



Richtlinien und Empfehlungen

Impfung von Frühgeborenen

Stand: Januar 2009

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF), der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN) und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

Das Wichtigste in Kürze

Frühgeborene sind besonders anfällig für Infektionen, von denen sich einige durch eine Impfung verhindern lassen. Diese Anfälligkeit hängt im Wesentlichen mit den geringen Antikörpertitern bei Geburt und der raschen Abnahme der von der Mutter übertragenen Antikörper ab. In der Schweiz sind rund 1% der Neugeborenen betroffen (ca. 750 Kinder pro Jahr). Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko durch Pertussis (gemäss amerikanischen Daten treten 30% der Todesfälle bei Frühgeborenen auf), von Erkrankungen durch Pneumokokken (RR 9,6), Haemophilus influenzae Typ b, sowie Influenza (Verdacht trotz geringer Evidenz). Wegen dem vorzeitigen Verschwinden der mütterlichen Antikörper können Masern und Varizellen früher auftreten. Diese Kinder benötigen daher einen möglichst frühen Impfschutz. Eine Arbeitsgruppe, bestehend aus Mitgliedern der EKIF, der Schweizerischen Gesellschaften für Neonatologie und Pädiatrie und des BAG, hatte sich deshalb zum Ziel gesetzt, folgende Aspekte zu überprüfen: die vorliegenden Daten zu den Risiken von durch Impfungen vermeidbaren Infektionskrankheiten bei Frühgeborenen, die Möglichkeit, selbst bei den kleinsten Frühgeborenen frühzeitig ausreichende Impfantworten zu induzieren, sowie die Impfschemata, die sich potenziell am besten für diese besonders anfällige Gruppe eignen. Aus diesen Arbeiten wurde der Schluss gezogen, dass es gerechtfertigt ist, für Kinder, die vor der 33. Gestationswoche oder mit einem Geburtsgewicht von <1500 g geboren werden, einen gestrafften Impfplan zu empfehlen. Dieser Impfplan wird ergänzt durch

spezifische Empfehlungen für die Familienangehörigen.

Grundsätzlich sollten alle Säuglinge und insbesondere jene, die in der 33. bis 37. Gestationswoche geboren werden, von ohne Verzögerung durchgeführten Impfungen (mit 60, 120 und 180 Tagen) profitieren können.

Beschleunigtes Impfschema:

- Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ b (+/- Hepatitis B): 3 Dosen eines kombinierten Impfstoffs im Alter von 2, 3 und 4 Monaten, gefolgt von einer Auffrischimpfung mit 12–15 Monaten.
- Impfung gegen Pneumokokken: 3 Dosen eines konjugierten Impfstoffs im Alter von 2, 3 und 4 Monaten, gefolgt von einer Auffrischimpfung mit 12 Monaten.
- Impfung gegen Influenza: zwei halbe Dosen Subunit- oder Splitvakzine im Abstand von vier Wochen ab dem Alter von 6 Monaten in den ersten zwei Wintern (im zweiten Winter ist eine einzelne halbe Dosis ausreichend).
- MMR-Impfung: erste Dosis eines kombinierten Impfstoffs im Alter von 9 Monaten (im Alter von 6 Monaten bei erhöhtem Risiko, z.B. bei Fällen in der Umgebung) und zweite Dosis mit 12 Monaten (eine dritte Dosis ist nicht notwendig).
- Ergänzende Impfung gegen Meningokokken der Gruppe C, falls diese als wichtig beurteilt wird: eine Dosis eines konjugierten Impfstoffs mit 12–15 Monaten.
- Kinder von HBsAg-positiven Müttern: ab Geburt 3 bis 4 Dosen HB-

Impfstoff und HB-Immunglobulin. Serologische Kontrolle des Impferfolgs.

- Impfung gegen Tuberkulose (BCG): Frühgeborene, die möglicherweise im ersten Lebensjahr Tuberkulose exponiert sind, sollten vor Austritt aus der Neonatologie/Geburtsklinik geimpft werden.

Vorsichtsmassnahmen

Die instabilsten Frühgeborenen, die zum Zeitpunkt ihrer Impfung noch hospitalisiert sind, müssen während mindestens 48 Stunden kardiopulmonal überwacht werden. Frühgeborenen, die innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Impfung mit einer deutlichen Erhöhung der Brady-/Apnoe reagiert hatten, muss diese kardiopulmonale Überwachung auch bei der zweiten Impfung angeboten werden, selbst wenn dies einen erneuten 48-stündigen Spitalaufenthalt erfordert. Zurzeit deutet nichts darauf hin, dass bei den folgenden Impfdosen eine kardiopulmonale Überwachung erforderlich ist (ausser der Arzt erachtet eine solche als notwendig). Letzteres gilt auch, unabhängig vom Gestationsalter, für Frühgeborene, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung (60 Tage) nicht mehr hospitalisiert sind.

Impfempfehlungen für das Umfeld von Frühgeborenen

Die rasche Abnahme der mütterlichen Antikörper setzt Frühgeborene einem frühen Risiko von Infektionskrankheiten aus und dieses Risiko hält auch deutlich länger an als bei termingeborenen Säuglingen. In den ersten Lebensmonaten beruht der Schutz der Frühgeborenen des-

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten.

Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

Mitglieder: C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; S. Stronski Huwiler, Zürich; P. Trefny, Luzern; B. Vaudaux, Lausanne.
Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen

Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (SGN)

R.E. Pfister, Genf, im Name der Arbeitsgruppe «Impfung von Frühgeborenen»

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie, Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie. Impfung von Frühgeborenen. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2009.

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache

halb in erster Linie auf der Verhinderung von Ansteckungen. Neben den grundlegenden Hygieneregeln (Händewaschen usw.) lässt sich das Expositionsrisiko bei Frühgeborenen mit gewissen Impfungen erheblich senken, die vor oder direkt nach der Geburt bei den Eltern und Geschwistern durchzuführen sind.

Empfehlungen

- Impfung gegen Pertussis: Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <16 Jahren. Allenfalls Auffrischung bei den Eltern (wird gegenwärtig evaluiert).
- Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b: Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <5 Jahren.

- Impfung gegen Pneumokokken: Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <2 Jahren.
- Impfung gegen Grippe: Impfung des familiären Umfelds (erste zwei Winter) und des beteiligten Medizinalpersonals.
- Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln: Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes des gesamten familiären Umfelds.
- Impfung gegen Varizellen: Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes des gesamten familiären Umfelds.

Vergütung der Impfungen

Die Kosten der empfohlenen Impfungen bei Frühgeborenen und beim familiären Umfeld werden von

der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, mit Ausnahme der Grippeimpfung des familiären Umfelds und der Pertussisimpfung der Eltern. Die Varizellenimpfung beim familiären Umfeld von Frühgeborenen wird seit dem 1. Januar 2009 von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen.

Stichworte:

Immunkompetenz, Impfantworten, Impfsicherheit, Impfeempfehlungen, Impfeempfehlungen für das familiäre Umfeld, Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, *Haemophilus influenzae* Typ b, Hepatitis B.

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
Einleitung	6
Frühgeborene in der Schweiz	6
Abbildung: Verteilung des Gestationsalters bei der Geburt	6
Infektionsrisiken bei Frühgeborenen, die durch Impfung vermeidbar sind	7
Tabelle 1: Mütterliche Antikörper bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt	7
Tabelle 2: Einfluss des Gestationsalters auf die Titer der mütterlichen Antikörper bei Frühgeborenen	7
Immunkompetenz und Impfantworten der Frühgeborenen	8
Kombinierte Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, Pertussis und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (DTPa-IPV/Hib)	8
Pneumokokkenimpfung	8
Hepatitis-B-Impfung	9
Grippeimpfung	9
Masern-Mumps-Röteln-Impfung	9
Weitere Impfungen und passive Prophylaxe bei Frühgeborenen	9
Impfsicherheit bei Frühgeborenen	9
Verzögerte Impfung der Frühgeborenen in der Schweiz	10
Empfehlung für eine frühzeitige Impfung: Daten des Kantons Genf	11
Sind besondere Empfehlungen für die Impfung von Frühgeborenen notwendig?	11
Impfschema für Kinder, die vor der 33. Gestationswoche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden	12
Tabelle 3: Impfung von Kindern, die vor Woche 33 oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden	12
Impfempfehlungen für das Umfeld von Frühgeborenen	13
Tabelle 4: Impfungen des Umfelds von Kindern, die zu früh oder mit einem tiefen Geburtsgewicht geboren werden	13
Literatur	14

Einleitung

Frühgeborene sind besonders anfällig für Infektionen, von denen sich einige durch eine Impfung verhindern lassen. Da in den 1980er-Jahren keine spezifischen Empfehlungen bestanden, wurden damals zwei empirische Vorgehensweisen für die Impfung der als besonders gefährdet geltenden Frühgeborenen angewendet: Entweder wurde die Impfung später verabreicht, indem sie um das Gestationsalter korrigiert und der vorgesehene Termin für die Verabreichung der ersten Dosis um zwei bis drei Monate hinausgeschoben wurde [1], oder die Frühgeborenen wurden mit einer halben Impfstoffdosis geimpft. In verschiedenen Studien, die zwischen 1985 und 1990 durchgeführt wurden, zeigte sich jedoch deutlich, dass diese empirischen Vorgehensweisen nicht berechtigt und auch nicht optimal sind [2–4]. Daraus entstand die derzeitige Empfehlung, mit der Impfung von Frühgeborenen nicht mehr zuzuwarten und sie im gleichen chronologischen Alter wie bei termingeborenen Kindern und mit den gleichen Impfdosen durchzuführen.

Im Verlauf der letzten zehn Jahre wurden in Europa und in den Vereinigten Staaten jedoch verschiedene weitere Studien durchgeführt, die zeigten, dass Frühgeborene in Bezug auf bestimmte früh auftretende Infektionen signifikant höhere Risiken aufweisen als termingeborene Kinder, obwohl die Impfpläne in vielen europäischen Ländern tendenziell eine frühere Impfung (Beginn mit zwei statt mit drei Monaten) und kürzere Abstände (ein Monat statt zwei Monate) vorsehen, um frühzeitig einen ausreichenden Impfschutz zu gewährleisten, insbesondere gegen Keuchhusten und invasive Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b. Die Primovakzination wird in Deutschland, Frankreich, Österreich, Belgien und in zahlreichen weiteren Ländern zurzeit für alle Kinder mit zwei, drei und vier Monaten empfohlen. In diesen Ländern werden die Frühgeborenen somit frühzeitig geimpft, im Gegensatz zu den Kindern, die in der Schweiz und in Spanien geboren werden: Als einzige europäische Länder haben diese das Impfschema 2-4-6 Monate für die ersten drei Dosen beibehalten.

Da wie so oft keine für die Schweiz spezifischen epidemiologischen Daten vorliegen, lassen sich die Infektionsrisiken, denen Frühgeborene ausgesetzt sind, nicht genau bestimmen. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass sie geringer sind, als die Risiken in den umliegenden Ländern. Die Anerkennung der spezifischen Voraussetzungen bei Frühgeborenen hat im Übrigen in der Schweiz bereits zu spezifischen Empfehlungen für die Impfung der Frühgeborenen gegen Pneumokokken (drei Dosen + eine Auffrischimpfung) und gegen Masern (mit neun und zwölf Monaten) sowie für die passive Prophylaxe von RSV-Infektionen geführt [5-7]. Zudem haben kürzlich durchgeführte Studien gezeigt, dass in der Schweiz wie in anderen Ländern die Impfung der Frühgeborenen oft viel später begonnen und abgeschlossen wird als bei termingeborenen Kindern, wodurch das Expositionsrisiko dieser besonders anfälligen Kinder noch erhöht wird [8].

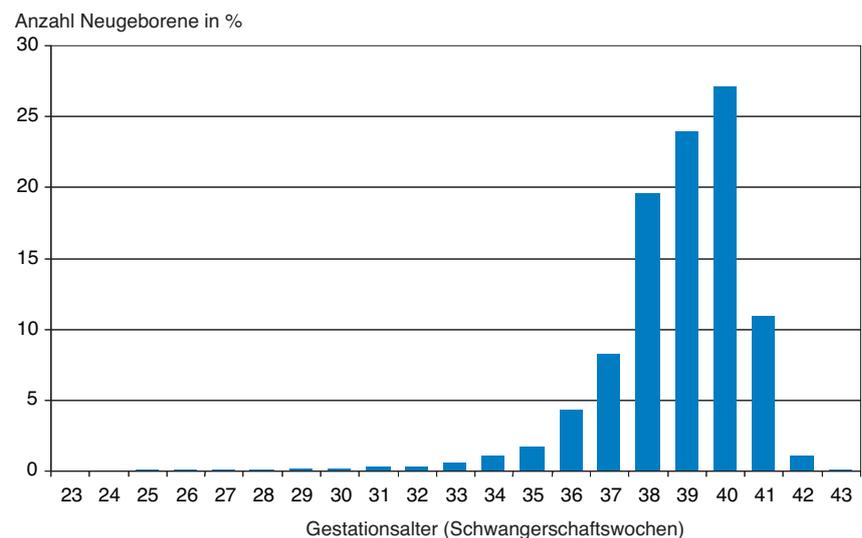
Eine Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie und des Bundesamtes für Gesundheit hatte sich deshalb zum Ziel gesetzt, folgende Aspekte zu überprüfen: die vorliegenden Daten zu den Risiken von durch Impfungen vermeidbaren Infektionskrankheiten bei Frühgeborenen, die Möglichkeit, selbst bei den kleinsten Frühgeborenen frühzeitig eine

ausreichende Impfantwort zu induzieren, sowie die Impfschemata, die sich potenziell am besten für diese besonders anfällige Gruppe eignen. Aus diesen Arbeiten wurde der Schluss gezogen, dass es gerechtfertigt ist, für Kinder, die in der Schweiz vor der 33. Gestationswoche geboren werden, einen gestrafften Impfplan zu empfehlen und bei Kindern, die zwischen der 33. und der 37. Gestationswoche geboren werden, auf die besondere Bedeutung einer ohne Verzögerung durchgeführten Impfung (mit 60, 120 und 180 Tagen) hinzuweisen.

Frühgeborene in der Schweiz

Von den 73 000 Geburten, die jährlich in den Schweizer Spitälern verzeichnet werden, erfolgen rund 6000 (8–9%) zu früh, d. h. vor der vollendeten 37. Gestationswoche [9]. Rund 750 Kinder (1%) werden gar vor der 33. Gestationswoche geboren (siehe Abb.). Die verbesserte Versorgungsqualität im Bereich der Neonatologie hat dazu geführt, dass diese sehr früh geborenen Kinder eine bessere Überlebenschance haben. In der Regel benötigen sie jedoch längere Spitalaufenthalte und befinden sich daher im Alter der ersten Impfungen meist noch im Spital.

Abbildung
Verteilung des Gestationsalters bei der Geburt
(Bundesamt für Statistik ISBN 978-3-303-14111-3)



Infektionsrisiken bei Frühgeborenen, die durch Impfung vermeidbar sind

In den ersten Lebensmonaten besteht eine besonders hohe Anfälligkeit für virale und bakterielle Infektionen. Einzelne dieser Infektionen lassen sich durch eine Impfung verhindern. Das grösste Risiko besteht für Keuchhusten. Die meisten durch Keuchhusten bedingten Todesfälle treten bei Kindern unter sechs Monaten auf, bei denen die Impfungen aufgrund ihres Alters noch nicht abgeschlossen sind [10–12]. In den Vereinigten Staaten, in Kanada und in Europa ist seit einigen Jahren bei kleinen Säuglingen ein markanter Wiederanstieg des Keuchhustenrisikos zu beobachten [13–15]. Gründe für diese Zunahme sind eine bessere Erkennung der Krankheit (neue Diagnosemethoden), aber auch die generelle Impfung, wodurch die Zirkulation von *B. pertussis* zurückgegangen ist. Dies bedeutet, dass für Jugendliche und Erwachsene weniger Gelegenheiten für einen Booster durch Wildviren bestehen (somit werden einige dieser Personen erneut suszeptibel für eine Erkrankung und können eine Infektionsquelle für Säuglinge bilden). Dieses Risiko betrifft alle Säuglinge, insbesondere aber Frühgeborene, bei denen das Apnoerisiko doppelt so hoch ist wie bei termingeborenen Kindern [16]. Ein erheblicher Teil der Todesfälle durch Keuchhusten, die in den USA verzeichnet werden, tritt deshalb bei Frühgeborenen auf [17]. Doch dies ist wahrscheinlich nur die Spitze eines Eisbergs. Denn nach neueren Studien tritt Keuchhusten häufig (15%) bei kleinen Säuglingen auf, die sich wegen einer Bronchiolitis ohne klinischen Verdacht auf Keuchhusten in intensivmedizinischer Behandlung befinden [18], selbst wenn ein Schnelltest auf das respiratorische Synzytialvirus (RSV) positiv ist [19].

Bei Frühgeborenen ist auch das Risiko von invasiven Pneumokokkeninfektionen erhöht. In den USA wurde im Vergleich zu termingeborenen Kindern ein ca. zehnfach höheres Risiko festgestellt [20]. Nachgewiesen wurde zudem ein erhöhtes Risiko einer invasiven Infektion mit *Haemophilus influenzae* Typ b [21]. Das erhöhte Grippeerisiko ist ebenfalls anerkannt [22], obwohl die verfügbaren Daten weni-

ger umfangreich sind. Das Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung des Hepatitis-B-Virus besteht sowohl bei frühgeborenen als auch bei termingeborenen Kindern. Dazu liegen in der Schweiz bereits spezifische Empfehlungen vor [23]. Schliesslich haben Frühgeborene, bei denen die mütterlichen Antikörper rasch zurückgehen, ein viel höheres Risiko, im ersten Lebensjahr an Masern oder Varizellen zu erkranken [24–26].

Die besondere Anfälligkeit von Frühgeborenen für Infektionskrankheiten, die sich mit Impfungen verhindern lassen, ist hauptsächlich auf den tiefen

Titer an mütterlichen Antikörper zurückzuführen. Da die mütterlichen Antikörper hauptsächlich im dritten Schwangerschaftstrimenon durch aktiven Transport übertragen werden, hängt ihr Titer bei der Geburt direkt vom Gestationsalter ab (Tabellen 1 und 2). Während termingeborene Kinder einen IgG-Titer von etwa 10 g/l aufweisen (d. h. mütterlicher Titer \pm 5–10%), ist dieser Titer bei Frühgeborenen [27, 28] oder bei Kindern mit geringem Geburtsgewicht viel niedriger (1000–1500 g: 5,4 g/l; 500–1000 g: 3,7 g/l) [29, 30].

Tabelle 1

Mütterliche Antikörper bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt (g/l) – Daten aus der Schweiz [nach 30]

Gestationsalter	IgG gesamt	IgG1	IgG2a
35–42 Wochen	11.21 \pm 1.95	8.94 \pm 1.66	1.29
28–33 Wochen	5.91 \pm 1.53	4.37 \pm 1.24	0.67

Tabelle 2

Einfluss des Gestationsalters auf die Titer der mütterlichen Antikörper bei Frühgeborenen (g/l) [nach 28]

Gestationsalter	Alter			
	Geburt	2–3 Wochen	4–5 Wochen	6–7 Wochen
IgG1				
35–37 Wochen	5.95 \pm 1.86	5.23 \pm 1.33	NB	NB
31–34 Wochen	3.75 \pm 0.73	3.53 \pm 0.65	2.52 \pm 0.44	NB
27–30 Wochen	2.71 \pm 0.65	2.96 \pm 0.56	2.15 \pm 0.35	1.73 \pm 0.36
IgG2				
35–37 Wochen	1.74 \pm 0.75	1.58 \pm 0.46	NB	NB
31–34 Wochen	1.11 \pm 0.32	1.20 \pm 0.28	0.69 \pm 0.21	NB
27–30 Wochen	0.91 \pm 0.36	1.38 \pm 0.90	0.89 \pm 0.53	0.64 \pm 0.23

NB: nicht bestimmt

Die enge Korrelation zwischen dem Gestationsalter und dem Titer der mütterlichen Antikörper bei der Geburt bietet eine klare physiologische Erklärung für die erhöhte Anfälligkeit von Frühgeborenen, die vor der 33. Woche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden, im Vergleich zu älteren Frühgeborenen oder termingeborenen Kindern. Die Titer der mütterlichen Antikörper nehmen rasch ab und damit auch der Anteil der Kinder mit einem ausreichenden Titer für den Schutz vor Infektionen [31]. So sind bereits zwei Monate nach der Geburt bei den meisten Frühgeborenen keine Antikörper gegen Keuchhusten [31], *H. influenzae*

zoe b [32, 33] und Pneumokokken [34] mehr nachweisbar. Sechs Monate nach der Geburt weisen vor der 33. Gestationswoche geborene Kinder auch keine mütterlichen Antikörper gegen Masern und Varizellen mehr auf [24–26]. Da die durch das Stillen übertragenen mütterlichen Antikörper nicht über die Darmschleimhaut aufgenommen werden, besteht bei gestillten Kindern weder ein höherer noch ein länger anhaltender passiver Schutz vor diesen Krankheiten.

Vor der 33. Woche geborene Kinder sind somit am anfälligsten für Infektionen. Schwieriger ist es, das zusätzli-

che Infektionsrisiko der 5000–6000 Neugeborenen genau zu beziffern, die in der Schweiz jedes Jahr zwischen der 33. und der vollendeten 37. Woche geboren werden. Wahrscheinlich liegt es zwischen dem Risiko der sehr früh geborenen und der termingeborenen Kinder.

Immunkompetenz und Impfantworten der Frühgeborenen

Das nachgewiesene erhöhte Risiko bei Frühgeborenen für Infektionskrankheiten, die sich durch eine Impfung vermeiden lassen, gab Anlass für weitere Studien über die globale Immunkompetenz dieser Kinder. Im Alter von acht Wochen, in dem in der Regel die erste Impfung empfohlen wird, weisen Frühgeborene eine geringere absolute Lymphozytenzahl (T und B) auf, und im Alter von sieben Monaten besteht dieser Unterschied weiterhin bei den T-Lymphozyten [35]. Das Spektrum der B-Lymphozyten ist anfangs ebenfalls kleiner [36], obwohl keine Hinweise bestehen, dass dies die Fähigkeit zur Antigenerkennung einschränkt.

Trotzdem belegen unterdessen zahlreiche Studien, dass die Frühgeborenen Impfantworten induzieren können, die einen ausreichenden Schutz gewährleisten. Darunter befinden sich nur wenige Studien zur Impfwirksamkeit, für die Tausende von Kindern mit dem gleichen Gestationsalter rekrutiert werden müssten. Doch die Schutzwirkung, die durch die heutigen Impfstoffe vermittelt wird, wird hauptsächlich durch die Induktion von Impfantikörpern erreicht. Daher lassen sich über den Titer der spezifischen IgG relativ einfach die Impfstoffe/Impfschemata ermitteln, mit denen selbst bei den anfälligsten Frühgeborenen ausreichende Impfantworten induziert werden können.

Die Immunkompetenz hängt generell von der prä- und postnatalen Reifung der Lymphorgane und von der Abnahme der mütterlichen Antikörper ab, die mit den Impfantworten interferieren könnten. Eine Rolle spielt auch, ob der klinische Verlauf komplikationslos ist oder ob Komplikationen auftreten (Sepsis, Enterokolitis, Steroide, Immunglo-

buline usw.). Die Bedeutung der pränatalen Reifung zeigt sich darin, dass die Impfantworten mit jeder zusätzlichen Woche des Gestationsalters zunehmen [31]. Auch die postnatale Reifung spielt bei den früh- oder termingeborenen Kindern eine Rolle, was in der Bedeutung des postnatalen Alters (mehr noch als des Gewichts) bei der ersten und letzten Dosis der Erstimpfung zum Ausdruck kommt. Schliesslich beeinflusst auch die relative Immunogenität der verschiedenen Antigene/Impfstoffe den Anteil der Kinder, die schützende Antikörpertiter erreichen.

Kombinierte Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, Pertussis und *Haemophilus influenzae* Typ b (DTPa-IPV/Hib)

Die Immunogenität der penta- und hexavalenten Kombinationsimpfstoffe, die zurzeit in der Schweiz erhältlich sind, wurde bei Frühgeborenen nachgewiesen. In einer Vergleichsstudie wurden die Antworten auf einen hexavalenten Impfstoff verglichen, der im Alter von zwei, vier und sechs Monaten an 94 Frühgeborene (24–36 Wochen, durchschnittliches Gestationsalter $31,1 \pm 3,5$ Wochen, durchschnittliches Geburtsgewicht $1420 \text{ g} \pm 600 \text{ g}$) und an 92 termingeborene Kinder verabreicht wurde [37]. Obwohl die Antikörpertiter der Frühgeborenen teilweise niedriger waren, erreichten alle Kinder schützende Titer gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis (Typ 1, 2 und 3). Über 98,9% der Kinder der beiden Gruppen entwickelten eine Impfantwort gegen Keuchhusten, einen Erreger, für den die Korrelate für einen Schutz nicht klar definiert sind. In einer anderen, in England durchgeführten Studie wurden 50 sehr kleine Frühgeborene (durchschnittliches Gestationsalter 28,5 Wochen) im Alter von zwei, drei und vier Monaten mit drei Dosen eines pentavalenten Kombinationsimpfstoffs geimpft [38]. Alle Kinder entwickelten schützende Antikörpertiter gegen Diphtherie, Tetanus und Polio, während über 80% signifikante Impfantworten gegen alle Pertussis-Antigene des Impfstoffs zeigten. Diese neuen Studien ergänzen früher durchgeführte und/oder weniger umfangreiche Arbeiten [39].

In Bezug auf Hib werden nach der Primovakzination oft schwächere Impf-

antworten beobachtet, was sich darin äussert, dass ein geringerer Anteil der frühgeborenen Kinder nach einer Impfung mit 2-3-4 Monaten den Grenzwert von 0,15 mg/ml erreicht [33, 40]. Dieser Unterschied bleibt bei einem Impfschema mit 2-4-6 Monaten bestehen, wobei beispielsweise bei 92,5% der Frühgeborenen gegenüber 97,8% der Termingeborenen ausreichende Hib-Titer festgestellt wurden [37]. Die Analyse der Impfversager, die in England bei fehlender Auffrischimpfung im zweiten Jahr aufgetreten sind, ergab, dass 18 von 165 Kindern ehemalige Frühgeborene waren. Dies weist auf eine vielleicht etwas weniger gute Impfwirksamkeit hin, die jedoch nicht signifikant ist (RR 1,5, 95%VI 0,9-2,6). Diese Daten belegen die Bedeutung einer Hib-Impfung der Geschwister sowie der Auffrischimpfung, die früh erfolgen sollte (12–15 Monate). Damit lassen sich die Hib-Antikörper während mindestens drei bis sieben Jahren, d. h. im gesamten Zeitraum mit einem hohen Risiko von invasiven Infektionen, auf einem ausreichenden Titer halten [41].

Pneumokokkenimpfung

In mehreren Studien wurde die Immunogenität eines konjugierten heptavalenten Pneumokokken-Impfstoffs aufgezeigt, der im Alter von zwei, drei und vier Monaten oder von zwei, vier und sechs Monaten verabreicht wurde [20, 34]. Obwohl bei den Frühgeborenen tiefere Antikörpertiter festgestellt wurden, vor allem für die am wenigsten immunogenen Serotypen, überstiegen die Antikörpertiter bei praktisch allen Kindern die Werte, die für den Schutz vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen als ausreichend betrachtet werden. In einer kürzlich durchgeführten Studie, in der 68 Frühgeborene (Gestationsalter 30 Wochen) und 69 termingeborene Kinder mit zwei, drei und vier Monaten geimpft wurden, wiesen die Frühgeborenen mit zwei Monaten (mütterliche Antikörper) und mit fünf Monaten (Impfantworten) signifikant tiefere Antikörpertiter auf [34]. Die für den Schutz wesentliche Induktion des Immungedächtnisses wurde durch ähnliche Antworten auf einen Polysaccharidimpfstoff, der im Alter von zwölf Monaten verabreicht wurde, formell nachgewiesen: Über 93% der Kinder erreichten in diesem Fall schützende

Titer gegen alle Serotypen. Für den heptavalenten Pneumokokken-Impfstoff wurde eine gleichwertige Impfwirksamkeit wie bei termingeborenen Kindern aufgezeigt. Allerdings waren in diese Studie nur Frühgeborene eingeschlossen worden, die alt/stabil genug waren, um im Alter von zwei Monaten bereits zu Hause zu sein [20]. Wie bei der Hib-Impfung ermöglicht die Verabreichung von drei Dosen des konjugierten Pneumokokken-Impfstoffs somit einen frühzeitigen Schutz, der allerdings nur vorübergehend ist, wenn er nicht durch eine Auffrischung im Alter von zwölf Monaten reaktiviert wird [34].

Hepatitis-B-Impfung

Für Kinder von HBsAg-positiven Müttern wird die Hepatitis-B-Impfung ab der Geburt empfohlen. Schon in den ersten Studien wurden bei geimpften Kindern mit einem Gewicht unter 2000 g tiefere Serokonversionsraten festgestellt [42]. Seither haben zahlreiche Studien bestätigt, dass bei Frühgeborenen zwar schützende Antikörpertiter induziert werden können, dass der Anteil der Responder und die Antikörpertiter jedoch tiefer bleiben als bei termingeborenen Kindern. Mit der Verwendung eines hexavalenten Impfstoffs kann bei 93,4% der Frühgeborenen eine Immunantwort erreicht werden, im Vergleich zu 95,2% der termingeborenen Kinder [37]. Diesbezüglich ist zu beachten, dass die Impfantworten bei Frühgeborenen von HBsAg-positiven Müttern, die ab dem ersten Lebensstag geimpft werden, deutlich geringer ausfallen können. Daher ist es unerlässlich, gleichzeitig spezifische Immunglobuline zu verabreichen und einen Monat nach der dritten Impfdosis eine serologische Kontrolle durchzuführen [23]. Einige Zentren empfehlen gar, den kleinsten Frühgeborenen von HBsAg-positiven Müttern von Anfang an eine zusätzliche Dosis Hepatitis-B-Impfstoff zu verabreichen (Schema 0-1-2-6 Monate) und die serologische Kontrolle einen Monat nach der vierten Dosis durchzuführen.

Grippeimpfung

Da die Bestimmung der Immunogenität und der Wirksamkeit der Grippeimpfstoffe komplex ist, liegen nur

wenige Daten zu Säuglingen im Allgemeinen und Frühgeborenen im Besonderen vor. Bisher wurde in keiner Studie mit termin- oder frühgeborenen Kindern die Immunogenität einer Grippeimpfung vor dem Alter von sechs Monaten nachgewiesen. Der Schutz in den ersten Lebensmonaten hängt somit von der Impfung des familiären Umfelds und der beteiligten Fachpersonen ab.

Ein Vergleich der Impfantworten von 15 Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie und von 18 termingeborenen Kindern, die im Alter von sechs Monaten geimpft wurden, ergab bei den ehemaligen Frühgeborenen signifikant geringere Antikörpertiter. Über 90% erreichten allerdings einen Antikörpertiter, der für den Schutz als ausreichend erachtet wird [43, 44]. Wie in den Vereinigten Staaten wird die Grippeimpfung in der Schweiz deshalb während der ersten zwei Winter allen Frühgeborenen empfohlen, die zwischen Oktober und Januar (Impfzeitraum) mindestens sechs Monate alt sind.

Masern-Mumps-Röteln-Impfung

Der frühzeitigen Impfung von termingeborenen Säuglingen stehen die Unreife des Immunsystems und der Fortbestand der mütterlichen Antikörper entgegen. So führt die Impfung vor dem Alter von neun Monaten zu tieferen Antikörpertitern, selbst wenn die zellulären Antworten erhalten bleiben [45]. Der rasche Rückgang der mütterlichen Masern-Antikörper bei Frühgeborenen setzt diese früh dem Risiko einer Infektion aus [24-26], erleichtert jedoch die Impfantworten, da ein geringeres Interferenzrisiko besteht. Wird die Impfung im Alter von 15 Monaten durchgeführt, werden bei Frühgeborenen ähnliche Impfantworten erzielt wie bei termingeborenen Kindern [46]. Obwohl keine Studie vorliegt, in der die Antworten von im Alter von neun Monaten geimpften Frühgeborenen formell verglichen wurden, gilt diese Empfehlung in den meisten Entwicklungsländern für alle Kinder, einschliesslich der Frühgeborenen. Sie wurde 2003 von der Schweiz offiziell übernommen, da das Risiko einer Masernexposition angesichts der unzureichenden Durchimpfung leider immer noch hoch ist.

Weitere Impfungen und passive Prophylaxe bei Frühgeborenen

Die Reife des Immunsystems bei termin- und bei frühgeborenen Kindern gilt am Ende des ersten Lebensjahrs als identisch. Somit können die ergänzende Impfung gegen Meningokokken oder die für Risikogruppen bestimmten Impfungen (Hepatitis A, Zecken-Meningoenzephalitis, Tollwut usw.) nach den gleichen Impfschemata wie bei termingeborenen Kindern verabreicht werden. Die BCG-Impfung, die nur für Neugeborene empfohlen wird, die sich in nächster Zukunft in einem Land mit hoher Tuberkuloseprävalenz aufhalten werden, induziert bei termin- und bei frühgeborenen Kindern ähnliche Antworten [47-49] und soll vor dem Austritt aus der Neonatologie/Geburtsklinik verabreicht werden.

Anhand der derzeit verfügbaren Daten lässt sich die Wirksamkeit von Palivizumab (Synagis®) auf die Mortalität oder die Intubationsrate von Frühgeborenen, die dem Respiratorischen Synzytialvirus (RSV) ausgesetzt sind, nicht belegen. Da das Präparat zudem sehr hohe Kosten verursacht, wird die Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen in der Schweiz nicht routinemässig empfohlen [7]. Allerdings kann die Verabreichung in Betracht gezogen werden, um bei Säuglingen unter zwölf Monaten mit sauerstoffabhängiger bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zu Hause oder mit einer mittelschweren bis schweren BPD beim Spitalaustritt das Hospitalisationsrisiko (um rund 40%) zu verringern (vgl. Arbeitsgruppe Synagis [7]). Diese Prophylaxe interferiert nicht mit den Impfungen, deren Verabreichung somit nicht hinausgeschoben werden sollte.

Impfsicherheit bei Frühgeborenen

Da die Wirksamkeit der Impfprogramme die Prävalenz der durch Impfung vermeidbaren Krankheiten erheblich verringert hat, stehen bei den Eltern und der Ärzteschaft heute Überlegungen zur Impfsicherheit im Vordergrund. Dies gilt vor allem für Frühgeborene, deren allgemeine Unreife häufig die Befürchtung weckt, sie seien «noch zu klein», um geimpft zu werden. Seit

azelluläre Impfstoffe gegen Keuchhusten eingesetzt werden, ist bei den termingeborenen Kindern die lokale und systemische Reaktogenität (Fieber, Reizbarkeit usw.) stark zurückgegangen. Diese Impfstoffe werden auch von Frühgeborenen gut vertragen [37, 39]. Natürlich sind Fieberreaktionen möglich, insbesondere bei der Pneumokokkenimpfung [20], doch sind diese nicht besorgniserregend.

Sehr kleine Frühgeborene (vor 33 Wochen und/oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren) reagieren hingegen auf Manipulationen und auf Stress, auch bei Impfungen, oft vorübergehend mit Brady-/Apnoen. Die Impfung löst somit häufig eine Verstärkung oder einen vorübergehenden Wiederanstieg dieser kardiorespiratorischen Symptome aus, vor allem bei Kindern, die noch zu wenig stabil sind und im Alter von 60 Lebenstagen weiterhin eine Betreuung im Spital benötigen [50-55]. Zwei dieser neuen Studien wurden in der Schweiz durchgeführt. In Genf wurden in einer prospektiven Studie zur pentavalenten Impfung (DTPa-IPV/Hib) von 78 Frühgeborenen (durchschnittliches Gestationsalter 28 ± 2 Wochen; durchschnittliches Geburtsgewicht 1045 ± 357 g) im Zeitraum von 48 Stunden nach der Impfung bei 47% der Patienten respiratorische Reaktionen festgestellt (15% Apnoen, 21% Bradykardien, 42% Untersättigungen) [55]. In Basel ergab eine retrospektive Studie mit 53 Kindern (durchschnittliches Gestationsalter 28 Wochen) bei 13% der Kinder ähnliche Reaktionen [54]. Die Risikofaktoren stehen unterdessen fest: Die wichtigsten sind ein tiefes Gestationsalter (<33 Wochen) und das Auftreten von Apnoen bereits vor der Impfung [50, 55]; diese Risiken nehmen mit dem postnatalen Alter ab. Diese vorübergehenden Reaktionen (24–48 Std.) komplizieren den klinischen Verlauf nicht und hinterlassen keine Folgeschäden, wenn dank Überwachung bei Bedarf eine Intervention ermöglicht wird (taktile Stimulation, Sauerstofftherapie).

Somit gilt die internationale Konsensempfehlung, Frühgeborene, die vor 33 Wochen oder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g geboren werden, unter 48-stündiger kardiorespiratorischer Überwachung zu impfen, wenn sie im Alter von 60 Lebens-

tagen noch hospitalisiert sind. Bei Kindern, die so stabil sind, dass sie im Alter von 60 Tagen bereits zu Hause sind, müssen keine besonderen Vorsichtsmassnahmen getroffen werden. Nach Möglichkeit sollte die erste Impfung spätestens im Alter von 60–70 Lebenstagen erfolgen. Mehrere Zentren, unter anderem Genf und Basel, bieten die Impfung bereits ab dem Alter von 50 Tagen an, wenn damit ein Frühgeborenes direkt vor dem Austritt unter optimalen Sicherheitsbedingungen geimpft und die Gefahr eines zuweilen erheblichen Impfrückstands vermieden werden kann (siehe unten).

Zur Frage, ob bei Kindern, die auf die erste Impfdosis mit Brady-/Apnoen reagiert haben, ein erhöhtes Risiko besteht, dass diese Reaktionen nach der zweiten Impfdosis erneut auftreten, liegen zurzeit nur wenige Daten vor. In diesem Zusammenhang schlagen bestimmte Zentren seit einigen Jahren vorsichtshalber vor, die zweite Impfdosis erneut unter kardiorespiratorischer Überwachung zu verabreichen, selbst wenn dies einen erneuten 48-stündigen Spitalaufenthalt erfordert. Eine in Genf durchgeführte retrospektive Analyse hat gezeigt, dass von 443 Frühgeborenen, die vor der 33. Woche zur Welt kamen, 135 bei ihrer ersten Impfung im Alter von zwei Monaten noch hospitalisiert waren. Bei 34 von ihnen (d. h. bei 7% der vor der 33. Woche geborenen Kinder) waren nach der ersten Impfung Brady-/Apnoen aufgetreten. Bei der zweiten Impfung einen Monat später waren noch 14 Kinder hospitalisiert, während 19 Säuglinge (d. h. 4% der vor der 33. Woche geborenen Kinder) für die überwachte Impfung erneut ins Spital eintraten. Sechs dieser 33 Kinder benötigten innerhalb von 48 Stunden nach der zweiten Dosis eine medizinische Massnahme (taktile Stimulation und/oder Sauerstofftherapie) [56]. Darunter befanden sich zwei Kinder, die zuvor nach Hause entlassen worden waren und für die überwachte Impfung wieder eingetreten waren. Alle Frühgeborenen, bei denen nach der ersten Dosis keine unerwünschte Reaktion aufgetreten war, vertrugen hingegen auch die zweite Impfdosis sehr gut. Nach der dritten Dosis wurden keine kardiorespiratorischen Reaktionen festgestellt. Diese Daten bestätigen den klinischen Eindruck. Sie rechtfertigen es, bei Kindern, die bei der

ersten Impfung mit Brady-/Apnoen reagiert haben, bei der Verabreichung der zweiten Dosis des DTPa-IPV/Hib(\pm HB)-Impfstoffs vorsichtshalber eine kardiorespiratorische Überwachung vorzusehen, selbst wenn dies mit einem erneuten 48-stündigen Spitalaufenthalt verbunden ist. Dabei ist zu beachten, dass von diesem erneuten Spitaleintritt nur rund 4% der Frühgeborenen betroffen sind, die in der Schweiz vor der 33. Gestationswoche geboren werden, d. h. rund 30 Kinder pro Jahr.

Verzögerte Impfung der Frühgeborenen in der Schweiz

In zahlreichen Studien wurde auf die teilweise erhebliche Verzögerung aufmerksam gemacht, mit der Frühgeborene geimpft werden, obwohl sie angesichts der tiefen Antikörpertiter bei der Geburt und der raschen Abnahme der von der Mutter stammenden Antikörper einen möglichst frühzeitigen Impfschutz benötigen würden [57-60]. Vor zehn Jahren wurde in einer amerikanischen Studie beispielsweise berichtet, dass die Impfungen nur bei 53% der Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500 g zeitgerecht vorgenommen worden waren. Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2500 g lag der entsprechende Anteil bei 73% und bei Kindern >2500 g bei 80% [59]. Zu diesem Rückstand bei der Impfung tragen zahlreiche Faktoren bei; im Vordergrund stehen das Versäumen der Impfungen in der Neonatologie sowie psychologische Faktoren (Befürchtungen der Eltern und der Ärztinnen und Ärzte angesichts der wahrgenommenen Anfälligkeit der sehr früh geborenen Kinder). Dies gilt auch in der Schweiz. In einer Pilotstudie wurden die Krankengeschichten der Frühgeborenen, die 1994–1995 in der Region Basel geboren worden waren, im Alter von vier bis fünf Jahren überprüft. Dabei zeigte sich, dass diese Kinder ihre erste Dosis DTP-Impfstoff erst im Durchschnittsalter von 132 Tagen erhalten hatten. Bei einem signifikanten Anteil war im Alter von sechs Monaten noch nicht mit den Impfungen begonnen worden [61]. Zur gleichen Zeit trat in Genf die überwiegende Mehr-

heit der Frühgeborenen aus der Neonatologie aus, ohne geimpft worden zu sein. Das Durchschnittsalter bei ihrer ersten Impfung lag bei 103 Tagen (bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500 g, die vor den ersten Impfungen aus der Neonatologie ausgetreten waren, gar bei 147 Tagen). Bei termingeborenen Kindern hingegen betrug das entsprechende Durchschnittsalter 82 Tage (*Publikation in Vorbereitung*). Entsprechend lag bei Frühgeborenen das Durchschnittsalter bei der dritten Impfstoffdosis bei 232 Tagen, womit diese Impfung einen Monat später als bei den termingeborenen Kindern (207 Tage) verabreicht wurde. Die derzeitige offizielle Empfehlung, Frühgeborene im gleichen chronologischen Alter wie termingeborene Kinder zu impfen, wird somit nicht in die Praxis umgesetzt.

Empfehlung für eine frühzeitige Impfung: Daten des Kantons Genf

Eine Impfung wird nie vor dem Alter verabreicht, für das sie empfohlen wird. Um den manchmal erheblichen Rückstand, mit dem die Impfungen der Säuglinge abgeschlossen werden, zumindest teilweise abzubauen, haben viele europäische Länder ihre Impfschemata angepasst und empfehlen nun einen Abstand von vier Wochen (2-3-4 Monate) anstelle von acht Wochen (2-4-6 Monate) zwischen den ersten drei Impfdosen. Denn die nach dem Alter von vier Monaten häufiger werdenden banalen Infektionen tragen dazu bei, die Impfungen bei termingeborenen Säuglingen und noch vermehrt bei Frühgeborenen zu verzögern. Um die erheblichen Verzögerungen bei der Impfung der Frühgeborenen im Kanton Genf teilweise zu korrigieren, wurden im Rahmen einer Studie im Januar 2001 spezifische Richtlinien erlassen. Dabei wurde empfohlen, 1) jedes Kind zu impfen, das im Alter von 60 Tagen noch hospitalisiert war, sofern keine Kontraindikation bestand (Weigerung der Eltern, ...), und 2) jedes Kind, das <33 Wochen / <1500 g geboren wurde, frühzeitig mit 2-3-4 Monaten zu impfen. Diese Empfehlung wurde in das Austrittsschreiben an den Kinderarzt aufgenommen. Eine Auswertung nach fünf Jahren

hatte gezeigt, dass nun alle Frühgeborenen, die im Alter von 60 Tagen noch hospitalisiert waren, vor der Entlassung geimpft wurden und dass das Durchschnittsalter bei der ersten Impfdosis von 103 auf 79 Tage sank ($p < 0,0001$) (Posfay-Barbe, Publikation in Vorbereitung). Das Durchschnittsalter bei der dritten Dosis sank bei den Frühgeborenen von 232 auf 208 Tage ($p < 0,0001$). Termingeborene Kinder erhielten ihre Impfungen in Genf im Durchschnitt mit 75 bzw. 208 Tagen (1. und 3. Dosis). Mit der oben beschriebenen Empfehlung zur frühzeitigen Impfung der Frühgeborenen <33 Wochen / <1500 g wurde somit das Ziel, Frühgeborene im gleichen chronologischen Alter wie termingeborene Kinder zu impfen, indirekt erreicht. Allerdings ist zu beobachten, dass bei den Frühgeborenen die Impfungen trotz des empfohlenen gestrafften Impfschemas (2-3-4 statt 2-4-6 Monate) nicht früher abgeschlossen wurden als bei termingeborenen Kindern. Dies weist darauf hin, dass die im Rahmen dieser Studie aufgestellten Empfehlungen nicht ausreichend bekannt waren / befolgt wurden und dass zahlreiche Faktoren dazu beitragen, die Impfung der Frühgeborenen zu verzögern.

Sind besondere Empfehlungen für die Impfung von Frühgeborenen notwendig?

In der Schweiz werden vier Kategorien von Impfeempfehlungen unterschieden: Basisimpfungen, ergänzende Impfungen, Impfungen für Risikogruppen und Impfungen ohne Empfehlung. Gemäss den Kriterien, die von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen angewandt werden, sind spezifische Empfehlungen für Risikogruppen dann gerechtfertigt, wenn eine klar umschriebene Personengruppe erhöhte Risiken für Krankheiten aufweist, die sich durch eine Impfung verhindern lassen, was die notwendigen Anstrengungen zur Erreichung der Risikopersonen rechtfertigt.

Die epidemiologischen und immunologischen Daten (tiefe Titer und rasche Abnahme der mütterlichen Antikörper

weisen klar darauf hin, dass Kinder, die vor der 33. Woche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden, ein erhöhtes Risiko für Infektionen aufweisen, die sich durch eine Impfung vermeiden lassen (Keuchhusten, Pneumokokken, Hib, Masern). Wie so oft liegen keine spezifischen Daten für die Schweiz vor (geringe Zahl von Frühgeborenen, die vor der 33. Woche zur Welt kommen, Schwierigkeiten, bei diesen Patienten Studien durchzuführen, schwierige Diagnose von Keuchhusten usw.). Doch es ist nicht anzunehmen, dass Frühgeborene in der Schweiz besser vor frühen viralen und bakteriellen Infektionen geschützt sind als Kinder in Ländern mit einem vergleichbaren Industrialisierungsgrad (USA, Kanada, England usw.). Die Zahl dieser Kinder ist zwar gering (rund 750/Jahr), doch ihre hohe Anfälligkeit rechtfertigt eine besondere Aufmerksamkeit und einen möglichst früh induzierten Schutz. Mit den Empfehlungen, die in der Schweiz zurzeit gelten, ist dies nicht möglich. Die Kinder, die vor der 33. Woche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden, stellen eine klar umschriebene Gruppe dar, die während Wochen oder Monaten von den spezialisierten Neonatologie-Abteilungen betreut wird. Da mit der Impfung dieser Kinder meist im Spital begonnen wird, können die Empfehlungen für die Weiterführung der Impfungen ohne Weiteres in die Austrittsberichte aufgenommen werden. Dies bietet den Vorteil, dass die freipraktizierenden Kinderärzte, die jeweils nur wenige Kinder betreuen, die vor der 33. Woche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren wurden, auf die Bedeutung einer frühzeitigen Impfung dieser besonders gefährdeten Kinder hingewiesen werden können. Der zusätzliche Aufwand (Konsultation im Alter von drei Monaten für die zweite Dosis des DTPa-IPV/Hib±HB-Impfstoffs und im Alter von neun Monaten für die MMR-Impfung) sollte sich ohne Weiteres in die Betreuung dieser kleinen Zahl (1%) von sehr anfälligen Kindern (häufige Konsultationen) einbeziehen lassen und nur geringe Mehrkosten verursachen. Ein indirekter Vorteil besteht darin, dass die Konsultation im Alter von sechs Monaten entlastet wird: Sie kann somit vollumfänglich genutzt werden, um die Entwicklung zu kontrollieren, was bei diesen Kindern besonders wichtig ist.

Die Eltern von Frühgeborenen wissen, wie wichtig die Überwachung der Entwicklung ist. Es ist somit wenig wahrscheinlich, dass das Fehlen einer Impfung die Compliance für diese pädiatrische Konsultation verschlechtert. Der von Eltern häufig geäußerte Wunsch, nicht «zu früh» zu impfen, gilt für die kleinsten Frühgeborenen kaum, die ihre erste Impfung oft schon im Spital erhalten haben und deren Eltern für die Infektionsrisiken sensibilisiert sind, die bei einem noch anfälligen Immunsystem bestehen. Die Erfahrung zeigt auch, dass pro Jahr nur rund 30 Kinder von der Empfehlung betroffen sind, für die kardiorespiratorische Überwachung bei der Verabreichung der zweiten Impfdosis erneut ins Spital einzutreten. Von den Eltern wird diese Empfehlung gut akzeptiert: Sie schätzen die optimale Sicherheit, die eine Impfung unter Überwachung bietet.

Es ist schwieriger, das zusätzliche Risiko zu quantifizieren, das mit der Frühgeburtlichkeit der 5000–6000 Kinder verbunden ist, die in der Schweiz jedes Jahr in der 33. bis 37. Woche geboren werden. Wahrscheinlich wäre auch für diese Kinder eine frühzeitige Impfung von Nutzen, doch mangels Evidenz kann sie nicht allen Frühgeborenen offiziell empfohlen werden. Es sollten jedoch Anstrengungen unternommen werden (Hinweise in den Austrittsberichten, Fortbildung usw.),

um darauf aufmerksam zu machen, dass es sehr wichtig ist, in der 33. bis 37. Woche geborene Kinder ohne Verzögerung zu impfen (d.h. mit 60, 120 und 180 Tagen).

Impfschema für Kinder, die vor der 33. Gestationswoche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden

Frühgeborene sind besonders anfällig für Infektionen, die sich durch eine Impfung vermeiden lassen. Zudem können bei ihnen frühzeitig Impfantworten induziert werden, die für einen Schutz notwendig sind. Das BAG, die EKIF, die SGN und die SGP betrachten daher Kinder, die vor 33 Wochen oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden, als Risikogruppe, für die spezifische Impfempfehlungen gerechtfertigt sind (Tabelle 3).

Um den Impfschutz der Kinder sicherzustellen, die vor der 33. Woche oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden, muss die Kombinationsimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Poliomyelitis und *Haemophilus influenzae* Typ b im Alter von 2, 3 und 4 Monaten verabreicht wer-

den, gefolgt von einer Auffrischimpfung mit 12–15 Monaten. Für den Schutz vor Pneumokokken sind vier Dosen des konjugierten Pneumokokken-Impfstoffs nach dem gleichen Impfschema notwendig. Die Grippeimpfung erfordert im ersten Winter ab dem Alter von sechs Monaten zwei halbe Dosen Subunit- oder Splitvakzine im Abstand von vier Wochen (im zweiten Winter, eine halbe Dosis). Die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln wird mit neun (sechs Monate bei erhöhtem Risiko) und zwölf Monaten empfohlen, auch ausserhalb einer Epidemie. Eine dritte Dosis MMR-Impfstoff ist nicht notwendig. Wird die ergänzende Impfung gegen Meningokokken C gewünscht, wird diese im Alter von 12 bis 15 Monaten empfohlen. Kinder von HBsAg-positiven Müttern müssen ab der Geburt eine erste Dosis HB-Impfstoff und Immunglobuline erhalten, gefolgt von zwei bis drei zusätzlichen Dosen (vgl. Seite 9); serologische Kontrolle 1 Monat nach der letzten Dosis [23]. Kinder, die in ihrem ersten Lebensjahr der Tuberkulose ausgesetzt sein könnten, sollten vor dem Austritt aus der Neonatologie/Geburtsklinik geimpft werden (BCG).

Jede Verzögerung bei der Umsetzung dieser Empfehlungen erhöht den Zeitraum der Anfälligkeit der Frühgeborenen.

Tabelle 3

Impfung von Kindern, die vor Woche 33 oder mit einem Gewicht unter 1500 g geboren werden

Alter (Monate)	Diphtherie (D), Tetanus (T), Keuchhusten (P _a), Polio (IPV), Hib, +/- HB	Pneumokokken (PCV)	Grippe ²⁾	Masern (M) Mumps (M) Röteln (R)	Meningokokken (MCV) ³⁾	Andere
Geburt						HB ⁴⁾ , BCG ⁵⁾
2	DTP _a -IPV/Hib ± HB	PCV7				
3	DTP _a -IPV/Hib ± HB	PCV7				
4	DTP _a -IPV/Hib ± HB	PCV7				
6			Grippe ²⁾			
9				MMR		
12		PCV7		MMR		
12–15	DTP _a -IPV/Hib ± HB ¹⁾				MCV-C ³⁾	
12–24			Grippe ²⁾			

¹⁾ Um das Immungedächtnis zu reaktivieren, muss die Auffrischimpfung für DTP_a-IPV/Hib ± HB frühzeitig erfolgen (mit 12 bis spätestens 15 Monaten).

²⁾ Grippeimpfung (Oktober–Januar) ab dem Alter von sechs Monaten während der ersten zwei Winter. Die Impfung erfordert im ersten Winter die zweimalige Verabreichung einer halben Impfstoffdosis im Abstand von vier Wochen.

³⁾ Ergänzende Impfung, falls als wichtig erachtet. Es liegen keine Daten vor, die auf erhöhte Risiken bei Frühgeborenen hinweisen.

⁴⁾ Impfung der Kinder von HBsAg-positiven Müttern.

⁵⁾ Impfung bei Austritt aus der Neonatologie/Geburtsklinik, falls hohes Risiko einer Tuberkulose-Exposition im ersten Lebensjahr.

Impfstoffe und empfohlene Dosierung

Für Frühgeborene werden die gleichen Impfstoffe empfohlen wie für termingeborene Kinder, und die Dosierung darf nicht herabgesetzt werden. Denn die schwächere Immunkompetenz der Frühgeborenen erfordert eine optimale Immunstimulation. Es wird einzig empfohlen, die Dosierung der Subunit- oder Split-Vakzine gegen die Grippe anzupassen und termin- oder frühgeborenen Kindern im Alter unter drei Jahren nur eine halbe Dosis dieses Impfstoffs zu verabreichen. In der ersten Impfsaison gegen die Grippe sind zwei Injektionen im Abstand von vier Wochen notwendig.

Die Impfstoffe müssen im anterolateralen Teil des Oberschenkels mit einer Kanüle, deren Länge auf die Muskelmasse der Frühgeborenen abgestimmt ist, oder subkutan (Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln) injiziert werden.

Falls eine RSV-Prophylaxe indiziert ist (mittelschwere bis schwere BPD), interferiert diese nicht mit den Impfungen, deren Verabreichung somit nicht hinausgeschoben werden darf.

Kardiorespiratorische Überwachung während der Impfungen

Die instabilsten Frühgeborenen, die zum Zeitpunkt ihrer Impfung noch hospitalisiert sind, müssen während 48 Stunden oder bei Bedarf länger kardiorespiratorisch überwacht werden (Sauerstoffsättigung, Apnoe-Monitoring). Frühgeborenen, die innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Impfung mit einer deutlichen Erhöhung (in der Regel +50%) der Brady-/Apnoe reagiert haben, muss diese kardiorespiratorische Überwachung auch bei der zweiten Impfung angeboten werden, selbst wenn dies einen erneuten 48-stündigen Spitalaufenthalt erfordert. Mit diesen Vorsichtsmassnahmen

men kann den anfälligsten Frühgeborenen ein frühzeitiger Impfschutz bei höchster Sicherheit geboten werden. Zurzeit deutet nichts darauf hin, dass bei der dritten Impfdosis, die im Alter von vier Monaten empfohlen wird, noch eine kardiorespiratorische Überwachung erforderlich ist. Eine derartige Massnahme kann jedoch in Betracht gezogen werden, wenn die Ärztin oder der Arzt sie als notwendig erachtet.

Frühgeborene, die so stabil sind, dass sie bereits vor dem Alter von zwei Monaten nach Hause entlassen werden konnten, können unabhängig von ihrem Gestationsalter oder ihrem Geburtsgewicht von ihrer Ärztin oder ihrem Arzt geimpft werden, ohne dass andere Vorsichtsmassnahmen als bei termingeborenen Kindern getroffen werden müssen.

Impfempfehlungen für das Umfeld von Frühgeborenen

Die rasche Abnahme der mütterlichen Antikörper setzt Frühgeborene einem frühen Risiko von durch Impfung vermeidbaren Krankheiten aus. Somit ist der Risikozeitraum deutlich länger als bei termingeborenen Säuglingen. In den ersten Lebensmonaten beruht der Schutz der Frühgeborenen deshalb in erster Linie auf der Verhinderung von Ansteckungen. Neben den grundlegenden Hygieneregeln (Händewaschen usw.) lässt sich das Expositionsrisiko mit gewissen Impfungen erheblich senken, die vor oder direkt nach der Geburt bei den Eltern und Geschwistern durchzuführen sind.

Das hohe Risiko, dass bei einem Frühgeborenen mit Keuchhusten schwere

Komplikationen auftreten, rechtfertigt die Aktualisierung der Impfung der Geschwister. Bei der Übertragung von Keuchhusten auf Säuglinge spielen die Eltern eine wichtige Rolle. Liegt die letzte Keuchhustenimpfung mehr als zehn Jahre zurück, ist daher eine Auffrischimpfung gegen Keuchhusten (dTpa- oder dTpa-IPV-Impfstoff) bei den Eltern von Frühgeborenen von besonderem Interesse. Da für Keuchhusten zurzeit keine offizielle Impfempfehlung für junge Erwachsene besteht, handelt es sich dabei um einen Vorschlag, der mit den Eltern zu diskutieren ist. Kleinkinder stellen die Hauptquelle für eine Ansteckung mit eingekapselten Bakterien (Hib, Pneumokokken) dar. Daher muss bei ihnen der Impfschutz überprüft und fehlende Impfungen nachgeholt werden. In den ersten zwei Wintern sollte zudem das gesamte Umfeld von Frühgeborenen eine Grippeimpfung erhalten. Schliesslich rechtfertigen das hohe Risiko einer Masern- und Varizellenexposition in der Schweiz die Überprüfung der Immunität und/oder die Impfung des gesamten familiären Umfelds.

Mit Ausnahme der Keuchhustenimpfung bei Erwachsenen und der Grippeimpfung des Umfelds werden diese Impfungen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen (individuelle Impfung gegen Keuchhusten bei Kindern, Hib, Pneumokokken, MMR oder Impfung des Umfelds eines Risikopatienten (Varizellen)) [62]. Die Impfung gegen Varizellen des gesamten familiären Umfelds wird ab 1. Januar 2009 übernommen [62].

Tabelle 4

Impfungen des Umfelds von Kindern, die zu früh oder mit einem tiefen Geburtsgewicht geboren werden

Krankheiten	Empfehlungen
Keuchhusten	Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <16 Jahren. Allenfalls: Auffrischimpfung bei den Eltern (wird zurzeit geprüft).
Hib	Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <5 Jahren.
Pneumokokken	Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes der Geschwister <2 Jahren.
Grippe	Impfung des familiären Umfelds und des beteiligten Medizinalpersonals (erste zwei Winter).
MMR	Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes des gesamten familiären Umfelds.
Varizellen	Aktualisierung (Nachholimpfung) des Impfschutzes des gesamten familiären Umfelds.

Literatur

1. S. Lingam, C. Miller, J. Pateman and R. Beaver. Immunisation of preterm infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6529):1183–5.
2. J. Bernbaum, A. Daft, J. Samuelson and R. A. Polin. Half-dose immunization for diphtheria, tetanus, pertussis: response of preterm infants. *Pediatrics* 1989; 83(4):471–6.
3. B. A. Koblin, T. R. Townsend, A. Munoz, I. Onorato, M. Wilson and B. F. Polk. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(10):704–11.
4. C. R. Pullan and D. Hull. Routine immunisation of preterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64(10):1438–41.
5. Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen. Prävention von Masern, Mumps und Röteln. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum XII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2003.
6. Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen. Postexpositionelle passive Immunisierung. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum V). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2004.
7. C. Aebi, C. Barazzone, J. Günthard, C. Kind, D. Nadal, J.-P. Pfammatter, et al. Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé monoclonal palivizumab (Synagis®). *Paediatrica* 2004;15(6):12–19.
8. B. U. Tillmann, H. C. Tillmann, P. W. Nars and P. Weber. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr* 2001; 90(12):1421–6.
9. Bundesamt für Statistik. Neugeborene in Schweizer Spitälern 2004. *StatSanté* 1/2007 (ISBN 978-3-303-14111-3).
10. Pertussis-United States, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(4):73–6.
11. Pertussis deaths-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(28):616–8.
12. N. S. Crowcroft, N. Andrews, C. Rooney, M. Brisson and E. Miller. Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 2002; 86(5):336–8.
13. L. P. Celentano, M. Massari, D. Parmatti, S. Salmaso and A. E. Tozzi. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9):761–5.
14. B. Ntezayabo, G. De Serres and B. Duval. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(1):22–7.
15. C. Smith and H. Vyas. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000; 159(12):898–900.
16. D. L. Langkamp and J. P. Davis. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996; 128(5 Pt 1):654–9.
17. N. Wortis, P. M. Strebel, M. Wharton, B. Bardenheier and I. R. Hardy. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics* 1996; 97(5):607–12.
18. D. Greenberg, E. Bamberger, S. Ben-Shimol, R. Gershtein, D. Golan and I. Srugo. Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit* 2007; 13(11):CR475–480.
19. M. Korppi and J. Hiltunen. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(4):316–8.
20. H. Shinefield, S. Black, P. Ray, B. Fireman, J. Schwalbe and E. Lewis. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(3):182–6.
21. P. T. Heath, R. Booy, J. McVernon, J. Bowen-Morris, H. Griffiths, M. P. Slack, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child* 2003; 88(3):206–10.
22. S. A. Harper, K. Fukuda, T. M. Uyeki, N. J. Cox and C. B. Bridges. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-8):1–40.
23. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Arbeitsgruppe «Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B». Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis-B. Ergänzung zu den Richtlinien und Empfehlungen Nr. 2 (ehemals Supplementum II). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.
24. B. Leineweber, V. Grote, U. B. Schaad and U. Heininger. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):361–3.
25. N. Linder, E. Tallen-Gožani, B. German, P. Duvdevani, A. Ferber and L. Sirota. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22(11–12):1509–14.
26. D. Desgrandchamps, U. B. Schaad, J. Glaus, G. Tusch and U. Heininger. [Seroprevalence of IgG antibodies against measles, mumps and rubella in Swiss children during the first 16 months of life]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(41):1479–86.
27. B. Z. Garty, A. Ludomirsky, Y. L. Danon, J. B. Peter and S. D. Douglas. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(6):667–9.
28. V. A. Oxelius and N. W. Svenningsen. IgG subclass concentrations in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(5):626–30.
29. A. A. Fanaroff, S. B. Korones, L. L. Wright, E. C. Wright, R. L. Poland, C. B. Bauer, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330(16):1107–13.
30. A. Malek, R. Sager and H. Schneider. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32(1):8–14.
31. M. H. Slack, D. Schapira, R. J. Thwaites, M. Burrage, J. Southern, D. Goldblatt, et al. Responses to a fourth dose of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in early life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(3):F269–71.
32. A. Munoz, A. Salvador, N. L. Brodsky, A. M. Arbeter and R. Porat. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995; 96(2 Pt 1):216–9.
33. J. E. Berrington, A. J. Cant, J. N. Matthews, M. O'Keeffe, G. P. Spickett and A. C. Fenton. Haemophilus influenzae type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular pertussis/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics* 2006; 117(4):e717–24.
34. J. U. Ruggeberg, C. Collins, P. Clarke, N. Johnson, R. Sinha, N. Everest, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007; 25(2):264–71.

35. J. E. Berrington, D. Barge, A. C. Fenton, A. J. Cant and G. P. Spickett. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analysed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 2005;140(2):289–92.
36. K. Bauer, M. Zemlin, M. Hummel, S. Pfeiffer, J. Karstaedt, G. Steinhauser, et al. Diversification of Ig heavy chain genes in human preterm neonates prematurely exposed to environmental antigens. *J Immunol* 2002;169(3):1349–56.
37. F. Omenaca, J. Garcia-Sicilia, P. Garcia-Corbeira, R. Boceta, A. Romero, G. Lopez, et al. 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; 116(6):1292–8.
38. M. H. Slack, S. Cade, D. Schapira, R. J. Thwaites, A. Crowley-Luke, J. Southern, et al. DTaP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child* 2005; 90(4):338–41.
39. R. L. Schloesser, D. Fischer, W. Otto, W. Rettwitz-Volk, P. Herden and S. Zielen. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999; 103(5):e60.
40. M. H. Slack, D. Schapira, R. J. Thwaites, M. Burrage, J. Southern, N. Andrews, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001; 184(12):1617–20.
41. K. I. Kirmani, G. Lofthus, M. E. Pichichero, T. Voloshen and C. T. D'Angio. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109(3):498–504.
42. Y. L. Lau, A. Y. Tam, K. W. Ng, N. S. Tsoi, B. Lam, P. Lam, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121(6):962–5.
43. J. R. Groothuis, M. J. Levin, M. V. Lehr, J. A. Weston and A. R. Hayward. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 1992; 10(4):221–5.
44. J. R. Groothuis, M. V. Lehr and M. J. Levin. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994;12(2):139–41.
45. H. A. Gans, L. L. Yasukawa, A. Alderson, M. Rinki, R. DeHovitz, J. Beeler, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis* 2004;190(1):83–90.
46. C. T. D'Angio, P. A. Boohene, A. Mowrer, S. Audet, M. A. Menegus, D. S. Schmid, et al. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2007; 119(3):e574–9.
47. L. Negrete-Esqueda and A. Vargas-Origel. Response to Bacillus Calmette-Guerin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol* 2007; 24(3):183–9.
48. P. Camargos, Y. Ribeiro, A. Teixeira and L. Menezes. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in Minas Gerais, Brazil, 2001–2002. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19(6):403–7.
49. S. Thayyil-Sudhan, A. Kumar, M. Singh, V. K. Paul and A. K. Deorari. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(1):F64–6.
50. N. P. Klein, M. L. Massolo, J. Greene, C. L. Dekker, S. Black and G. J. Escobar. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008;121(3):463–9.
51. G. Faldella, S. Galletti, L. Corvaglia, G. Ancora and R. Alessandroni. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 2007; 25(6):1036–42.
52. M. Pourcyrous, S. B. Korones, K. L. Arheart and H. S. Bada. 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; 151(2):167–72.
53. J. Lee, J. L. Robinson and D. W. Spady. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr* 2006; 6:20.
54. S. Schulzke, U. Heining, M. Lucking-Famira and H. Fahrenstich. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005; 164(7):432–5.
55. R. E. Pfister, V. Aeschbach, V. Niksic-Stuber, B. C. Martin and C. A. Siegrist. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004; 145(1):58–66.
56. A. Jequier, K. Posfay-Barbe, R. Pfister and C. Siegrist. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatrics* 2008.
57. D. L. Langkamp, S. Hoshaw-Woodard, M. E. Boye and S. Lemeshow. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):167–72.
58. M. H. Slack and R. J. Thwaites. Timing of immunisation of premature infants on the neonatal unit and after discharge to the community. *Commun Dis Public Health* 2000;3(4):303–4.
59. R. L. Davis, D. Rubanowice, H. R. Shenefield, N. Lewis, D. Gu, S. B. Black, et al. 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; 282(6):547–53.
60. J. K. Bobo, J. L. Gale, P. B. Thapa and S. G. Wassilak. Risk factors for delayed immunization in a random sample of 1163 children from Oregon and Washington. *Pediatrics* 1993; 91(2):308–14.
61. B. U. Tillmann, H. C. Tillmann, P. W. Nars and P. Weber. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr* 2001; 90(12):1421–6.
62. Verordnung des Eidgenössischen Departements des Innern über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). Änderung vom 10. Dezember 2008. <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/04308/index.html?lang=de>

