. [15], bei der dieselbe Studiengruppe wie in der oben genannten Publikation [14] verwendet wurde, waren die Anti-Diphtherie-, Anti-Tetanus- und Anti-Polio1/2/3-Titer nach der dritten Impfung ausreichend hoch bei Frühgeborenen. Jedoch waren die Werte für Anti-Polio3 höher bei den Termingeborenen. Bei 98,9% aller Früh- und Termingeborenen konnte eine positive Immunantwort auf die drei Pertussis Antigene nachgewiesen werden. Die mittleren Antikörper-Konzentrationen waren in beiden Gruppen gleich hoch.

Sechs (zwei Kinder 34-36 SSW; vier Kinder 31-33 SSW) Frühgeborene (93,4%) und vier Termingeborene (95,2%) hatten keine protektiven Antigen-Titer für Hepatitis B.

In der Untersuchung von Kirmani et al. [16] wurde die Immunantwort einer hexavalenten Impfung im Schulkindalter bei ehemaligen Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht nach der Boosterdosis ermittelt. Es wurden 16 Kinder in der Studie untersucht (Gestationsalter < 29 Wochen, Geburtsgewicht $< 1000\text{g}$). Die Frühgeborenen erhielten eine Grundimmunisierung im Alter von zwei,

vier und sechs Monaten, eine Boosterdosis im Alter zwischen zwölf und 18 Monaten und eine weitere zwischen dem vierten und fünften Lebensjahr. Im Alter von sechs bis sieben Jahren waren die Titerwerte für Diphtherie sowie die Werte der Tetanus-Antikörper bei den Termingeborenen höher als bei den Frühgeborenen ($p=0,009$). Für Tetanus erreichten alle einen Titer $> 0,01$ IU/ml. Bei den Diphtherie-Antikörpern zeigten nur 13 von 16 Frühgeborenen einen Wert von $0,10$ IU/ml. Auch die Anti-PRP-Titer waren bei Frühgeborenen niedriger ($p=0,03$). Jedoch erreichten alle einen Wert von $> 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ und bei zehn Früh- sowie zwölf Termingeborene konnte ein Titer von $> 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ nachgewiesen werden. Bei Polio1/2/3 sowie Pertussis gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur bei Polio3 konnte ein niedrigerer mittlerer Titer bei Frühgeborenen dokumentiert werden. Diese Differenz war jedoch nicht signifikant. Bei Polio3 erreichten nur zwölf von 16 Frühgeborenen einen protektiven Titer. Elf von 16 Reifgeborenen und zwölf von 14 Frühgeborenen hatten einen Hepatitis B Antikörpertiter > 10 IU/ml.

Zum Vergleich der Werte im Alter von drei bis vier Jahren und im Alter von sieben Jahren wurden 16 Frühgeborene und neun Termingeborene herangezogen. Die Anti-Diphtherie-Titer sanken zwischen dem dritten und dem siebten Lebensjahr bei den frühgeborenen Kindern von $0,68$ IU/ml auf $0,37$ IU/ml. Anti-Tetanus-Titer blieben in diesem Zeitraum bei Frühgeborenen gleich. Auch bei den Pertussis-Antikörpern sowie den Polio-Titern gab es keine Veränderungen. Dennoch hatten alle ausreichend protektive Werte. Anti-PRP stiegen bis zum siebten Lebensjahr in beiden Gruppen stark an. Bei den Hepatitis B-Titern zeigte sich bei Frühgeborenen ein Anstieg von 92 mIU/ml im Alter von drei Jahre auf 186 mIU/ml im Alter von sieben Jahren.

3.2.2 EFFEKTIVITÄT DER EINZELNEN IMPFKOMPONENTEN (ALPHABETISCH)

DIPHTHERIE

In der Studie von Bernbaum et al. [17] wurde bei 25 Kindern (mittleres Geburtsgewicht 1320 ±310g, mittleres Gestationsalter 31 ±1,6 Wochen; neun weiblich) die Immunantwort nach DTP-Impfung analysiert.

13 von 25 Kindern erhielten die primäre DTP-Dosis (0,25ml) während ihres Erstaufenthaltes im Krankenhaus. Vor der Immunisierung hatten 84% der Frühgeborenen und 100% der Termingeborenen protektive Diphtherie-Antikörperwerte ($p < 0,05$). Nach der ersten Dosis zeigten 86% der Frühgeborenen schützende Werte im Vergleich zu 100% der Termingeborenen. Nach der Zweiten hatten alle Kinder protektive Antikörperwerte. Diese blieben bis zu drei Monate nach der Grundimmunisierung protektiv.

In der Studie von Koblin et al. [18] wurde in den Jahren von 1984 bis 1986 die Immunantwort bei Frühgeborene nach DTP-Impfungen überprüft. 110 Frühgeborene (< 37 Gestationswochen, nicht künstlich beatmet im Alter von zwei Monaten, ohne progressive neurologische Störung) und 146 Termingeborene (> 37 Gestationswochen, ohne progressive neurologische Störung) wurden in die Studie eingeschlossen. 78,2% der Frühgeborenen und 79,5% der Termingeborenen konnten bis zum Ende der Untersuchung beobachtet werden. Nach der ersten Dosis hatten 33,7% der Frühgeborenen und 33,6% der Termingeborenen protektive Werte. Nach der zweiten Dosis waren es 86,8% beziehungsweise 84,8% und nach der dritten Dosis 96,5% beziehungsweise 95,7%. Es zeigten sich demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Weiters zeigte die Studie, dass die Diphtherie- und Pertussis-Antikörperwerte bei Frühgeborenen unter 33 Gestationswochen im Vergleich zu jenen mit einem Gestationsalter mit oder über 33 Wochen beziehungsweise im Vergleich zu Termingeborenen nicht signifikant niedriger waren.

Bei Ramsay et al. [19] waren die Diphtherie-Antikörperwerte vor der ersten Impfung bei den frühgeborenen Kindern signifikant niedriger ($p=0,02$). Nach der Immunisierung hatten alle Kinder protektive Diphtherie-Antikörpertiter.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE B

In der Studie von Heath et al. [20] wurden Frühgeborene (< 32 Gestationswochen) mit PRP-T im Alter von zwei, drei und vier Monaten geimpft. Die PRP-Antikörperwerte wurden gemessen um ein Impfversagen feststellen zu können.

41 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 32 Wochen (16 < 28 Wochen) und einem Geburtsgewicht zwischen 620 und 2170g wurden in die Studie eingeschlossen.

Als Risikofaktoren für eine verminderte Anzahl an Antikörpern im Alter von zwei Monaten konnten ein niedriges Gestationsalter, Bluttransfusionen und die Sepsis bestimmt werden. In der durchgeführten Regressions-Analyse zeigte nur noch das Gestationsalter einen signifikanten Einfluss. Jedoch nicht mehr im Alter von fünf, zwölf beziehungsweise 64 Monaten.

Im Zeitraum zwischen 1992 und 2000 konnten 165 Impfversager registriert werden. Darunter waren 18 Frühgeborene (10 < 35 Gestationswochen). Zehn Frühgeborene (56%) erkrankten an Meningitis, drei (17%) an Epiglottitis, zwei (11%) an Bakteriämie, jeweils ein Kind an Pneumonie beziehungsweise septischer Arthritis und zwei (11%) verstarben.

Frühgeborene hatten zwar ein höheres Risiko eines Impfversagens im Vergleich zu Termingeborenen, dennoch war diese Differenz nicht signifikant. Trotzdem gab es einen signifikanten Unterschied im Antikörpertiter zwischen den Früh- und Reifgeborenen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 4 Serumkonzentrationen von Hib-AK und Verhältnisse bei <0.15µg/ml und 1.0µg/ml zwischen Frühgeborenen und Termingeborenen verschiedenen Alters

Mittleres Alter (Monate)	Frühgeborene GMT µg/ml (95% CI) (Anzahl)	Termingeborene GMT µg/ml (95% CI) (Anzahl)	Frühgeborene % <0.15 µg/ml (Anzahl)	Termingeborene % <0.15 µg/ml (Anzahl)	Frühgeborene % <1.0 µg/ml (Anzahl)	Termingeborene % <1.0 µg/ml (Anzahl)	Verhältnis <0.15 µg/ml PT:FT	Verhältnis <1.0 µg/ml PT:FT
2	0.21* (0.16-0.27) (40)	0.37 (0.31-0.44) (90)	35* (40)	10 (90)	95 (40)	89 (90)	3.5	1.1
5	2.73† (1.63-4.58) (40)	4.60 (3.51-6.04) (105)	5 (40)	1 (105)	33* (40)	12 (105)	5.3	2.6
12	0.34* (0.20-0.56) (26)	0.88 (0.66-1.17) (95)	23* (26)	6 (95)	77 (26)	57 (95)	3.7	1.4
64	0.24‡ (0.16-0.37) (27)		41 (27)		81 (27)			
72		0.51 (0.31-0.85) (59)		32 (59)		71 (59)	1.3	1.1

*p<0.05 im Vergleich zu Termingeborenen im selben Alter; † p=0.08 im Vergleich zu Termingeborene im Alter von 5 Monaten; ‡ p<0.05 im Vergleich zu Termingeborenen im Alter von 72 Monaten; Tabelle übernommen aus Heath et al. [20]

In dieser Studie wurde festgestellt, dass die Antikörperwerte bei Frühgeborenen erniedrigt waren und diese Patientengruppe daher ein höheres Risiko hatte an einer Hib-Infektion zu erkranken. Dennoch zeigte sich klinisch eine höhere Protektionsrate als die Antikörper-Werte alleine erwarten ließen.

Robinson et al. [21] untersuchten in ihrer Studie die Immunantwort auf eine Hib-Impfung bei Frühgeborenen mit chronischen Lungenerkrankungen und Dexamethasonbehandlung. 59 Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1500g; Gestationsalter < 32 Gestationswochen) bekamen eine Hib-Impfung gleichzeitig mit DTP verabreicht. Die mittleren Titer vor der Immunisierung waren in beiden Gruppen gleich. Die Veränderungen im Antikörperspiegel waren signifikant niedriger in der Dexamethasongruppe. Es zeigte sich nur ein 20%iger Anstieg des Titers im Vergleich zur Gruppe ohne Therapie. Es gab weniger Kinder mit einem Titer von > 1,0 µg/ml in der Behandlungsgruppe.

Die folgenden Risikofaktoren waren nicht signifikant für die Vorhersage einer Antikörperveränderung: Geburtsgewicht, Gestationsalter, Dauer der Sauerstoffgabe und Ventilationstherapie, Abstand zwischen der ersten und zweiten Blutprobe und Dexamethasondosis. Im Vergleich aller Risikofaktoren war die Dexamethasondosis der wahrscheinlichste Prädiktor. Weiters konnte in beiden

Gruppen gezeigt werden, dass einem Titer $< 0,15 \mu\text{g/ml}$ zu Beginn der Untersuchung ein höherer Anstieg an Antikörpern folgte.

HEPATITS B

In der Studie von Losonsky et al. [22] wurde die Immunogenität der Hepatitis Impfung bei Frühgeborenen (< 37 Gestationswochen) getestet. Als seroprotektiv galt ein Titer von $> 10 \text{ mIU/ml}$. 118 (mittleres Geburtsgewicht 1366g , mittleres Gestationsalter 30 Wochen) Kinder wurden in die Studie eingeschlossen.

Es konnten keine lokalen Reaktionen, kein Fieber und keine Sepsis innerhalb der ersten drei Tage nach der Impfung festgestellt werden.

Von den 118 Kindern hatten 70% nach der dritten Teilimpfung einen seroprotektiven Titer. 23 von 111 (21%) Kindern hatten bereits nach der zweiten Impfung einen protektiven Titer. Im Vergleich mit Reifgeborenen hatten Frühgeborene nach der zweiten Impfung eine geringere Protektionsrate. Dabei hatten nur 11% der $< 1000\text{g}$ schweren Kinder einen seroprotektiven Titer nach der zweiten Teilimpfung. Kinder mit einem Geburtsgewicht $> 1500\text{g}$ zeigten eine bessere Antwort als jene $< 1500\text{g}$. Nach der dritten Impfung hatten sie ähnliche Immunantworten wie Termingeborene. 96% aller ohne ausreichenden Schutz nach der dritten Impfung waren $< 1700\text{g}$ schwer.

Der durchschnittliche HBsAg-Titer nach der zweiten Impfung betrug 88 mIU/ml und nach der dritten 386 mIU/ml . 91% der Kinder $> 1500\text{g}$, aber nur 71% der Kinder $< 1500\text{g}$ hatten einen Titer von über 100 mIU/ml nach der dritten Teilimpfung. Regressions-Analysen ergaben, dass sowohl ein niedriges Geburtsgewicht als auch eine Steroideinnahme eine schlechte Seroprotektion nach sich ziehen konnten. Bei Kindern $< 1700\text{g}$ galt auch die Sepsis als Prädiktor. Nach der dritten Impfung hatten 29 Studienteilnehmer keine Serokonversion. Nach einer weiteren Dosis bei 14 Kindern konnte eine Serokonversion bei sieben von ihnen festgestellt werden (Non-Responder $< 1500\text{g}$). Von den sieben ohne Immunantwort erhielten drei eine fünfte und ein Kind eine sechste Dosis. Danach konnte bei allen ein ausreichende Titer nachgewiesen werden.

In der Studie von Golebiowska [23] wurden die Hepatitis-Antikörper nach der Impfung bei Frühgeborenen mit unterschiedlichem Geburtsgewicht analysiert, um die Ursachen für eine schlechte Immunantwort festzustellen. Es wurden 63 Kinder (mittleres Gestationsalter 32,5 ±3.0 Wochen, mittleres Geburtsgewicht 1777 ±480g) mit Engerix B® (SmithKline Beecham) geimpft.

Es konnten keine Nebenwirkungen nach der Immunisierung festgestellt werden.

Die HBsAg-Titer lagen zwischen sechs und 121.000 mUI/ml. Ein Kind hatte sehr niedrige (< 10mUI/ml), drei niedrige (11-100mUI/ml), 14 moderat niedrige (101-1000mUI/ml), 23 hohe (1001-10.000mUI/ml) und 22 sehr hohe (> 10.000mUI/ml) Titer. Bei Kindern mit sehr hohen Titerwerten gab es Unterschiede im Geburtsgewicht. Nur 27,5% der Neugeborenen < 2000g hatten sehr hohe Titer im Vergleich zu 47,8% der Neugeborenen > 2000g.

Bei Kindern > 2000g lag der mittlere Titerwert bei 4804 mUI/ml und bei Kindern < 2000g bei 2431 mUI/ml. Bei jenen < 1000g (466mUI/ml) war der Wert signifikant niedriger im Vergleich zu Kindern mit > 2000g.

49,2% der Probanden erhielten die erste Impfung am ersten Lebenstag. Die restlichen 50,8% bekamen die primäre Dosis zwischen dem zweiten und 119. Tag. Dabei zeigte sich, dass schwerere Kinder früher geimpft wurden als leichtere. Dies war signifikant bei Kindern < 2000g und wurde auf eine schlechte Verfassung zurückgeführt. Bei den Kindern, die erst nach dem ersten Lebenstag geimpft wurden, waren die Titer nach der Impfung bei Neugeborenen mit > 2000g signifikant höher als bei jenen < 2000g.

Nach der vierten Dosis hatten 6,4% (4/63) einen Titer unter 100 mUI/ml, davon waren drei < 2000g schwer. Diese vier erhielten alle eine doppelte Boosterdosis, die zu einem mittleren Titer von 3460 mUI/ml führte. Ein Kind erkrankte im Verlauf an einer HBV-Infektion.

Kim et al. [24] überprüften in ihrer Studie die Immunantwort nach der Hepatitis-Impfung bei Frühgeborenen, wenn diese noch während des stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde. 102 Kinder (mittleres Gestationsalter 31 Wochen, mittleres Geburtsgewicht 1615g, 37 weiblich) wurden untersucht. Es wurden jeweils drei Dosen Recombivax HB® (Merck&Co, Inc, Rahway, NJ) verabreicht. 87 Kinder (85%) beendeten die Studie. Bei 78 Kindern (90%) konnte eine Immunantwort festgestellt werden. Bereits nach der zweiten Impfung zeigten

49 von 74 (66%) eine Serokonversion. Bei neun (10%) konnte keine Immunantwort diagnostiziert werden. Drei von neun Non-Respondern erhielten eine vierte Impfdosis und erreichten eine Serokonversion. Das Geburtsgewicht, das Gestationsalter und die Gewichtszunahme vor der ersten Impfung konnten als Unterschiede zwischen den Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Durchschnittlich hatten Responder einen Titer im Alter von neun Monaten von 200 mUI/ml, 49 (65%) > 100 mUI/ml. Bei Kindern, bei denen bereits nach der zweiten Impfdosis eine Serokonversion nachgewiesen werden konnte, war der durchschnittliche Wert signifikant höher. Die Anti-HBs-Titer zeigten keine Unterschiede im Bezug auf das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, Steroideinnahme, bakterielle Infektionen oder Transfusionen.

PERTUSSIS

In der Studie von Schloesser et al. [25] wurden 100 Kinder (< 1500g und > 1500g), davon 50 Frühgeborene (medianes Geburtsgewicht 1366g, medianes Gestationsalter 30,8 Wochen), mit einem azellulären Pertussis Impfstoff (Pa-Vaccinol®; Procter Gamble Pharmaceuticals) geimpft. IgG-anti-PT (Pertussis-Toxin) und IgG-anti-FHA (filamentöses Hämagglutinin) wurden für die Immunogenitätsanalyse bestimmt.

In beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen (Rötung, Schwellung, Druck-Empfindlichkeit, Fieber >38,5°C). Nur bei der Verabreichung von Antipyretikern konnte eine erhöhte Gabe bei den Termingeborenen festgestellt werden.

In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Anstieg (mittlerer Ausgangswert 4,56 U/L IgG-anti-PT; 4,8 U/L IgG-anti-FHA Termingebore; 4,46 U/L IgG-anti-PT; 5,19 U/L IgG-anti-FHA Frühgebore) der Antikörper nach der dritten Teilimpfung festgestellt werden, der jedoch signifikant höher bei Termingeborenen (98,96 U/L IgG-anti-PT; 86,02 U/L IgG-anti-FHA) als bei Frühgeborenen war (64,16 U/L IgG-anti-PT; 50,92 IgG-anti-FHA) (IgG-anti-PT: $p < 0.003$; IgG-anti-FHA: $p < 0.0001$).

Bei der Untersuchung der Effektivität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, auch nicht bezogen auf das Geburtsgewicht. Es

zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Immunantwort und dem Geburtsgewicht oder dem Gestationsalter bei Frühgeborenen.

PNEUMOKOKKEN

In der Studie von Shinefield et al. [26] wurden zur Untersuchung von Effektivität, Immunogenität und Sicherheit der heptavalenten Pneumokokken-Impfung (PCV7) bei Frühgeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht die Daten aus der Studie von Black et al. (Kaiser Permanente efficacy trial) [27] herangezogen. Das Risiko einer invasiven Pneumokokkenerkrankung in der Studienpopulation (PCV7 bei Frühgeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht) wurde mit einer Meningokokken-Impfgruppe (MCV) beziehungsweise mit reifgeborenen Kindern und Kindern mit einem Geburtsgewicht > 2500g verglichen. Von 37.868 Kindern hatten 1756 ein niedriges Geburtsgewicht und 4340 waren frühgeboren.

Das relative Risiko an einer invasiven Pneumokokkeninfektion zu erkranken lag bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht bei 2,6 und bei Frühgeborenen bei 1,6. Sowohl bei der Immunogenität als auch bei den Nebenwirkungen (Schwellung, Druck-Empfindlichkeit und Fieber > 38°C) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit niedrigem und Kindern mit normalem Geburtsgewicht. Jedoch waren die Werte für 19F, 9V und 4 bei Frühgeborenen signifikant höher als bei Termingeborenen.

In der Studie von Adam et al. [28] wurden die Frequenz von invasiven Pneumokokkenerkrankungen, die Effektivität sowie die Sicherheit der PCV7-Impfung untersucht. Zusätzlich wurden die Risikofaktoren für Kinder mit einem Alter unter zwei Jahren dargestellt.

7411 Kinder wurden geimpft, davon bekamen 1802 nur die hexavalente und 5609 zusätzlich eine PCV7-Impfung. In die primäre Analyse wurden 1469 Kinder mit der sechsfach und 4488 mit einer zusätzlichen PCV7-Impfung eingeschlossen. 40% in der PCV7- beziehungsweise 6% in der Kontrollgruppe waren Frühgeborene. 28% beziehungsweise 2% hatten ein Geburtsgewicht unter 2500g. Im Zeitraum von der ersten Impfung bis zum Ende der Follow-up-Untersuchung gab es bei 37% in der

PCV7- und bei 40% in der Kontrollgruppe Infektionen. Atemwegserkrankungen lagen bei 0,39 beziehungsweise 0,45 Episoden/Kind/Jahr.

8% der Kinder in der PCV7-Gruppe mit mindestens einem Risikofaktor erkrankten an einer Pneumonie im Vergleich zu 6% der Kinder ohne Risikofaktor. Der häufigste Risikofaktor war Frühgeburtlichkeit. Die Anzahl der Frühgeborenen mit Pneumonien war aber nicht signifikant höher als die Anzahl der Termingeborenen mit einer Lungenentzündung. Ein zweifach erhöhtes Risiko gab es bei Kindern mit kongenitalen respiratorischen Störungen. Die erste Episode einer Atemwegserkrankung konnte um 3,8% in der PCV7-Gruppe reduziert werden. Die Effektivität in der ITT (Intention-to-treat) Analyse betrug 10,5%. Die Gesamteffektivität der Impfung gegen eine klinisch manifeste akute Otitis media betrug 19% und gegen Pneumonie 6,3%. Bei Kindern mit einem Risikofaktor konnte eine Effektivität von 38,4% und bei Kindern ohne Risikofaktor von 10,9% gegenüber Pneumonien nachgewiesen werden.

Nebenwirkungen traten zu 66,7% in der PCV7- und zu 57,1% in der Kontrollgruppe auf. Mildes Fieber gab es häufiger innerhalb der ersten drei Tage nach der PCV7-Impfung. Lokale Reaktionen gab es zu 18,8% in der PCV7- und zu 14,6% in der Kontrollgruppe. Bei frühgeborenen Kindern war die Zahl der lokalen Reaktionen niedriger und mildes Fieber häufiger als bei Termingeborenen, jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

POLIOMYELITIS

In der Studie von Linder et al. [29] wurde Frühgeborenen (30-35 Gestationswochen; Geburtsgewicht > 1000g) ein inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV) verabreicht. Es nahmen 80 (41 Kontrollgruppe) Kinder an der Studie teil. Die Studiengruppe erhielt zusätzlich zur empfohlenen IPV-Impfung im Alter von 60 ±7 Lebenstagen eine weitere Impfung zwischen dem fünften und zehnten Lebenstag. Als protektiv galt ein Titer von > 1:8.

Im Verlauf der Studie konnten keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen festgestellt werden.

Im Alter von einem Monat hatten 97,4% in der Studiengruppe und 70,8% in der Kontrollgruppe einen schützenden Titer gegen Poliovirus 3 ($p < 0.001$). Im Alter von

drei Monaten waren es 96,9% beziehungsweise 78,6%. In der Studiengruppe zeigte sich ein signifikant höherer mittlerer Polio3-Antikörpertiter im Alter von einem Monat sowie im Alter von drei Monaten. Polio1 war nur im Alter von drei Monaten höher. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Serokonversionsraten bei 28,1% für Polio 1, 40,6% für Polio 2 und 56,3% für Polio 3 (im Alter von einem Monat 7,7%, 15,4% und 28,2%). Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen Antikörperwerten bei der Geburt und einer besseren Immunantwort einen Monat nach der IPV-Impfung in beiden Gruppen festgestellt werden.

ROTAVIRUS

Goveia et al. [30] testeten in ihrer Arbeit einen pentavalenten Rotavirus Impfstoff bezüglich der Sicherheit und Effektivität. Dazu wurden Daten aus der REST Studie herangezogen [31]. Nach der dritten Impfdosis konnten bis zu zwei Jahre nach der Immunisierung bei 764 Frühgeborenen in der Impfgruppe und bei 817 Frühgeborenen in der Placebogruppe sowohl eine Hospitalisierung als auch ein Ambulanzbesuch auf Grund von Infektionen mit Rotavirus (G1 – G4) um 100% reduziert werden. Nach der ersten Impfung lag die Reduktion bei 95,5%.

Zur Berechnung der klinischen Effektivität wurden 153 Frühgeborene (75 in der Impfgruppe) zu einer Per-Protokoll-Analyse herangezogen. Untersucht wurde die Effektivität der Impfung gegen Wild-Typ Gastroenteritis (G1 - G4) 14 Tage nach der dritten Impfdosis. Die Impfeffektivität gegen eine Infektion jeglichen Schweregrades betrug in der ersten Saison 70,3%. Unabhängig von der Serogruppe konnte eine Effektivität von 73% errechnet werden. Nach der ersten Dosis (unabhängig von Schweregrad und Serogruppe) betrug die Effektivität 63,6% wenn alle Frühgeborenen (Impf- und Placebogruppe) miteinbezogen wurden. Die Impfung wurde bei allen Kindern gut vertragen und es gab im Vergleich zur Placebogruppe kein erhöhtes Risiko an Invaginationen.

TETANUS

In der Studie von Bernbaum et al. [17] wurde die Impfantwort nach DTP, wie bereits im Unterkapitel Diphtherie erwähnt, untersucht.

Nach der ersten Dosis wurden bei 82% der Frühgeborenen und bei 100% der Termingeborenen adäquate Titer festgestellt ($p < 0,05$). Nach der zweiten Dosis wurde bei 100% der Kinder in beiden Gruppen ein protektiver Wert angegeben.

In der Studie von Koblin et al. [18] hatten signifikant weniger frühgeborene Kinder (86,3%) nach der ersten Impfdosis einen protektiven Tetanus-Titer als in der Vergleichsgruppe der Termingeborenen (95,6%). Nach der zweiten Dosis (98,9% beziehungsweise 96,8%) und nach der dritten Dosis (98,8% und 100%) gab es keine signifikanten Unterschiede mehr.

Weiters konnte gezeigt werden, dass die Tetanus-Antikörpertiter bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 33 Wochen signifikant geringer waren als bei Termingeborenen. Im Vergleich dazu gab es bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≥ 33 Wochen keinen signifikanten Unterschied.

Ramsay et al. [19] analysierten neben der Immunantwort auf Diphtherie- auch die Immunantwort auf Tetanus-Toxoid. Nach der Impfung zeigten alle Kinder protektive Werte für Tetanus. Bei der Studie wurde ein Trend zu höheren Antikörperwerten bei Kindern mit einem höherem Gestationsalter festgestellt ($p = 0,04$).

Zusammenfassend konnten Unterschiede in der Antikörperproduktion nach Verabreichung einer Impfung zwischen früh- und reifgeborenen Kindern gezeigt werden. Nach der Boosterimpfung wurden jedoch meist hochprotektive Werte in beiden Gruppen erzielt (siehe Tabelle 12). Insgesamt zeigte sich, dass häufig nur eine geringe Anzahl von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen untersucht wurde. Bezogen auf die Rotavirusimpfung wurde lediglich die klinische Effektivität der Impfung und nicht die Anzahl der Kinder mit protektiven Werten untersucht. Bei der Poliomyelitisstudie wurden nur Frühgeborene mit unterschiedlichen Impfschemata untersucht. Aus diesem Grund wurden Rotavirus und Poliomyelitis nicht in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 5 Zusammenfassung der protektiven Werte für die einzelnen ImpfkompONENTEN aus den betrachteten Studien

	STUDIEN-TEILNEHMER (Frühgeborenen/Termingeborenen)	PROTEKTIVE WERTE ¹ (Frühgeborene %)	PROTEKTIVE WERTE ¹ (Termingeborene %)
DIPHTHERIE ²	292/295	95,60%	98,90%
HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ³	149/194	93,30%	98,42%
HEPATITIS B ⁴	361/89	87,95%	95,20%
PERTUSSIS ⁵	93/89	98,90%	98,90%
PNEUMOKOKKEN ⁶	21/131	95,89% ⁺	98,36% ⁺
TETANUS ⁷	292/295	99,76%	100,00%

¹mittlere protektive Werte nach der primären Immunisierung; ²Werte übernommen aus [15; 16; 17; 18; 19]; ³Werte übernommen aus [14; 16; 20]

⁴Werte übernommen aus [15; 22; 23; 24]; ⁵Werte übernommen aus [15]; ⁶Wert übernommen aus [26];

⁷Werte übernommen aus [15; 16; 17; 18; 19]; ⁺mittlere Prozentsatz für alle Serogruppen in PCV7 (>0,15µg/ml)

3.3 NEBENWIRKUNGEN BEI IMPFUNGEN VON FRÜHGEBORENEN

In den Studien, die zu diesem Thema erfasst wurden, werden systemische von lokalen Nebenwirkungen meist getrennt untersucht. Dabei finden sich die lokalen Nebenwirkungen häufig in der Gruppe der leichten bis moderaten Nebenwirkungen und systemische Nebenwirkungen werden den schwerwiegenden zugeordnet.

Zu den lokalen Nebenwirkungen zählen vorwiegend Rötung, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle. In der Mehrzahl der Studien werden häufiger systemische Nebenwirkungen beschrieben, da diese für den Patienten von größerer medizinischer Bedeutung sind. In den bereits im Kapitel „Studien zu Impfungen bei Frühgeborenen“ erwähnten Arbeiten, wurden zum Teil auch die Nebenwirkungen der Impfungen beobachtet. Diese zeigten häufige keine [22; 23; 29] Nebenwirkungen oder keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen [25; 26; 28].

3.3.1 LOKALE REAKTIONEN

In der Studie von Omeñaca et al. [15] zeigten 50 Frühgeborene (17,8%) Schmerzen an der Injektionsstelle und ein frühgeborenes Kind (0,4%) hatte Schmerzen dritten Grades (Schreien bei Bewegung des Beines). Im Vergleich dazu zeigten 49 (17,8%) Termingeborene Schmerzen und zwei (0,7%) Schmerzen dritten Grades. Zu Rötungen (bei drei > 20mm im Durchmesser) kam es bei 44 (15,7%) Frühgeborenen im Vergleich zu 36 Termingeborenen (13,0%). Eine Schwellung trat bei 40 (14,2%) Frühgeborenen auf, davon war die Schwellung bei sieben (2,5%) im Durchmesser über 20mm groß. Bei den Termingeborenen wurde bei 35 (12,7%) eine Schwellung nachgewiesen, nur bei vier (1,4%) war diese über 20mm groß.

In der Studie von Shinefield et al. [26] wurde unter anderem die Sicherheit der PCV7-Impfung bei Frühgeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht untersucht. Bei den Nebenwirkungen wie Schwellung, Druckempfindlichkeit und Fieber über 38°C gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit niedrigem und Kindern mit normalem Geburtsgewicht. Rötungen waren bei

Patienten mit normalem Geburtsgewicht signifikant höher. Bei der Betrachtung der Ausdehnung waren sowohl Rötungen als auch Schwellungen über 3cm häufiger bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht. Bei Fieber und lokalen Nebenwirkungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der PCV7- und der MCV-Gruppe. Auch nicht zwischen Reif- und Frühgeborenen, außer bei Berücksichtigung der Größe der lokalen Reaktionen. Frühgeborene hatten häufiger eine Schwellung über 24mm an der Injektionsstelle.

3.3.2 SYSTEMISCHE REAKTIONEN

3.3.2.1 FIEBER

Fieber wird in den meisten Studien als häufigstes systemisches Symptom nach einer Impfung angeführt. Dabei zeigen sich in den Untersuchungen verschiedene Definitionen bezüglich Temperatur, Schweregrad und Häufigkeit.

In der Studie von Ellison et al. [32] wurden die Nebenwirkungen nach einer Impfung bei sehr frühgeborenen Kinder (mittleres Gestationsalter 26,4 Wochen, mittleres Geburtsgewicht 872g) ermittelt. Daten wurden 48 Stunden vor und 48 Stunden nach der Impfung erhoben. Alle Kinder waren zum Zeitpunkt der Immunisierung monitorisiert. Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (therapiebedürftig durch Intubation oder kardiale Kompressionen, anaphylaktischer Schock, Krampfanfall). Fieber zwischen 37,6 und 38,9°C trat vermehrt in der Immunisierungsphase auf (33%). Vor der Impfung konnte kein Fieber registriert werden. Die Gabe von Paracetamol vor der Impfung hatte einen geringen Einfluss auf das Fieber nach der Impfung. Drei von elf Kindern (27%), die Paracetamol erhalten hatten, hatten nach der Impfung Fieber, 14 von 37 (38%), die kein Paracetamol erhalten hatten, zeigten ebenfalls einen Anstieg der Körpertemperatur. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Fieber und erhöhten Episoden an Apnoen festgestellt werden.

Die bereits erwähnte Studie von Omeñaca et al. [15] zeigte bei 14,2% der Früh- und 12% der Termingeborenen Fieber bis 39,5°C. Bei 13 (42%) von 31 Kindern, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung hospitalisierten waren, traten innerhalb von 72 Stunden eine Verstärkung der Bradykardie und ein erhöhter Abfall der O₂-Sättigung (11) oder ein erhöhter Abfall der O₂-Sättigung alleine (2) auf. Alle 13 Kinder waren unter 1000g schwer und hatten ein Gestationsalter von < 28 Wochen. Zwölf dieser 13 Patienten (92%) hatten innerhalb von drei Tagen zusätzlich zu den kardiorespiratorischen Problemen einen geringen Temperaturanstieg von 37,1°C auf 37,5°C.

In der Studie von Vesikari et al. [31] zur Effektivität und Sicherheit des pentavalenten Rotavirus-Impfstoffes (ROTATEQ®; Merck) zeigten sich innerhalb

der ersten 42 Tage nach der Impfung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Impf- und Placebogruppe bezogen auf Fieber, Erbrechen oder Diarrhöe.

Bei Sen et al. [33] wurden bei 45 Frühgeborenen Komplikationen nach einer Impfung beobachtet. 38 Patienten wurde Sauerstoff verabreicht und 39 waren monitorisiert.

27 Kinder wurden vor dem 70. Lebenstag immunisiert, ein Kind auf Grund klinischer Instabilität erst mit 150 Tagen. Elf wogen < 2000g bei der Impfung und 18 wurden vor der vollendeten 37. Woche immunisiert. Alle erhielten DTP und 36 bekamen zusätzlich eine Hib-Impfung. Bei 17 von 45 Patienten (37.8%) traten innerhalb von drei Tagen nach der Impfung Komplikationen auf. Acht hatten eine moderate Komplikation (Temperaturinstabilität, erhöhter Sauerstoffbedarf, Trinkschwäche oder einen schlechten Allgemeinzustand). Sieben der Kinder mit moderaten Komplikationen hatten eine Temperaturinstabilität (5 Temperaturanstieg, 2 Temperaturabfall).

In der Studie von Pfister et al. [34] wurden die Nebenwirkungen bei Frühgeborenen (< 35 Gestationswochen) mit sehr geringem Geburtsgewicht (< 1500g) dargestellt. Die Kinder erhielten im Alter von acht Wochen die erste DTaP-IPV-Hib-Impfung. 78 Frühgeborene wurden in die Studie eingeschlossen, davon waren 36 weiblich. Das mittlere Gestationsalter betrug 28 ±2 Wochen (13 < 26 Wochen; 38 26-28 Wochen; 28 29-31 Wochen; 1 31-34 Wochen). Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 1045 ±357g. Ein Temperaturanstieg von > 38°C trat bei drei Kindern auf. Kein Studienteilnehmer hatte Fieber über 38.5°C oder eine Körpertemperatur unter 36°C.

Tabelle 6				
Zusammenfassung zur systemischen Nebenwirkung Fieber				
Studie	Anzahl der Studienteilnehmer	Alter in Gestationswochen	Geburtsgewicht in g	Temperatur und Häufigkeit
Ellison et al.[32]	48	<30		37.6-38.9°C bei 17
Omeñaca et al.[15]	94	24-36	1420±600	>38°C bei 40; >39°C bei 0
Sen et al.[33]	45	26-32	<1000->1500	Temperaturinstabilität bei 7
Pfister et al.[34]	78	<35	<1500	>38°C bei 3

3.3.2.2 KARDIORESPIRATORISCHE NEBENWIRKUNGEN (APNOE; BRADYKARDIE; ABFALL DER O₂-SÄTTIGUNG)

Häufig treten nach einer Impfung von Frühgeborenen kardiorespiratorische Nebenwirkungen wie Apnoe, Bradykardie oder ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf.

Darum wird, wie bereits erwähnt, im österreichischen Impfplan laut EMEA auch ein Monitoring von Frühgeborenen bei der ersten Impfung im Krankenhaus empfohlen. [5]

In der Studie von Flatz-Jequier et al. [35] wurde das Auftreten von kardiorespiratorischen Nebenwirkungen nach DTaP kombinierten Impfungen untersucht. Im Studienzeitraum wurden 443 Kinder < 32 Gestationswochen geboren. 64 Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, bei denen kardiorespiratorische Nebenwirkungen nach der ersten Impfung auftraten und/oder die bei der zweiten Impfung hospitalisiert waren, wurden in die Studie eingeschlossen. 34 Kinder hatten kardiorespiratorische Nebenwirkungen nach der ersten Impfung. Bei sechs von ihnen traten auch nach der zweiten Impfung Nebenwirkungen auf. Der Schweregrad blieb gleich. Diese Kinder wurden bei der Verabreichung der dritten Dosis wieder monitorisiert. Zu diesem Zeitpunkt konnten keine weiteren Nebenwirkungen festgestellt werden. Als alleiniger Risikofaktor für das Auftreten von Nebenwirkungen nach der zweiten Impfung konnte nur das Auftreten von Nebenwirkungen nach der ersten Impfung bestimmt werden.

In der Studie von Schulzke et al. [36] hatten 16 frühgeborene Patienten bereits 72 Stunden vor der Immunisierung eine nicht therapiebedürftige Apnoe und/oder Bradykardie. 72 Stunden nach der Immunisierung litten sieben Frühgeborene wieder oder verstärkt an dieser Symptomatik. Die Symptome begannen zwischen acht und 24 Stunden nach der Immunisierung und waren nach 48 Stunden wieder verschwunden. Fünf Patienten mussten mittels taktiler Stimulation therapiert werden, drei benötigten eine O₂-Gabe und ein Kind musste maskenbeatmet werden. Die Rate an Fieber (> 38°C) war bei jenen, die eine Apnoe hatten, nach der Impfung signifikant erhöht (p=0,01).

In der Studie von Pourcyrus et al. [37] wurden kardiorespiratorische Nebenwirkungen und ein CRP-Anstieg bei Frühgeborenen (< 35 Gestationswochen) nach der ersten Impfung untersucht. Den Kindern wurde entweder eine einzelne Impfung aus fünf verschiedenen verabreicht (DTaP, Hib, HBV, IPV, PCV7) oder sie erhielten mehrere einzelne Impfungen gleichzeitig. 168 (70%) Kinder waren in der Einzel-Impf-Gruppe und 71 (30%) in der Multiplen-Impf-Gruppe. 76% der Patienten hatten ein Geburtsgewicht < 1000g.

52% hatten weder vor noch nach der Impfung eine Apnoe (respiratorische Pause > 20sec.), eine Bradykardie (Herzfrequenz < 85) oder einen Abfall der Sauerstoffsättigung (< 85%). 32% litten vor der Impfung bereits an den genannten Symptomen. Bei 16% (39) konnte eine impfassozierte kardiorespiratorische Episode nachgewiesen werden. Davon waren 24 vor der Impfung asymptomatisch. 15 hatten bereits vor der Impfung Symptome, die nach der Impfung in ihrer Frequenz anstiegen. Bei 26 von 39 Kindern wurde eine O₂-Therapie begonnen oder der FiO₂ erhöht. Die restlichen 13 Kinder mussten über eine Maske, CPAP beziehungsweise mechanisch beatmet werden, oder die bereits bestehende Beatmungssituation musste verbessert werden. Das Auftreten der kardiorespiratorischen Nebenwirkungen zeigte sich in einem Intervall von vier bis 66 Stunden nach der Impfung. 95% der Symptome waren nach 48 Stunden wieder abgeklungen. 32% dieser Komplikationen wurden in der Gruppe der multiplen Impfungen festgestellt (vierfach erhöhtes Risiko für kardiorespiratorische Nebenwirkungen). Bei den einzelnen Impfungen hatte DtaP die höchste Inzidenz an Komplikationen. Bei der HBV-Impfung gab es keine Assoziation zu Nebenwirkungen.

In der bereits im Kapitel „Systemische Reaktionen – Fieber“ beschriebenen Publikation von Sen et al. [33] erlitten neun Kinder (20%) schwerwiegende Komplikationen (Apnoe, Bradykardie und/oder Abfall der Sauerstoffsättigung) nach der Impfung. Bei vier Kindern traten diese Komplikationen innerhalb von 24 Stunden auf (in einem Fall nach 40 Stunden). Alle Apnoe-Episoden wurden innerhalb von 48 Stunden beobachtet. Zwei Kinder mussten über eine Maske beatmet werden und ein Kind über nCPAP. Ein erhöhter O₂-Bedarf alleine trat bei vier Kindern auf, alle wurden mit low-flow O₂ über die Nase versorgt.

Es gab keine signifikanten Unterschiede im mittleren Geburtsgewicht, dem durchschnittlichem Gestationsalter, der Dauer der Ventilation, der Dauer der O₂-Gabe und der Hib-Impfung zwischen Kindern mit oder ohne Nebenwirkungen. Kinder mit schwerwiegenden Nebenwirkungen waren zum Zeitpunkt der Impfung signifikant jünger ($p < 0,05$), hatten ein signifikant niedrigeres postmenstruelles Alter ($p < 0,05$) und wogen weniger ($p < 0,05$). Kinder, die vor dem 70. Lebensstag geimpft wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen.

In einer weiteren Studie von Pourcyrus et al. [38] wurden sowohl ein Anstieg von IL-6 und CRP als auch kardiorespiratorische Komplikationen nach einer Impfung bei Frühgeborenen dokumentiert.

Im ersten Teil der Studie wurden Kinder eingeschlossen die eine DTwP/Hib- (Tetramune®), eine HBV- (Recombivax®) und eine inaktivierte Polio-Impfung (IPOL®) erhalten hatten. Im zweiten Teil der Studie wurden Kinder eingeschlossen, die eine DTaP-Impfung bekommen hatten und zwei Tage später erst Hib, HBV und IPV.

Bei drei Kindern konnte eine Irritabilität und bei 24 (30%) eine kardiorespiratorische Komplikation (Apnoe, Bradykardie, Abfall der Sauerstoffsättigung) diagnostiziert werden. Das Auftreten der kardiorespiratorischen Symptome zeigte sich zwölf bis 24 Stunden nach der Impfung. Diese Symptome waren meist nach 48 Stunden wieder abgeklungen. Bei sehr wenigen dauerten die Komplikationen bis zu vier Tage an. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einem Anstieg von IL-6 und CRP mit kardiorespiratorischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. 74 Kinder hatten eine Apnoe, die auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen war, eine bronchopulmonale Dysplasie oder beides. 35 Kinder erhielten auf Grund dieser Erkrankungen eine Medikation.

Im zweiten Teil der Studie wurden zehn Kinder eingeschlossen. Bei zwei Kindern, die bereits vor der Impfung kardiorespiratorische Probleme hatten, traten diese Symptome auch nach der Impfung auf. Bei drei Probanden begannen die kardiorespiratorischen Probleme nach der Impfung oder stiegen in ihrer Frequenz an. Sechs Kinder litten an Apnoen und acht an einer BPD.

In der Studie von Ellison et al. [32] zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (therapiebedürftig durch Intubation oder kardiale Kompressionen, anaphylaktischer Schock, Krampfanfall). Der O₂-Bedarf war jedoch signifikant höher nach der Impfung. Die Anzahl der Apnoen stieg nicht signifikant an. Eine Apnoe (stimulationsbedürftig) war häufiger bei Kindern, die alle drei Impfungen erhalten hatten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In der Studie von Pfister et al. [34] wurden 23 (29%) Kinder vor dem 60. Lebensstag geimpft, da sie bereits entlassen werden konnten. Je schlechter der klinische Zustand der Frühgeborenen war, desto später wurden die Kinder immunisiert. Fünf von 13 (39%) Kindern zeigten vermehrt Apnoen innerhalb der ersten 48 Stunden. Diese Patienten hatten bereits vor der Immunisierung respiratorische Probleme. Bei sieben von 65 (11%) Kindern traten die Symptome wieder auf. Eine mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Bradykardie stieg signifikant bei sieben von 50 Kindern an, die vorher noch keine Probleme mit der Herzfrequenz aufwiesen, und bei neun von 28 (32%) Kindern, bei denen das Symptom bereits vor der Impfung aufgetreten war. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung war bei 50 Kindern auch nach der Impfung präsent und steigerte sich bei 26 von 50 (52%) Kindern. Ein impfassoziierter Abfall der Sättigung trat bei drei von 18 (17%) Frühgeborenen auf, die zuvor stabil gesättigt hatten.

Insgesamt zeigten 37 (47%) Kinder impfinduzierte oder durch die Impfung verstärkte kardiorespiratorische Symptome. Drei von 24 Kindern wiesen zuvor keines dieser Symptome auf. Bei allen waren die Komplikationen nach 48 bis 72 Stunden wieder verschwunden. Der Großteil der impfassozierten Nebenwirkungen war benigne oder moderat und konnte durch taktile Stimulation verbessert werden oder verschwand spontan. Bei fünf (6%) Frühgeborenen war eine kurze Beatmung über CPAP oder eine mechanische Ventilation nötig. Vier Kinder (5%) mit einer chronischen Lungenkrankheit brauchten eine höhere FiO₂ Konzentration oder CPAP-Beatmung.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine klinische Instabilität das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Zusammen hatten sowohl instabile als auch moderat instabile Kinder ein um 4,4-fach erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich zu stabileren Kindern. Das Gestationsalter, Geburtsgewicht oder die Kombination aus beiden zeigten keinen Zusammenhang mit erhöhten

Komplikationen. Persistierende Probleme auf Grund der Frühgeburtlichkeit zeigten eine Assoziation mit kardiorespiratorischen Nebenwirkungen. Bei 63% mit bestehenden Symptomen kam es auch nach der Impfung zu kardiorespiratorische Schwierigkeiten im Vergleich zu 13% bei Kindern ohne vorausgegangene Probleme.

In der Studie von Omeñaca et al. [15] zeigten zwei Frühgeborene unter 28 Gestationswochen zwei beziehungsweise eine Apnoe-Episode innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung. Bei 13 (42%) der 31, zum Zeitpunkt der ersten Impfung hospitalisierten Kinder, traten eine Verstärkung der Bradykardie und ein stärkerer Abfall der O₂-Sättigung (11) oder ein Abfall der O₂-Sättigung alleine (2) innerhalb von 72 Stunden auf. Alle 13 Kinder waren unter 1000g schwer und hatten ein Gestationsalter < 28 Wochen. Zwölf von 13 Kinder (92%) hatten zusätzlich zu den kardiorespiratorischen Problemen einen Temperaturanstieg von 37,1°C auf 37,5°C innerhalb von drei Tagen.

Studie	Anzahl der Studienteilnehmer	Alter in Gestationswochen	Geburtsgewicht in g	Anzahl der Kinder mit kardiorespiratorischen Nebenwirkungen
Flatz-Jequier et al. [35]	64	<32	Ø 885,9	34
Schulzke et al. [36]	53	Ø28		7
Pourcyrous et al. [37]	239	<35	Ø 866 bzw. 864	39
Sen et al. [33]	45	26-32	Ø 1028,3	9
Pourcyrous et al. [38]	89	Ø 28	Ø 870	27
Ellison et al. [32]	48	<30	Ø 872	0
Pfister et al. [31]	78	Ø 28	Ø 1045	37
Omeñaca et al. [15]	94	24-36	Ø 1420	15

3.3.2.3 NEBENWIRKUNGEN DES ZNS (IRRITIERTHEIT; AGITIERTHEIT; LETHARGIE)

In der Studie von Sen et al. [33] kam es bei sieben Kindern zu einer Temperaturinstabilität (5 einen Anstieg, 2 einen Abfall). Bei sechs Kindern zeigte sich zusätzlich ein reduzierter Allgemeinzustand und Irritabilität.

Frühgeborene in der PCV7-Gruppe hatten in der Untersuchung von Shinefield et al. [26] häufiger Erbrechen, Diarrhöe oder ein Exanthem und sie litten öfter an Irritabilität als jene in der MCV-Gruppe.

Bei Goveia et al. [30] zeigte sich in der Substudie bei Nebenwirkungen wie Fieber, Diarrhö, Erbrechen und Irritabilität innerhalb einer Woche nach der Impfung kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3.3 SYSTEMISCHE REAKTIONEN BEI ROTAVIRUS-IMMUNISIERUNG

Auch zu den Rotavirus Impfstoffen gibt es Studien die systemischen Nebenwirkungen betreffend, die sich in den meisten Fällen auf das Auftreten von Invaginationen beziehen. Diese Nebenwirkung kam bei dem bereits vom Markt genommenen älteren Impfstoff häufiger vor.

Goveia et al. [30] testeten in ihrer bereits oben genannten Arbeit einen pentavalenten Rotavirus Impfstoff bezüglich der Sicherheit und Effektivität. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 55 (5,5%) Kindern in der Impfgruppe und bei 62 (5,8%) in der Placebogruppe registriert. In der Substudie konnte bei Fieber, Diarrhö, Erbrechen und Irritabilität innerhalb einer Woche nach der Impfung kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Es gab keine Invaginationen. Es traten in jeder Gruppe zwei Todesfälle auf, die jedoch nicht impfassoziiert waren (1 Unfall, 2 SIDS, 1 unklare Todesursache). In der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen (< 32 Wochen) waren die Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe schwerwiegender.

In der Studie von Ruiz-Palacios et al. [39] wurden gesunden Kindern zwischen sechs und 13 Wochen zwei Dosen eines Placebos oder einer Rotavirus-Impfung (Rotarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) verabreicht. Bis zu 100 Tage nach der Impfung wurden Nebenwirkungen und Invaginationen dokumentiert.

Es wurden 63.225 Kinder untersucht. Es gab 26 Invaginationen (9 Impfgruppe, 16 Placebogruppe). Von diesen ereigneten sich 13 innerhalb von 31 Tagen nach der Impfung und zwölf Fälle danach. Zehn Fälle traten nach der ersten Dosis und 15 nach der zweiten Dosis auf. Die meisten Fälle ereigneten sich bei Kindern im Alter von vier bis fünf Monaten. Alle wurden wieder vollständig gesund.

Es traten weniger schwere Impfnebenwirkungen in der Impfgruppe auf. Es gab sowohl weniger Diarrhö, Erbrechen, Dehydratation und Hypovolämie als auch weniger Hospitalisierungen.

Bei Vesikari et al. [31] (REST Studie) wurden Kinder im Alter zwischen sechs bis zwölf Wochen mit einem pentavalenten Impfstoff (RotaTeq®, Merck) immunisiert. 68.038 Kinder erhielten mindestens eine Dosis des Impfstoffes oder des Placebos. Innerhalb eines Jahres nach der ersten Dosis traten zwölf Invaginationsfälle in der Impfgruppe und 15 Fälle in der Placebogruppe auf. 16 Patienten davon waren männlich. Innerhalb von 42 Tagen nach jeder der drei Dosen ereigneten sich sechs Fälle in der Impf- und fünf in der Placebogruppe. Es gab fünf Stuhlproben von Patienten mit nachgewiesener Invagination und alle waren negativ für Rotavirus.

Bei 803 von 34.035 (2,4%) Kindern in der Impfgruppe und bei 859 von 34.003 (2,5%) in der Placebogruppe traten schwere Nebenwirkungen auf. Es verstarben im Studienzeitraum 44 Kinder, 24 in der Impf- und 26 in der Kontrollgruppe. Keiner dieser Todesfälle war impfassoziiert.

3.4 KONTRAINDIKATIONEN BEI IMPFUNGEN VON FRÜHGEBORENEN

Als allgemeine Kontraindikationen für eine Impfung gelten eine bekannte Allergie auf Bestandteile des jeweiligen Impfstoffes oder eine bekannte vorausgegangene anaphylaktische Reaktionen nach einer Immunisierung. Bei einem akuten febrilen Infekt sollte, wenn möglich, bis zu einer Besserung des Gesundheitszustandes mit der Verabreichung des Impfstoffes gewartet werden. Tot-Impfstoffe können auch bei Patienten mit einem Immundefekt verabreicht werden, jedoch sollte man Rücksprache mit dem behandelnden Arzt führen. Sollte ein Patient Immunglobuline erhalten, ist ein Abstand von etwa drei Monaten zur nächsten Lebendimpfung einzuhalten. Frühgeburtlichkeit gilt ausdrücklich nicht als Kontraindikation für eine Impfung. [5]

Der Impfstoff Infanrix®hexa sollte auch bei Kindern, bei denen nach einer vorausgegangenen Impfung mit einer Pertussis-Komponente innerhalb von sieben Tagen eine neurologische Störung (z.B.: Enzephalopathie) ohne erkennbaren Grund auftrat, nicht appliziert werden. [7]

Bei der Verabreichung von Rotarix® sollte darauf geachtet werden, dass der Impfstoff unter anderem Sorbitol und Saccharose enthält. Darum darf er Kinder mit Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption und Sucrase-Isomaltase-Mangel nicht gegeben werden. Des Weiteren sollte bei diesem Impfstoff darauf geachtet werden, ob das Kind bereits Invaginationen erlitten hat oder an einer angeborenen Fehlbildung des Darmes leidet, die zu einer Invagination führen könnte. Dies sollte auch bei der Gabe von Rotateq® berücksichtigt werden. [7]

3.5 VERZÖGERUNG DER IMPFUNG BEI FRÜHGEBORENEN

Bei Frühgeborenen kommt es immer wieder zu Verzögerungen der primären Immunisierung, obwohl in den Impfplänen ausdrückliche eine Impfung im chronologischen Alter wie bei Termingeborenen empfohlen wird [5; 12]. Dabei spielen das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sowie beispielsweise Erkrankungen des Respirationstraktes bei Frühgeborenen eine große Rolle.

In der Studie von Batra et al. [40] wurde bei rund 8000 Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500g der Impfschutz innerhalb des ersten Lebensjahres untersucht. Es wurden 127.833 Kinder in die Studie aufgenommen. Davon hatten 506 (0,4%) ein extrem niedriges, 788 (0,6%) ein sehr niedriges, 6491 (5%) ein niedriges und 120.048 (94%) ein normales Geburtsgewicht.

Altersentsprechende Immunisierungen (AAI Raten) waren für die ersten drei DTP- und DTaP-Impfungen zwischen 17 und 20% geringer bei Studienteilnehmern mit ELBW als bei jenen mit NBW ($p < 0,05$). Bei Kindern mit VLBW lag diese Rate um 3 bis 6% niedriger ($p < 0,05$). Bei Polio, Haemophilus influenzae b und Hepatitis B waren die AAI Raten bei Patienten mit ELBW um 19 bis 33% geringer als bei jenen mit NBW ($p < 0,05$). Polio und Haemophilus influenzae b AAI Raten waren bei Kindern mit ELBW um 19 bis 33% und bei jenen mit VLBW um 3 bis 5% geringer im Alter von zwei beziehungsweise vier Monaten. Der größte Unterschied zeigte sich bei Untersuchten mit ELBW zum Zeitpunkt der zweiten Hepatitis B-Impfung (vier Monate), wobei sich eine um 33% geringere AAI Rate im Vergleich zu jenen mit NBW ergab. Bei Kindern mit VLBW waren diese Werte zum Zeitpunkt der ersten Hepatitis B-Impfung um 3% und zum Zeitpunkt der zweiten Hepatitis B-Impfung um 15% geringer. Es konnten keine Unterschiede zwischen Studienteilnehmern mit LBW und NBW nachgewiesen werden.

Weiters wurde die Up-to-Date (UTD)-Immunisierung untersucht. Dabei zeigte sich bei jenen mit ELBW die niedrigste Anzahl an UTD immunisierten Kindern. Im Alter von zwei Monaten waren 31% weniger Kinder in der Gruppe mit ELBW UTD immunisiert als bei jenen mit NBW. Dieser Unterschied setzte sich auch im Alter von vier, sechs, neun und zwölf Monaten fort, jedoch war der Unterschied geringer (5%; $p < 0,05$). Bei Kindern mit VLBW konnte im Alter von zwei, vier und sechs Monaten ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (1 bis 9% geringere Raten). Im Alter von über neun Monaten zeigten sich keine großen Differenzen zu

Kindern mit NBW mehr. Bei Kindern mit LBW konnten keine Unterschiede zu jenen mit NBW festgestellt werden.

Langkamp et al. [41] haben in ihrer Studie das durchschnittliche Alter von Kindern zum Zeitpunkt der DPT, Polio und Mumps-Masern-Röteln-Impfung (MMR) analysiert. In der Gruppe der Kinder mit VLBW befanden sich 447 (10,6%) und in der Gruppe mit LBW 648 Kinder (15,3%).

In der Gruppe mit VLBW und MLBW war das Alter bei der ersten und zweiten DPT-Impfung sowie bei der Polio-Impfung geringer als bei jenen mit NBW. Die dritte DTP-Impfung fand bei Kindern mit VLBW signifikant später statt als bei jenen mit NBW. Es gab keinen Unterschied zwischen den Studienteilnehmern mit VLBW und NBW oder mit MLBW und NBW zum Zeitpunkt der vierten DTP- und der dritten Polio-Impfung, wenn die Kinder innerhalb von 36 Lebensmonaten immunisiert wurden. Auch die Odds Ratio (OR) für die UTD-Immunsierung wurde im Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht berechnet. Dabei konnte festgestellt werden, dass im Alter von zwölf, 24, und 36 Monaten Kinder mit VLBW und mit MLBW signifikant weniger häufig UTD immunisiert waren.

Bei Davis et al. [42] waren Frühgeborene unter 1500g weniger UTD immunisiert als jene mit einem Gewicht zwischen 1500g bis 2500g und jene > 2500g. Mit sechs Monaten waren 52 bis 65% der Kinder < 1500g UTD immunisiert, 69 bis 79% der Kinder mit 1500g-2500g, 66 bis 80% mit einem Gewicht > 2500g und 65 bis 76% der Kinder mit normalem Geburtsgewicht.

Im Alter von 24 Monaten waren 78 bis 86% < 1500g UTD immunisiert. Das war signifikant weniger als bei allen anderen Kindern, 84 bis 89% bei 1500g-2500g und > 2500g und 84 bis 88% bei Kindern mit NBW.

Zusätzlich wurde eine weitere Kohorte in dieser Studie untersucht. Auch hier zeigte sich, dass Kinder < 1500g weniger UTD immunisiert waren. Einflussfaktoren für eine bessere UTD Immunisierung stellten Hospitalisierung von acht bis 14 Tagen im ersten Lebensmonat, kontinuierlichen Kinderarztbesuche und ein Krankenhausaufenthalt mit zwei Jahren dar.

In der Studie von Tillmann et al. [43] wurden Impfraten und Impfalter bei Frühgeborenen mit jenen von Termingeborenen verglichen. 74 Frühgeborene <

1500g (mittleres Geburtsgewicht 1154g, mittleres Gestationsalter 31 Wochen) wurden im Studienzeitraum beobachtet. Allen Früh- und Termingeborenen wurden die ersten zwei von vier Polio Impfungen verabreicht. Frühgeborene erhielten zu 98% eine dritte und zu 82% eine vierte Impfung im Vergleich zu 100% beziehungsweise 73% bei Termingeborenen. 93% der Frühgeborene bekamen drei Dosen DTP und 80% vier Dosen. Bei den Termingeborenen waren es 100% beziehungsweise 88%. 94% der Frühgeborenen erhielten die ersten beiden Hib-Impfungen, 92% drei und 43% vier Dosen. Bei den Termingeborenen waren es 95%, 82% beziehungsweise 27%. Bei allen Impfungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Impfraten.

Bei den meisten Impfungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Impfalter bei den ersten drei Dosen. Bei der DTP-Impfung waren Frühgeborene signifikant älter als Termingeborenen bei allen Teilimpfungen, nur bei der vierten war das Alter annähernd gleich ($p=0.85$). Auch bei der Polio-Impfung waren die Frühgeborenen älter zum Zeitpunkt der Impfungen. Diese Unterschiede zeigten sich weniger ausgeprägt bei der Hib-Impfung. Hier kam es nur bei den ersten beiden Teilimpfungen zu signifikanten Unterschieden. Als Gründe für ein erhöhtes Impfalter bei Frühgeborenen konnten folgende Begründungen der Eltern registriert werden: „Das Kind braucht Ruhe“, „das Kind hat sich noch nicht genug entwickelt“, und die Unwissenheit der Eltern über das Impfalter bei Frühgeborenen.

3.6 EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZU IMPFPRÄVENTABLEN ERKRANKUNGEN

Das österreichische Bundesministerium für Gesundheit [44] veröffentlicht jeden Monat die nationale Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten [45]. Darin werden Erkrankungen wie Diphtherie, Haemophilus influenzae b-Infektionen, Hepatitis B, Pertussis, invasive Pneumokokkenerkrankungen (Meningitis, Sepsis), Poliomyelitis und Rotavirus-Infektionen, gegen die eine Impfung empfohlen wird, aufgelistet. Zudem gibt es jährlich eine Zusammenfassung dieser Daten, die eine Jahresstatistik ergeben [46]. Zusätzlich wurde im Infektionskrankheitenbericht von 2006 [47] ein Überblick über verschiedene Krankheiten im Zeitraum zwischen 1992 und 2003 gegeben. Auch einzelne Studien beschäftigen sich mit dem Thema der Epidemiologie der impfpräventablen Erkrankungen.

DIPHATHERIE

Sowohl im Jahresbericht 2009 als auch 2008 [46] wurden keine Fälle von Diphtherie angegeben. Nur im Jahr 2008 wurde ein Isolat zur Abklärung einer Erkrankung untersucht. Im österreichischen Infektionskrankheitenbericht von 2006 [47] wurde ebenfalls kein Diphtherie-Fall angezeigt. Krankenhausaufenthalte auf Grund von Diphtherie konnten auf Verdachts- oder Fehldiagnosen zurückgeführt werden.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B

In der Studie von Shamez Ladhani et al. [48] zeigte sich eine Inzidenzrate für invasive Haemophilus influenzae Typ b Erkrankungen von 0,15/100.000 Einwohner (0,09-0,21/100.000 Einwohner) zwischen 1996 und 2006 in Europa. In Österreich betrug diese zwischen 2002 und 2006 0,05/100.000 Einwohner (0,00-0,07/100.000 Einwohner). Gesamt zeigten sich 2836 Fälle verursacht durch Hib, 28,1% berechnet auf alle Infektionen mit unterschiedlichen Haemophilus influenzae Stämmen. Nach dem Jahr 2000, als in allen untersuchten Ländern die Hib Impfung eingeführt wurde, gab es nur noch 7211 Haemophilus influenzae Erkrankungen von denen 27,8% durch Haemophilus influenzae Typ b hervorgerufen wurden.

In der Studie von Watt et al. [49] wurde versucht sowohl die globale als auch die europäische Epidemiologie für Pneumonien, Meningitiden und andere Erkrankungen, die durch Hib verursacht wurden, darzustellen.

Tabelle 8 Epidemiologie global und in Europa; durch Hib verursachte Pneumonie

	GLOBAL	EUROPA
INZIDENZ	1304 (1191-2131)/100.000	283 (259-463)/100.000
FALLZAHLEN	7.910.000 (7.230.000-12.900.000)	122.000 (112.000-200.000)
FALLSTERBLICHKEITSRATE	4% (2-7%)	5% (3-9%)
STERBERATE	47 (33-69)/100.000	13 (9-18)/100.000
TODESZAHLEN	292.000 (206.000-425.000)	6500 (4600-9500)

Tabelle übernommen aus Watt et al. [49]

Tabelle 9 Epidemiologie global und in Europa; durch Hib verursachte Meningitis

	GLOBAL	EUROPA
INZIDENZ	31 (16-39)/100.000	16 (12-22)/100.000
FALLZAHLEN	173.000 (85.300-226.000)	5200 (3300-7300)
FALLSTERBLICHKEITSRATE	43% (23-55%)	27% (17-41%)
STERBERATE	13 (7-16)/100.000	4 (3-6)/100.000
TODESZAHLEN	78.300 (41.600-101.600)	2000 (1300-3100)

Tabelle übernommen aus Watt et al. [49]

Tabelle 10 Epidemiologie global und in Europa; andere durch Hib verursachte Erkrankungen

	GLOBAL	EUROPA
INZIDENZ	7 (4-10)/100.000	5 (4-7)/100.000
FALLZAHLEN	39.600 (18.000-52.500)	1400 (1000-2100)
FALLSTERBLICHKEITSRATE	1% (0-1%)	1% (0-1%)
STERBLICHKEITSRATE	0 (0-0)/100.000	0 (0-0)/100.000
TODESZAHLEN	400 (200-500)	<100

Tabelle übernommen aus Watt et al. [49]

HEPATITIS B

Im Jahr 2010 (bis August 2010) lag die Anzahl der gemeldeten Erkrankungsfälle in Österreich bei 438. Zudem kam es in diesem Zeitraum zu einem Todesfall auf Grund einer Hepatitis-Infektion [45]. In den Jahren 2006 bis 2009 kam es insgesamt zu 2696 Erkrankungs- und vier Todesfällen durch das Virus. [46] Laut WHO starben im Jahr 2004 rund 7000 Menschen in Europa an Hepatitis B. Global gesehen waren es 105.000 Menschen. [50]

PERTUSSIS

In der Studie von Rendi-Wagner et al. [51] wurden in einem Zeitraum von 2000 bis 2005 4395 Pertussisfälle zur Analyse herangezogen. 3,6% der Patienten waren unter sechs Monate alt. Die Inzidenzraten lagen jährlich durchschnittlich bei 9,02/100.000 Einwohner (200 6,38/100.000 Einwohner; 2005 11,14/100.000 Einwohner). Die höchsten Inzidenzraten gab es bei Kindern im Alter unter einem Jahr mit 39,07/100.000 und die niedrigsten Raten bei Kindern zwischen ein und sechs Jahren mit 7,31/100.000 Einwohnern. Hospitalisierungsraten betragen im Jahr 2000 41% und 2005 26,7%. Dabei fanden sich ebenfalls bei Kindern unter sechs Monaten (86%) und unter Einjährigen (79%) die höchsten Raten.

In einer weiteren Studie von Rendi-Wagner et al. [52] wurden in einem Zeitraum zwischen 1996 bis 2003 1441 Kinder unter 16 Jahren auf Grund von Pertussis hospitalisiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 4,7 Jahre ($\pm 5,5$). 24,1% (347) waren unter sechs Monate alt und 8,5% (123) hatten ein Alter zwischen sechs und zwölf Monaten. Drei Patienten, alle unter drei Monate alt, verstarben an der Erkrankung (0,2%). 1996 zeigte sich eine Hospitalisierungs-Inzidenz auf Grund von Pertussis von 27,9/100.000 Einwohner und von 6,8/100.000 im Jahr 2003. Die höchsten Raten zeigten sich bei unter Einjährigen, 1996 145,4/100.000 und 2003 37,3/100.000. Bei 75,4% (1086) der Patienten war ein Impfstatus bekannt. 685 von 1086 waren nicht gegen Pertussis geimpft. Davon waren 130 unter drei Monate alt.

PNEUMOKOKKENERKRANKUNGEN

Die nationale Referenzzentrale für Pneumokokken berichtete 2009 [53] von 303 registrierten invasiven Pneumokokken Erkrankungen und 19 Todesfällen. Daraus ergab sich eine Inzidenz für invasive Krankheiten von 3,62/100.000 Einwohner und eine Mortalität von 0,23/100.000 Einwohner. Die Letalität berechnet auf die österreichische Gesamtbevölkerung betrug 6,3%. Im Vergleich dazu gab es 2008 255 invasive Erkrankungen durch Pneumokokken und 18 Todesfälle. Die Inzidenz lag bei 3,08/100.000 Einwohner und die Mortalität bei 0,22/100.000 Einwohner. Für die Gesamtletalität errechnete man einen Prozentsatz von 7,1%.

2009 wurden 43 (2008 35) durch Pneumokokken verursachte Meningitiden registriert, mit einer Inzidenz von 0,52/100.000 Einwohner (2008 0,42/100.000) und einer Letalität berechnet auf die Gesamtbevölkerung von 7,0% (2008 11,4%). 2009 kam es zu drei Todesfällen und 2008 zu vier.

2009 gab es 82 Fälle von Sepsis (2008 92) mit einer Inzidenz von 0,98/100.000 Einwohner (2008 1,11/100.000). 2009 wurden des Weiteren 118 Pneumonien beziehungsweise Bakteriämien diagnostiziert (Inzidenz 1,42/100.000) und 60 andere invasive Erkrankungen. 2008 zeigten sich des Weiteren sechs Fälle einer Meningitis mit Sepsis.

Als häufigste Serotypen 2009 zeigten sich 3 (18,66%), 1 (7,84%), 14 (7,09%), 7F (7,09%), 6A (6,72%) und 4 (5,97%). 2008 waren die häufigsten 3 (14,16%), 1 (13,24%) und 14 (10,96%).

Die Inzidenz der Meningitiden (3,91/100.000 beziehungsweise 2,57/100.000) und der Sepsis (2,61/100.000 beziehungsweise 3,85/100.000) waren sowohl 2009 als auch 2008 bei den unter ein Jahr alten Kindern am höchsten.

2009 waren insgesamt 54% (2008 53%) der männlichen Personen von einer invasiven Erkrankung betroffen. Sowohl 2009 als auch 2008 war die häufigste Serogruppe, die eine Meningitis verursacht hatte der Serotyp 3.

In der Studie von Rendi-Wagner et al. [54] wurden in den Jahren 2001 bis 2003 77 Fälle (34 Meningitiden) einer invasiven Pneumokokkenerkrankung bei hospitalisierten Kindern registriert. Die meisten Fälle traten im Februar und April sowie im Oktober und November auf. Es wurde eine jährliche Inzidenz von 13,7/100.000 für alle invasiven Erkrankungen und eine Inzidenz von 6,0/100.000 für Meningitiden errechnet. Bei Kindern mit einem Alter unter 24 Monaten waren

die Inzidenzen am höchsten und betragen für alle invasiven Erkrankungen 14,5/100.000 und für Meningitiden 7,7/100.000. Fünf Patienten verstarben an der Infektion (4 Meningitis, CFR 11,8%; 1 Bakteriämie CFR 2,3%). Bei den Todesfällen handelte es sich um die Serotypen 14 und 3.

Die zehn häufigsten Serotypen waren 14 (41%), 23F (9%), 6B (7%), 18C (7%), 1 (4%), 9A (4%), 19F (4%), 3 (2%), 4 (2%) und 6A (2%). 69,5% der gesamten invasiven Erkrankungen wären in PCV-7 inkludiert und 73,1% der Serotypen bei den Meningitiden.

POLIOMYELITIS

Der österreichische Infektionskrankheitenbericht von 2006 [47] gab an, dass seit 1980 kein Fall von Poliomyelitis in Österreich aufgetreten ist. Die WHO erklärte Europa 2002 zum Poliofreien Raum. Jedoch wurde zwischen 1992 und 2003 67 Mal Poliomyelitis als Hauptdiagnose in Patientenakten eingetragen. Dies ist auf eine Fehlkodierung nach ICD-10 zurückzuführen.

Im Bericht von Strauss et al. [55] wurden die Bemühungen der WHO zur weltweiten Eradikation der Poliomyelitis und deren Umsetzung in Österreich dargestellt. 1988 wurde die weltweite Ausrottung von Poliomyelitis bis zum Jahr 2000 von der WHO ausgerufen. Dieses Ziel wurde nicht erreicht, jedoch wurde die Inzidenz weltweit um 99% gesenkt und 3 WHO-Gebiete, Europa, Westpazifik und Amerika zum Polio-freien Raum erklärt.

In Österreich kam es in der Nachkriegszeit zu einer Polio-Epidemie. In den Jahren 1961/62 wurde die orale Polio-Impfung für alle Kinder und Jugendlichen bis zum Alter von 21 Jahren kostenlos eingeführt und dadurch die Inzidenz drastisch gesenkt. Traten im Jahr 1961 noch 292 Fälle (Inzidenzrate 3,65/100.000) auf, waren es im Jahr 1962 nur noch acht Fälle (Inzidenzrate 0,1/100.000). Der letzte Poliofall in Österreich wurde 1980 registriert. In Österreich gehört die Poliomyelitis zu den meldepflichtigen Erkrankungen und erreichte 1947 und 1955 die höchsten Inzidenzraten.

ROTAVIRUS-GASTROENTERITIS

In der Studie von Paulke-Korinek et al. [56] wurden im Zeitraum zwischen 2001 und 2008 10.834 hospitalisierte Kinder unter 15 Jahren mit Rotavirus-Infektion registriert.

2002 beobachtete man 3379, 2006 5406 und nach Einführung der Impfung 2008 3074 Fälle. Die Inzidenzraten für eine Hospitalisierung auf Grund von Rotavirus-Infektion lagen vor Einführung der Impfung (2001-2006) bei Kindern unter zwölf Monaten bei durchschnittlich $2065,8 \times 10^{-5}$, bei Kindern zwischen zwölf bis 24 Monaten bei $1821,9 \times 10^{-5}$, bei zwei bis fünf Jahre alten bei durchschnittlich $435,5 \times 10^{-5}$. Im Jahr 2008 wurden diese Inzidenzraten bei unter zwölf Monate alten Kindern um 69,5% gesenkt und lagen bei durchschnittlich 630×10^{-5} , bei zwölf bis 24 Monate alten Kindern betrug die Änderung 20,1% ($1456,1 \times 10^{-5}$) und bei den zwei bis fünf Jährigen kam es zu einer Steigung von 6,0% in der durchschnittlichen Inzidenzrate ($461,4 \times 10^{-5}$).

TETANUS

Der Wundstarrkrampf gehört in Österreich zu den nicht-meldepflichtigen Infektionskrankheiten. Jährlich kommt es in Österreich zu etwa ein bis zwei Erkrankungsfällen. Laut WHO kam es 2004 weltweit zu 163.000 Todesfälle auf Grund einer Infektion mit Tetanus. Vor allem der neonatale Tetanus stellt ein großes Problem dar. Europaweit gab es keine Todesfälle. [50]

Die neuesten Daten zu den genannten impfpräventablen Erkrankungen zeigen sich in der Statistik von 2010. [45]

Bis August 2010 (Stand 15.9.2010) gab es in Österreich keine Erkrankungs- oder Todesfälle durch Diphtherie oder Poliomyelitis. Haemophilus influenzae verursachte insgesamt zwei Erkrankungsfälle, aber keinen Todesfall. Durch das Hepatitis B Virus entstanden 438 und durch das Rotavirus 104 Erkrankungsfälle. Es erkrankten 189 Personen an Pertussis und 87 Patienten an einer invasiven Pneumokokkenerkrankung. Es gab einen Todesfall als Folge von Hepatitis und fünf auf Grund einer invasiven Pneumokokkenerkrankung.

Tabelle 11 Epidemiologische Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten in Österreich
Jänner – August 2010

	Burgenland	Kärnten	Niederösterreich	Oberösterreich	Salzburg	Steiermark	Tirol	Vorarlberg	Wien	Insgesamt
Diphtherie	0 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hib	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Hepatitis B	4	9	68	96	47	7	19	15	173	438
Pertussis	1	6	2 1 Todesfall	35	21	114	1	2	7	189
Pneumokokken invasiv	1	2 1 Todesfall	14	4	7	13 1 Todesfall	12	12	22 3 Todesfälle	87 5 Todesfälle
Poliomyelitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rotavirus	2	1	5	81	3	9	0	2	1	104

^aAnzahl der Erkrankungsfälle
Werte übernommen aus [45]

Dabei zeigte die Statistik vom März 2010 die meisten Hepatitis B Fälle. Pertussis wurde am häufigsten im Monat August registriert und invasive Pneumokokkenerkrankungen sowie Rotavirus-Infektionen im Mai.

Im Jahr 2009 wurden ebenfalls keine Fälle von Diphtherie oder Poliomyelitis in der Statistik der meldepflichtigen Infektionskrankheiten angegeben. Gleich wie in den Jahren 2008, 2007 und 2006. [46] Ein Vergleich der Erkrankungsfälle aus den letzten Jahren durch impfpräventable Krankheiten findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 12 Vergleich Statistiken meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2009, 2008, 2007 und 2006

	2006	2007	2008		2009
Diphtherie	0 ^a	0	0		Diphtherie 0 ^a
Hib (invasiv)	2 (Meningitis)	2 (Meningitis)	4 (Meningitis)		Hib (invasiv) 8
Hepatitis B	593	648 1 Todesfall	783		Hepatitis B 672 4Todesfälle
Pertussis	78	136	188		Pertussis 173
Pneumokokken Meningitis	30 6 Todesfälle	21 4 Todesfälle	35 3 Todesfälle		Pneumokokken (invasiv) 92 8 Todesfälle
Pneumokokken Sepsis	12	5 1 Todesfall	11 1 Todesfall		
Poliomyelitis	0	0	0		Poliomyelitis 0
Rotavirus	19	260	605		Rotavirus 245

^aAnzahl der Erkrankungsfälle
Daten übernommen aus [46]

3.7 ERHÖHTES INFEKTIONSRIKHO VON FRÜHGEBORENEN GEGENÜBER IMPFPRÄVENTABLEN ERKRANKUNGEN

In der Studie von Ballow et al. [57] wurden die Immunglobulin-Werte von Frühgeborenen in unterschiedlichen Lebensmonaten untersucht. Die Frühgeborenen wurden je nach Gestationsalter in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe I: 25-28 Gestationswochen, 20 Kinder und Gruppe II: 29-32 Gestationswochen, 45 Kinder). In der ersten Lebenswoche zeigten Kinder in der ersten Gruppe signifikant niedrigere IgG Werte als Kinder aus der zweiten Gruppe. Auch in den weiteren Vergleichswerten mit sechs beziehungsweise acht bis zehn Monaten hatten die Kinder der ersten Gruppe geringere IgG Werte. Bei den IgM Werten konnten vergleichbare Zahlen zu jedem Zeitpunkt der Messung festgestellt werden. Weiters wurden die Infektionen der Studienteilnehmer beobachtet. Dabei ergab sich eine signifikant höhere Inzidenz pro Monat für Infektionen bei Frühgeborenen als bei Termingeborenen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus.

Bei Diane Langkamp et al. [58] wurde bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko an einer Pertussis-Infektion zu erkranken und darum hospitalisiert zu werden nachgewiesen. In die Studie wurden 549 Kinder aufgenommen, davon 49 (8,9%) mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einem Symptombeginn mit einem Alter von unter zwei Jahren. Fast die Hälfte aller Fälle trat bei Kindern unter vier Lebensmonaten auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit niedrigem oder normalem Geburtsgewicht in der Frequenz von Symptomen, von Krampfanfällen und von Pneumonien. 71% der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht und 51% der Kinder mit normalem Geburtsgewicht wurden auf Grund der Pertussis-Infektion hospitalisiert. Infektionsraten wurden anhand der Lebendgeburten und neonatal verstorbenen Kindern zwischen 1980 und 1990 berechnet. Bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht betrug die Infektionsrate 1,36/1.000 neonatal überlebender Kinder im Vergleich zu 0,73/1.000 bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht. Ein niedriges Geburtsgewicht war mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, vor dem zweiten Geburtstag an Pertussis zu erkranken (RR 1,86).

Insgesamt 15 Keuchhusten-Fälle (2,7%) traten bei Kindern mit VLBW auf. Die Infektionsrate betrug 3,21/1.000.

Die Regressionsanalyse ergab, dass das Alter bei Symptombeginn und ein niedriges Geburtsgewicht eine Hospitalisierung begünstigten. Jüngere Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g und Zyanose im Verlauf der Erkrankung hatten ein höheres Risiko hospitalisiert zu werden. Nach 1989 wurden 24 Kinder hospitalisiert. Davon acht mit niedrigem und 19 mit normalem Geburtsgewicht. Das mediane Alter bei Erkrankung betrug 75 beziehungsweise 61 Tage. Der Krankenhausaufenthalt war 1,5 Tage kürzer bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht.

Auch die Studie von Haberling et al. [59] konnte in der univariaten Analyse ein erhöhtes Risiko an Pertussis zu versterben bei weiblichen Kindern, mit einem Geburtsgewicht unter 2500g, einem Gestationsalter unter 36 Wochen und einem 5 Minuten Apgarwert unter 8 nachweisen. Die multivariate Analyse ergab eine OR für das weibliche Geschlecht von 2,0 und von 3,6 für ein Geburtsgewicht unter 2500g.

In der Studie von Hjuler et al. [60] zeigte sich, dass Frühgeborene und Kinder mit einem niedrigem Geburtsgewicht in den ersten sechs Lebensmonaten ein erhöhtes Risiko hatten an einer invasiven Pneumokokken Infektion zu erkranken. Bei Kindern mit LBW war das Risiko zweifach und bei Frühgeborenen 2,6-fach erhöht in den ersten sechs Lebensmonaten. Nach einer Anpassung des Gestationsalters an das Geburtsgewichtes gab es keine Assoziation zwischen dem Gestationsalter und einer invasiven Pneumokokkenerkrankung mehr. Auch mit einem Alter von sechs bis 23 Lebensmonaten hatten Frühgeborene noch ein erhöhtes Risiko an invasiven Pneumokokkeninfektion zu erkranken. Mit einem Alter über zwei Jahre gab es keinen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und einem erhöhten Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen mehr.

Die Studie von Mahon et al. [61] zeigte für Frühgeborene oder Kinder mit geringem Geburtsgewicht ebenfalls ein erhöhtes Risiko auf Grund einer Pneumokokkenerkrankung hospitalisiert zu werden. Die höchsten Raten traten hier bei Frühgeborenen im Alter zwischen null bis sechs Monaten und sieben bis

24 Monaten auf. Dabei zeigten sehr frühgeborene Kinder (< 31 Gestationswochen) oder Kinder mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 2000g) die höchste Rate an Hospitalisierungen. Auch bei Reifgeborenen war ein niedriges Geburtsgewicht ein Risikofaktor für eine Erkrankung. Siehe Tabelle [13+14]

Tabelle 13 Hospitalisierungen durch Pneumokokkenerkrankungen in den ersten 12 Lebensjahren bei Einlingen in Nord Jütland, Aarhus, und Viborg Bezirken, Dänemark von 1980-2001: Hospitalisierung, Personenjahre (PJ) und Raten (pro 100.000 PJ) bezogen auf Alter bei Diagnose, Diagnose und Faktoren bei der Geburt

Geburten	0-6 Monate			7-24 Monate			25-60 Monate		
	Hospitalisierung	PJ	Rate	Hospitalisierung	PJ	Rate	Hospitalisierung	PJ	Rate
Gesamt 338 504	108	165 858	65	488	504 543	97	274	969 011	28
Meningitis 338 504	20	165 858	12	79	504 543	16	12	969 011	1
Pneumonie 338 504	82	165 858	49	369	504 543	73	243	969 011	25
Septikämie 338 504	6	165 858	4	40	504 543	8	19	969 011	2
Gestationswochen									
< 31 ¹ 2 122	6	845	710	11	2 525	436	2	4 806	42
32-36 ² 12 927	9	6 228	145	31	18 881	164	14	36 069	39
< 37 ³ 15 049	15	7 073	212	42	21 406	196	16	40 875	39
37-41 ⁴ 290 677	83	142 699	58	406	434 171	94	230	833 787	28
>=41 ⁵ 32 555	10	15 979	63	38	48 647	78	28	93 720	30
Geburtsgewicht in g									
< 2000g ⁶ 4 492	8	1 935	413	406	5 809	94	7	11 080	63
2000-2499g ⁷ 8174	5	3 953	126	22	11 975	184	9	23 024	39
<2500g ⁸ 12 666	13	5 888	221	38	17 784	214	16	34 104	47
2500-3000g 43 161	18	21 145	85	69	64 286	107	41	124 015	33
3001-3500g 112 643	33	55 330	60	152	168 309	90	89	324 019	27
>= 3500g 169 121	44	83 133	53	226	253 133	89	127	484 989	26

Tabelle übernommen aus Mahon et al. [61]; ¹sehr früh geboren; ²moderat früh geboren; ³alle Frühgeborenen; ⁴Termingeborenen; ⁵Post-Termingeborenen
⁶sehr niedriges Geburtsgewicht; ⁷niedriges Geburtsgewicht; ⁸alle mit erniedrigtem Geburtsgewicht

Tabelle 14 Hospitalisierungen durch Pneumokokkenerkrankungen in den ersten 12 Lebensjahren bei Einlingen in Nord Jütland, Aarhus, und Viborg Bezirken, Dänemark von 1980-2001: Hospitalisierung, Personenjahre (PJ) und Raten (pro 100.000 PJ) bezogen auf Alter bei Diagnose, Diagnose und Faktoren bei der Geburt

Geburten	61-144 Monate			0-144 Monate		
	Hospitalisierung	PJ	Rate	Hospitalisierung	PJ	Rate
Gesamt 338 504	128	1 700 927	11	1052	3 340 339	31
Meningitis 338 504	8	1 700 927	<1	119	3 340 339	3
Pneumonie 338 504	168	1 700 927	10	862	3 340 339	26
Septikämie 338 504	6	1 700 927	<1	71	3 340 339	2
Gestationswochen						
< 31 ¹ 2 122	2	8 014	25	21	16 190	130
32-36 ² 12 927	11	62 621	18	65	123 798	53
< 37 ³ 15 049	13	70 634	18	86	139 988	61
37-41 ⁴ 290 677	141	1 461 340	10	860	2 871 997	30
>=41 ⁵ 32 555	27	167 505	16	103	325 852	32
Geburtsgewicht in g						
< 2000g ⁶ 4 492	4	19 379	21	35	38 202	92
2000-2499g ⁷ 8174	9	42 185	21	45	81 138	55
<2500g ⁸ 12 666	13	61 564	21	80	119 340	67
2500-3000g 43 161	27	227 699	12	155	437 145	35
3001-3500g 112 643	48	580 176	8	322	1 127 834	29
>= 3500g 169 121	93	829 285	11	490	1 650 520	30

Tabelle übernommen aus Mahon et al. [61]; ¹sehr früh geboren; ²moderat früh geboren; ³alle Frühgeborenen; ⁴Termingeborenen; ⁵Post-Termingeborenen
⁶sehr niedriges Geburtsgewicht; ⁷niedriges Geburtsgewicht; ⁸alle mit erniedrigtem Geburtsgewicht

4 DISKUSSION

Impfungen stellen weiterhin ein schwieriges Thema in der Versorgung von Frühgeborenen dar, da sich diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Immunisierung oft noch in einem klinisch instabilen Zustand befindet. Dazu kommt die Angst vor schwerwiegenden Nebenwirkungen und, dass die Effektivität der Impfung bei Frühgeborenen mit noch unreifem Immunsystem kritisch betrachtet wird. Zusätzlich haben Eltern meist keine genauen Kenntnisse über den Ablauf der Immunisierung ihrer frühgeborenen Kinder.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die gegenwärtige Literatur zu diesem Thema und den Nutzen-Risiko-Benefit darzustellen.

Sowohl im österreichischen als auch im deutschen und schweizerischen Impfplan findet man Empfehlungen zur Immunisierung von Frühgeborenen. Allen ist gemeinsam, dass Frühgeborene ohne Rücksicht auf ihr Gestationsalter oder Geburtsgewicht im selben chronologischen Alter wie reifgeborene Kinder geimpft werden sollen. Im schweizerischen Impfplan von 2010 wird sogar ein gestraffter Zeitplan für die Impfung bei sehr kleinen Frühgeborenen empfohlen, um einen rechtzeitigen Schutz gegenüber impfpräventablen Erkrankungen gewährleisten zu können [5; 11; 12]. Sowohl im österreichischen als auch im schweizerischen Impfplan gibt es Empfehlungen zur Überwachung von sehr frühgeborenen und instabilen Kindern. Diese sollten, wenn sie zum Zeitpunkt der Impfung noch hospitalisiert sind, kardiologisch und respiratorisch 48 bis 72 Stunden überwacht werden. Sollten bei der Gabe der ersten Dosis schwere Nebenwirkungen auftreten, muss auch bei der zweiten Dosis an ein Monitoring gedacht werden [5; 12]. Im Vergleich dazu gibt es im deutschen Impfplan keine Empfehlungen zum Thema Monitoring bei der Immunisierung dieser Patientengruppe [11].

Trotz dieser sehr eindeutigen Empfehlungen haben Ärzte und Eltern häufig Bedenken den unreifen Säugling im chronologischen Alter zu impfen. Im Mittelpunkt dieser Bedenken stehen meist die Immunogenität der Vakzine bei Frühgeborenen und die Nebenwirkungen, die eine Impfung nach sich ziehen kann.

Die Effektivität beziehungsweise Immunogenität der unterschiedlichen Impfungen spielt auf Grund des noch unreifen Immunsystems eine große Rolle bei den Überlegungen zur altersentsprechenden Immunisierung. Dazu wurden einige Studien in dieser Arbeit untersucht.

Grundsätzlich erreichten Frühgeborene nach der Grundimmunisierung beziehungsweise nach der Boosterdosis protektive Werte für alle Impfkompontenten. Jedoch lagen die mittleren Titerwerte bei Frühgeborenen nach den ersten Impfdosen meist unter denen der Termingeborenen [14; 15; 16; 20; 22; 25]. Zusätzlich konnte, wie in Tabelle 12 dargestellt, gezeigt werden, dass die Anzahl der Frühgeborenen mit protektiven Werten nach der primären Immunisierung geringer war als jene der Termingeborenen.

In den Studien konnten verschiedene Faktoren, die die Immunogenität beeinflussen, festgestellt werden. So zeigte sich am häufigsten das Geburtsgewicht oder das Gestationsalter als Risikofaktor für geringere Protektionsraten [14; 18; 20; 22; 23; 25]. Im Vergleich dazu wurden bei den Studien von Shinefield et al. [26] und Kim et al. [24] keine Unterschiede zwischen Kindern mit unterschiedlichem Geburtsgewicht oder Gestationsalter nachgewiesen. Jedoch wurde in diesen Studien nur auf einzelne Impfkompontenten, wie Hepatitis B, Rücksicht genommen, die allgemein eine sehr hohe Immunogenität aufweisen. Weiters konnten die Gabe von Kortikosteroiden oder Erythrozyten-Konzentraten als Einflussfaktoren nachgewiesen werden [14, 21].

Auch für die Rotavirus-Impfung konnte eine Effektivität bei Frühgeborenen gezeigt werden. Goveia et al. [30] konnten in ihrer Studie eine klinische Effektivität der Impfung bei Frühgeborenen gegenüber einer Gastroenteritis (G1-G4, jeglichen Schweregrades) von 70,3% darstellen. Unabhängig von der Serogruppe konnte eine Effektivität von 73,0% errechnet werden.

Zusätzlich zur Effektivität wurden auch die Nebenwirkungen (systemisch, lokal) nach den einzelnen Impfungen untersucht. In manchen Studien, die vorwiegend die Immunogenität der Vakzine betrachteten, zeigten sich keine Nebenwirkungen [22; 23; 28] oder keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen [25; 26; 28].

Kardiorespiratorische Komplikationen wie Apnoe, Bradykardie und ein Abfall der Sauerstoffsättigung (meist als schwerwiegende Nebenwirkungen bezeichnet) zeigten sich häufig bei Frühgeborenen, bei denen bereits vor der Immunisierung eine ähnliche Symptomatik beobachtet werden konnte [36; 37].

So hatten bei Schulzke et al. [36] bereits 16 Studienteilnehmer vor der Immunisierung eine Apnoe oder Bradykardie. Bei sechs Patienten traten diese Symptome nach Verabreichung der Impfung wieder oder sogar verstärkt auf. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Pourcyrus et al. [37]. Hier litten 15 von 39 Kindern vor der Immunisierung an einer Apnoe, einer Bradykardie oder einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Diese Symptome nahmen nach der Impfung an Frequenz zu. In der Studie von Pfister et al. [34] waren impfassozierte Apnoen seltener zu finden. Bei fünf von 13 Kindern, die bereits während der Immunisierungsphase Apnoen hatten, kam es nach der Impfung vermehrt zur selben Symptomatik. Bei sieben von 65 traten diese Symptome nach der Verabreichung der Impfdosis erneut auf. Gleichzeitig kam es auch häufiger zu Bradykardien bei Kindern, die bereits vor der Impfung eine verringerte Herzfrequenz hatten.

Der zeitliche Ablauf der kardiorespiratorischen Nebenwirkungen wurde in einigen Studien ähnlich, innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach der Impfung, dargestellt [33; 34; 36; 38]. Dadurch ergibt sich auch die im Impfplan aufgeführte Empfehlung zum Monitoring bis zu 72 Stunden nach der Immunisierung.

Die meisten kardiorespiratorischen Nebenwirkungen konnten nach der ersten Impfdosis nachgewiesen werden, wie die Studie von Flatz-Jequier et al. [35] belegte. Wenn kardiorespiratorische Nebenwirkungen bei frühgeborenen Kindern auftraten, konnte beobachtet werden, dass diese nach etwa 48 Stunden wieder verschwunden waren [36; 37; 38].

Diese Komplikationen mussten in den meisten Fällen nicht invasiv behandelt werden [32; 34; 36; 37]. So wurde bei 26 von 39 Kindern mit kardiorespiratorischen Nebenwirkungen in der Studie von Pourcyrus et al. [37] eine Sauerstofftherapie eingeleitet oder der FiO_2 erhöht. Die restlichen 13 Patienten mussten über eine Maske, über CPAP oder mechanisch beatmet werden beziehungsweise musste die bestehende Beatmungssituation nachgebessert werden. In der untersuchten Studiengruppe von Pfister et al. [34]

konnten die meisten kardiorespiratorischen Nebenwirkungen durch taktile Stimulation verbessert werden oder sie klangen spontan ab. Lediglich bei 6% der Fälle musste eine kurzzeitige Beatmung über CPAP oder eine mechanische Ventilation initiiert werden.

Durch die erwähnten Studien konnte also gezeigt werden, dass auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Apnoe oder Bradykardie meist keinen großen Einfluss auf den Verlauf und die weitere Entwicklung der Frühgeborenen hatten.

In keiner der untersuchten Studien kam es zu einem Temperaturanstieg von $> 39,5^{\circ}\text{C}$ [15; 32; 33; 34]. Zudem zeigte sich in der Studie von Omeñaca et al. [15] ein annähernd gleicher Prozentsatz an früh- und reifgeborenen Kindern mit Fieber nach der Impfung.

Bei den lokalen, weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Druckschmerz, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle sowie bei neurologischen Nebenwirkungen wie Irritabilität, Trinkschwäche und Lethargie konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Früh- und Termingeborenen festgestellt werden. Nur bei der Betrachtung der Ausdehnung der lokalen Reaktion, zeigte sich ein Nachteil für Frühgeborene und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht [15; 26; 30; 33].

Speziell im Bezug auf Nebenwirkungen nach Pneumokokken-Impfung fanden Adam et al. [28] in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Termingeborenen. Frühgeborene hatten weniger lokale Reaktionen, jedoch häufiger mildes Fieber. Dennoch waren diese Differenzen nicht signifikant. Auch bei Shinefield et al. [26] gab es keinen signifikanten Unterschied bei Druckschmerz, Schwellung und dem Auftreten von mildem Fieber zwischen Kindern mit normalem oder niedrigem Geburtsgewicht nach der PCV-Impfung.

In der einzigen untersuchten Rotavirusstudie [30], die Frühgeborene eingeschlossen hatte, zeigten sich eine annähernd gleiche Anzahl an Fieber, Diarrhöe, Erbrechen, Irritabilität oder schwerwiegenden Komplikationen bei Früh- und Termingeborenen. Es konnte auch kein Fall von Invagination nachgewiesen werden.

In keiner der genannten Studien konnte ein impfassoziierter Tod nachgewiesen werden.

Vor allem auf Grund dieser zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen und der klinischen Instabilität der Frühgeborenen kommt es häufig zu einer Verzögerung der Immunisierung.

Dies unterstreicht auch die Studie von Batra et al. [40], in der Frühgeborene alle Impfungen betreffend weniger häufig UTD immunisiert waren als Termingeborene. Auch Langkamp et al. [41] kamen in ihrer Untersuchung zu einem ähnlichen Ergebnis. Jedoch zeigten hier auch Kinder mit moderat niedrigem Geburtsgewicht einen signifikanten Unterschied in der UTD-Immunisierung. Bei Batra et al. [40], wiesen nur Kinder < 1500g eine Signifikanz auf. Auch Davis et al. [42], konnten nur bei Kindern < 1500g einen Unterschied zu Termingeborenen in der UTD-Immunisierung feststellen. Im Vergleich zu den gerade genannten Untersuchungen wurde in der Studie von Tilman et al. [43] zwar ein erhöhtes Impfalter bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der einzelnen verabreichten Dosen festgestellt, jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Impfraten.

Die Gründe für eine Verzögerung der Immunisierung können unterschiedlicher Herkunft sein. So wurden in der Studie von Tilman et al. [43] Unwissenheit des Impfalters, unzureichende Entwicklung des Kindes und Erholung des Kindes als Gründe bei den Eltern angegeben. Auch der Gesundheitszustand des Kindes könnte eine Rolle bei der Verzögerung der Immunisierung spielen. Jedoch konnten Davis et al. [42] zeigen, dass beispielsweise Kinder mit einer bestehenden bronchopulmonalen Dysplasie keine signifikanten Unterschiede zu vergleichbaren Kindern im Impfumfang aufwiesen. Dies lässt sich womöglich auf eine intensivere und häufigere Behandlung oder Beobachtung beziehungsweise häufigere Arztbesuche zurückführen.

Immer wieder taucht die Frage nach dem Nutzen-Risiko der Immunisierung auf. Dazu wurden epidemiologische Daten aus Österreich [44; 45; 46; 47; 53] zu impfpräventablen Erkrankungen und die Auswirkungen der einzelnen Krankheiten untersucht. Auch wenn einige impfpräventable Erkrankungen wie Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus in Österreich keine große Rolle mehr spielen beziehungsweise schon seit einigen Jahren nicht mehr aufgetreten sind, ist das

Risiko bei ungeimpften oder unvollständig geimpften Patienten höher eine impfpräventable Infektion zu erleiden als bei vollständig immunisierten Personen [1; 6; 8; 9; 45; 46; 47]. Das geringe Aufkommen dieser Erkrankungen ist auf eine hohe Immunisierungsrate zurückzuführen. Auf Grund von weltweitem Reisen und globaler Migration kommt es jedoch immer häufiger zur Einschleppung und zum Ausbruch von Krankheiten, die zuvor keine Gefahr mehr in Österreich darstellten. Deshalb sollten auch Impfungen gegen Erkrankungen, die nicht mehr so häufig in Österreich auftreten, beibehalten werden. Durch die Einführung der Impfungen konnten die Inzidenzen der Infektionskrankheiten stark verringert werden oder wie bereits erwähnt, Krankheiten wie Tetanus, Poliomyelitis und Diphtherie zu einer Seltenheit gemacht werden [45; 46; 47].

Bei Frühgeborenen konnte zusätzlich ein erhöhtes Risiko an einer impfpräventablen Infektion zu erkranken nachgewiesen werden [48; 57; 58; 59].

In der Studie von Ballow et al. [57] wurde an Hand der Immunglobulinwerte eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Frühgeborenen dargestellt. Für eine Pertussis-Infektion stellen Kinder mit einem Alter unter sechs Monaten, vor allem ungeimpfte oder unvollständig geimpfte Kinder, eine Risikogruppe dar [1; 6; 8; 9]. Dieses erhöhte Risiko konnte auch von Langkamp et al. [58] bei Kindern mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Geburtsgewicht bis zum zweiten Geburtstag nachgewiesen werden. Auch andere Arbeiten [59; 60; 61] kamen zu dem Schluss, dass frühgeborene Kinder oder Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für eine Pertussis- oder Pneumokokken-Infektion hatten.

Bei den meisten impfpräventablen Erkrankungen zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel bei Kindern unter zwei Jahren. Vor allem bei Hepatitis B spielt das Alter der Infektion eine große Rolle. Je jünger das Kind bei der Infektion ist, desto höher ist das Risiko eines chronischen Verlaufs mit Leberzirrhose und/oder hepatozellulärem Karzinom [8].

Gerade aus diesen Gründen sollte vor allem bei Frühgeborenen auf einen rechtzeitigen Schutz für impfpräventable Erkrankungen geachtet werden.

Die spezifischen Auswirkungen der verschiedenen impfpräventablen Erkrankungen bei Frühgeborenen konnten auf Grund einer mangelnden Datenlage zu diesem Thema leider nicht ausreichend dargestellt werden. Es

zeigte sich jedoch, dass durch atypische Krankheitsbilder, die häufig bei Säuglingen und Kleinkindern auftreten, die Diagnose der Erkrankungen schwieriger ist und sich dadurch die entsprechende Therapie verzögern kann.

Bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es trotz einer rechtzeitigen und richtigen Behandlung häufiger zu schwerwiegenden Komplikationen. Auch die Letalitätsraten sind in den meisten Fällen höher in diesem Alter. Bei einer durch *Haemophilus influenzae* Typ b ausgelösten Meningitis kann es zu Hörverlust, Krampfanfällen oder mentaler Retardierung kommen. Auch die Mortalitätsrate ist bei dieser Erkrankung sehr hoch. Bei einer frühen Infektion mit Hepatitis B kommt es mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Chronifizierung mit eventuell nachfolgender Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom. Bei einer Diphtherie Infektion kann eventuell eine Mitbeteiligung des Herzens auftreten, was mit einer hohen Letalitätsrate verbunden ist [1; 6; 8; 9].

Es ist anzumerken, dass die untersuchten Studien meist nicht mit den aktuellen Impfstoffen durchgeführt wurden. Seit Ende letzten Jahres wurde in der europäischen Union ein 13-valenter Pneumokokken Impfstoff zugelassen, der neben den im 7-valenten Impfstoff enthaltenen Serogruppen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F auch noch die Serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F und 19A enthält. Damit deckt er im Wesentlichen die häufigsten Serogruppen, die in Europa eine invasive Pneumokokken-Erkrankungen verursachen, ab. In Österreich wird ein 10-beziehungsweise 13-valenter Impfstoff verwendet, der nur für Kinder mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel einem niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit, kostenlos ist.

Zu dem in Österreich verwendeten Impfstoff Infanrix®hexa wurden nur wenige Studien, die die Effektivität betreffen, miteinbezogen [14; 15; 16; 28]. Auf Grund mangelnder neuer Untersuchungen bezüglich Tetanus-, Polio- oder Diphtherie-Impfstoffen, mussten für diese Impfkomponten ältere Studien herangezogen werden. Weiters war es schwierig Studien zu finden, die sich genau auf das in Österreich angewandte Impfschema beziehen.

Abschließend ist zu sagen, dass die meisten Studien, die die Effektivität und die Nebenwirkungen betreffen, nur eine geringe Anzahl an frühgeborenen Studienteilnehmern untersuchten. Insgesamt waren es etwa 8000 bis 9000 frühgeborene Studienteilnehmer (etwa 7000 in drei Studien [26; 28; 30]). Dadurch

wird der Vergleich zwischen Termin- und Frühgeborenen schwierig, beziehungsweise kann nur selten eine Aussage über das Impfverhalten bei Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters und Geburtsgewichtes gemacht werden. Vor allem werden in den meisten Studien Frühgeborene mit einem sehr geringen Gestationsalter untersucht. Jedoch hat die Mehrzahl der Frühgeborenen bei der Geburt ein Gestationsalter über 32 Wochen.

5 PERSÖNLICHE ÜBERLEGUNGEN

„If you don't like the vaccine, try the disease“. Dieses Zitat von Stanley Plotkin wird häufig bei Diskussionen rund um Impfungen und ihre Nebenwirkungen vorgebracht. Damit soll veranschaulicht werden, dass das Ausmaß der Infektion mit einer impfpräventablen Erkrankung und die eventuell auftretenden Folgeerscheinungen dieser Krankheit viel schwerwiegender sind, als die Nebenwirkungen die nach einer Impfung auftreten können.

Gerade da Frühgeborene eine erhöhte Infektanfälligkeit haben, muss auf einen rechtzeitigen und ausreichenden Schutz gegenüber impfpräventablen Erkrankungen geachtet werden. Denn vor allem Säuglinge und Kleinkinder zeigen immer wieder schwere Krankheitsverläufe beziehungsweise kommt es bei diesen Patienten häufiger zu schwerwiegenderen Komplikationen. Es konnte gezeigt werden, dass Impfungen auch bei Frühgeborenen effektiv sind und somit die Inzidenzen der unterschiedlichen Krankheiten verringern können. Dadurch wird der Nutzen der Immunisierung bei Frühgeborenen bewiesen und überwiegt in vielen Dingen das Risiko einer Nebenwirkung.

Ich denke, dass Impfungen bei klinisch instabilen Frühgeborenen sehr gut überlegt sein müssen. Ein ausreichendes Monitoring ist unumgänglich bei der Immunisierung instabiler frühgeborener Kinder. Deshalb sollte diese Patientengruppe noch während der ersten Hospitalisierung zum ersten Mal geimpft werden. Dadurch können Nebenwirkungen sofort diagnostiziert und behandelt werden.

Ich bin der Meinung, dass man Eltern genauer über die Impfungen, deren Nutzen beziehungsweise Nebenwirkungen und Risiken der impfpräventablen Erkrankungen informieren muss. So können sie sich ein besseres Bild darüber machen und eine sichere Entscheidung für ihr Kind treffen. Befindet sich das Frühgeborene zum Impfzeitpunkt in einem wirklich kritischen Zustand, kann eventuell eine kurzfristige Verzögerung der Impfung in Kauf genommen werden.

Eine Impfung ist ein invasiver Eingriff, der immer mit Risiken verbunden bleiben wird. Der Nutzen, der jedoch daraus gezogen werden kann, ist meines Erachtens weitaus größer als die Risiken. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass auf Grund von Impfungen die Inzidenzen der impfpräventablen Krankheiten

zurückgegangen sind, beziehungsweise einzelne Erkrankungen wie Tetanus, Diphtherie und Poliomyelitis nicht mehr oder nur noch selten in Österreich auftreten. Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch auch, dass zum Beispiel Pertussis wieder häufiger aufgetaucht ist, da viele Menschen, vor allem Jugendliche und Erwachsene, nicht mehr gegen diese Erkrankung geimpft sind und somit auch als Überträger dienen können. Vor allem auf Grund von Migration und weltweitem Reisen kommt es immer wieder zum Auftreten von (fast) „ausgerotteten“ Erkrankungen in Österreich. Darum ist es wichtig Kindern einen ausreichenden Schutz gegenüber diesen Krankheiten zu gewähren, auch wenn damit ein gewisses Risiko von Impfnebenwirkungen gegeben ist. Es muss jedoch zur Kenntnis genommen werden, dass die meisten Nebenwirkungen nicht schwerwiegend sind. Sind sie es doch, haben sie meist keinen längerfristigen Einfluss auf die Gesundheit des Kindes im Gegensatz zu den Komplikationen, die durch eine Krankheit hervorgerufen werden können.

6 LITERATURLISTE

[1] Plotkin SA. Vaccines. 5th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2008.

[2] Remington JS. Infectious diseases of the Fetus and the Newborn. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2006.

[3] Impfplan 2008 Österreich. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss: 6. November 2007)

[3a] Impfplan 2008 Österreich. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss: 6. November 2007). Seite 14

[4] Impfplan 2009 Österreich. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss: 14. Oktober 2008)

www.docs4you.at/Content.Node/Vorsorgemedizin/Impfungen/impfplan-2008.php;
letzter Zugriff 29.01.2011

[5] Impfplan 2010 Österreich, korrigiert. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss: 2. März 2010)

www.bmg.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0780&doc=CMS1038913010412;
letzter Zugriff 29.01.2011

[5a] Impfplan 2010 Österreich: korrigiert. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impfausschuss: 2. März 2010). Seite 30

www.bmg.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0780&doc=CMS1038913010412;
letzter Zugriff 29.01.2011

[6] Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie Duale Reihe. 3. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart (Germany): Georg Thieme Verlag KG; 2007.

[7] European medicines agency EMEA. Summaries of product characteristic (Rotateq® + Infanrix®Hexa)

www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500054185; letzter Zugriff 29.01.2011

www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500032505; letzter Zugriff 29.01.2011

[8] Red Book Online: report of the Committee on Infectious Diseases. American Elk Grove Village (IL): Academy of Pediatrics.

<http://aapredbook.aappublications.org/>; letzter Zugriff 29.01.2011

[9] Jenson HB., Baltimore RS. Pediatric infectious diseases: principals and practice. 2nd ed. Philadelphia (PA): Saunders 2002.

[10] Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis: epidemiology, clinical, microbiological and serological perspectives. *Pediatric Infect Dis J.* 2005 May;24(5 Suppl):S25-34.

[11] Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epidemiologisches Bulletin* 2.August 2010/ Ausgabe Nr. 30.

www.rki.de/cln_178/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfempfehlungen/Impfempfehlungen__node.html?__nnn=true; letzter Zugriff 29.01.2011

[12] Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Schweizerischer Impfplan. Stand Januar 2010.

www.bag.admin.ch/ekif/04423/04428/index.html?lang=de; letzter Zugriff 29.01.2011

[13] Center of disease control CDC; Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 through 6 Years – United States 2010.

www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#hcp; letzter Zugriff 29.01.2011

- [14] Omeñaca F., Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e179-85.
- [15] Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, Dal-Ré R. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria–tetanus–acellular pertussis–hepatitis B virus–inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1292-8.
- [16] Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D’Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):498-504.
- [17] Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, Samuelson J, Barkin R, Douglas S, Polin R. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *J Pediatr*. 1985 Aug; 107(2):184-8.
- [18] Koblin BA, Townsend TR, Muñoz A, Onorato I, Wilson M, Polk BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 Oct;7(10):704-11.
- [19] Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunization in term and preterm infants. *Arch Dis Child*. 1995 Mar;72(3):230-2.
- [20] Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MPE, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003 Mar;88(3):206–10

[21] MJ Robinson, F Campbell, P Powell, D Sims, C Thornton. Antibody response to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F69–F71

[22] Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpper K, Dulkerian S, West DJ, Gewolb IH. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E14.

[23] Gołebowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokół D, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1999 Apr;158(4):293-7.

[24] Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, DeMaio J, West DJ, Jawad AF, Watson B. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):534-6

[25] Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics*. 1999 May;103(5):e60.

[26] Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):182–6.

[27] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187–95

[28] Adam D, Fehle K. Safety and effectiveness against respiratory tract infections for pneumococcal conjugate vaccine co-administered with routine vaccine combinations. *Vaccine* 2008 Nov 5;26(47):5944–51.

[29] Linder N, Yaron M, Handsher R, Kuint J, Birenbaum E, Mazkereth R, Lubin D, Mendelson E, Safirir O, Reichman B. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):128-30.

[30] Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, DiNubile MJ. REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1099–104

[31] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM., Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human– bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(3):23-33.

[32] Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J. Paediatr Child Health*. 2005 Aug;41(8):441–43

[33] Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*. 2001 Aug;90(8):916-20

[34] Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr*. 2004 Jul;145(1):58-66

[35] Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr*. 2008 Sept;153(3):429-31

- [36] Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, Fahnenstich U. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul; 164(7): 432–435
- [37] Pourcyrous M, Korones SB, Arheart KL, Bada HS. Primary immunization of premature infants with gestational age <35 Weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. *J Pediatr* 2007 Aug;151(2):167-72
- [38] Massroor Pourcyrous, Sheldon B. Korones, Dennis Crouse and Henrietta S. Bada. Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Abnormal Cardiorespiratory Responses to Immunization in Premature Infants. *Pediatrics* 1998;101;e3
- [39] Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Chevart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Marcías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavía-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckenoghe A, Clemens R, De Vos B, O’Ryan M.; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006 Jan 5;354(1):11-22
- [40] Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy SM, Ward JI; Vaccine Safety Datalink. Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):951-58
- [41] Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children. A nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):167-72

[42] Davis RL; Rubanowice D; Shinefield HR; Lewis N, Gu D, Black SB, DeStefano F, Gargiullo P, Mullooly JP, Thompson RS, Chen RT. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. JAMA. 1999 Aug 11;282(6):547-53

[43] Tillmann BU, Tillmann HC, Nars PW, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. Acta Paediatr. 2001 Dec;90(12):1421-6.

[44] Bundesministerium für Gesundheit
<http://www.bmg.gv.at/>; letzter Zugriff 29.01.2011

[45] Monatliche Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 2010. Bundesministerium für Gesundheit
[http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Statistiken/Monatliche_Statistik_meldepflichtiger_Infektionskrankheiten_ab_2010](http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Statistiken/Monatliche_Statistik_meldepflichtiger_Infektionskrankheiten_ab_2010;);
letzter Zugriff 29.01.2011

[46] Jahresausweise über angezeigte übertragbare Krankheiten ab 2000. Bundesministerium für Gesundheit
http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Statistiken/Jahresausweise_ueber_angezeigte_uebertragbare_Krankheiten_ab_2000;
letzter Zugriff 29.01.2011

[47] Mag. Andreas Birner (ÖBIG), DI Anton Hlava (ÖBIG), GD SL MedR. Dr. Hubert Hrabčík (BMGF, Kapitel 4), DDr. Reinhild Strauss (BMGF, Kapitel 4), DI Petra Winkler (ÖBIG), Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Infektionskrankheitenbericht 2006..
http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Epidemiologie/Oesterreichischer_Infektionskrankheitenbericht_2006; letzter Zugriff 29.01.2011

[48] Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants.. Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. Emerg Infect Dis. 2010 Mar;16(3):455-63.

[49] Watt Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, Cherian T; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae Typ b in children under 5 years of age: global estimates. Lancet. 2009 Sep 12;374(9693):903-11.

[50] The Global Burden of disease: 2004 update. WHO
www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
letzter Zugriff 29.01.2011

[51] Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirt M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996-2003 : estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. Vaccine. 2006 Aug;24(33-34):5960-5.

[52] Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Stanek G, Khanakah G, Kollaritsch H. Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria. Pediatr Infect Dis J. 2007 Sep;26(9):806-810.

[53] Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH. Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz. Pneumokokken – Jahresbericht der nationalen Referenzzentrale 2009.
http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Newsletter_Public_Health/Archiv_2010/Pneumokokken_Jahresberichte_der_Nationalen_Referenzzentrale;
letzter Zugriff 29.01.2011

- [54] Rendi-Wagner P, Georgopoulos A, Kundi M, Mutz I, Nowak J, Mikolasek A, Vecsei A, Kollaritsch H. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Austria. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):826-31.
- [55] Strauss R, Sagl M, Wewalka G, Dierich M, Baumhackl u, Holzmann H, Marth E, Kuderna C, Hrabcik H, Mutz I.. WHO-Eradikationsprogramm für Poliomyelitis; Status quo und Umsetzung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr.* 2008 Apr;120(7-8):210-16(7)
- [56] Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kornik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Apr;29(4):319-23
- [57] Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C.. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: Concentrations of Plasma Immunglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res.* 1986bSept;20(9):899-904
- [58] Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996 May;128(5 Pt 1):654-9.
- [59] Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Mar;28(3):194-8.
- [60] Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, Kalsoff MS, Koch A, Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Melbye M. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr;44(8):1051–6.

[61] Mahon BE, Ehrenstein V, Nørgaard M, Pedersen L, Rothman KJ, Sørensen HAT. Perinatale riskfactors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population based cohort study. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):e804-12.

Lebenslauf



Name: Maier Julia Gabriele
Geboren: 04.11.1985 in Steyr, OÖ
Adresse: Hilmteichstraße 75/4
8010 Graz
Staatsangehörigkeit: Österreich
Religionsbekenntnis: röm. kath.
Familienstand: ledig
Telefon: 0650/6041185
E-mail: j_maier@gmx.at

Ausbildung:

1992 – 1996 Volksschule Garsten
1996 – 2004 BG Steyr Werndlpark,
Matura abgelegt im Juni 2004
Okt 2004 – lfd. Medizinische Universität Graz; Humanmedizin
1. Studienabschnitt abgeschlossen 07/2005
2. Studienabschnitt abgeschlossen 11/2009

Famulaturen:

August 2006 LKH-Steyr:
Abteilung für Orthopädie (4 Wochen)
Juli 2007 LKH-Steyr:
Abteilung für Chirurgie (4 Wochen)
August 2008 Hue Central Hospital (Vietnam):
Abteilung für Innere Medizin (4 Wochen)
August/September 2009 LKH-Steyr:
Abteilung für Innere Medizin (2Wochen)
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde (2Wochen)

Praktisches Jahr:

Sommersemester 2010

1. Fächergruppe Chirurgie: Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal
3. Fächergruppe Kinder- und Jugendheilkunde: Hospital de crianças Maria Pia, Porto, Portugal

Wintersemester 2011

2. Fächergruppe Innere Medizin: Krankenhaus der Elisabethinen, Graz
Allgemeinmedizinfamulatur: Dr. Ilse Hellemann-Geschwinder, Kastelfeldgasse, Graz

Sprachkenntnisse:

Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Wort und Schrift)
Portugiesisch (Wort und Schrift)
Spanisch (Grundkenntnisse)

Weitere Kenntnisse:

Computerkenntnisse in Word, Excel und Powerpoint