



Überwachung der Atmung bei ehemaligen Frühgeborenen (<28 Schwangerschaftswochen) im Rahmen der Grundimmunisierung

Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

1. Hintergrund

Zu Beginn des Jahres 2008 erfolgte die Empfehlung der "European Agency for Evaluation of Medicinal Products" (EMA) einer Änderung der Fachinformationen von Impfstoffen für Säuglinge (DTPa-basierte Kombinationsimpfstoffe, Pneumokokken- und Meningokokken-Gr.C-Konjugatimpfstoffe, Hepatitis-B-Impfstoffe, orale Rotavirus-Impfstoffe):

„Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48-72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben.“

2. Datenlage

Das Auftreten von Apnoen (Atempausen von mindestens 20 Sekunden Dauer) und/oder Bradykardien (Abfall der Herzfrequenz <80/Minute) im zeitlichen Zusammenhang zu Impfungen ist bei Frühgeborenen in der Literatur gut dokumentiert (1-12). Die Mehrzahl dieser Studien untersuchte lediglich die 1. Impfung (meistens im chronologischen Alter von ca. 2 Monaten), die im allgemeinen noch während des postnatalen stationären Aufenthalts in einer neonatologischen Abteilung bzw. Intensivpflegestation verabreicht wurde.

Als stärkster Risikofaktor für das Auftreten von Apnoen innerhalb von 48-72 Stunden nach einer Impfung gilt das Auftreten von mehr als einer Apnoe in den der Impfung vorausgegangenen 24 Stunden (2). Bei Kindern, die prävakzinal *keine* Apnoen hatten, waren junges Alter (<67 Tage), aktuelles Gewicht unter 2000g, und ein SNAP-II (Score for Neonatal Acute Physiology II) >10 Prädiktoren für postvakzinale Apnoen (13). Die Art der verwendeten Impfstoffe – mit oder ohne Pertussiskomponente – hatte keinen Einfluss.

Inwieweit postvakzinale Apnoen kausal durch die Impfung(en) verursacht sind, ist aber unklar, da in den bisherigen Studien keine Kontrollpatienten enthalten waren. Eine aktuelle, erste kontrollierte Untersuchung aus den USA fand bei der erstmaligen Impfung mit DTPa-Impfstoffen von Frühgeborenen (<37. SSW) im Alter von 2 Monaten *kein* erhöhtes Risiko für Apnoen oder Bradykardien im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollkindern (14).

Apnoen bzw. Bradykardien in der Folge einer 2. oder 3. Dosis im Rahmen der Grundimmunisierung sind nur in Einzelfällen berichtet worden:

- in einer Studie mit knapp 40'000 Säuglingen in Südafrika, wobei jedoch ein akzeleriertes Impfschema (DPT, OPV, HepB, und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff im Alter von 6, 10 und 14 Wochen) verwendet wurde, traten in der Untergruppe von Frühgeborenen (<32 SSW) Apnoen nach der 2. oder 3. Dosis mit einer zeitlichen Latenz von mehr als 72 Stunden auf, so dass der kausale Zusammenhang zur vorangegangenen Impfung von den Autoren als zweifelhaft angesehen wird (1)
- in einer Studie von 497 jungen Säuglingen, die in den USA vor Entlassung aus der Klinik geimpft wurden, zeigte lediglich ein ehemaliges Frühgeborenes (<31. SSW) im 24-48-Stundenintervall nach einer 3. IPV-Impfung eine intubationspflichtige Apnoe (2)
- in einer aktuellen Studie aus der Schweiz, in der 64 Frühgeborene (<32 SSW) zur 2. Kombinationsimpfung (DTPa-IPV-Hib+HepB und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff) stationär überwacht wurden (15). Bei 6 von 33 Kindern, die bereits nach der 1. Dosis Apnoen und/oder Bradykardien gezeigt hatten, wiederholte sich dies auch bei der 2. Dosis. Jedoch traten bei keinem der 31 Frühgeborenen mit unauffälliger Überwachung nach der 1. Dosis Apnoen und/oder Bradykardien nach der 2. Dosis auf.

3. Stellungnahme

Die Fachinformationen sind für impfende Ärztinnen und Ärzte juristisch bindend. Sie geben für bestimmte Impfstoffe vor, eine Überwachung der Atmung über 48-72 Stunden im Rahmen der Grundimmunisierung (d.h. für die ersten 3 Dosen) von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht zu ziehen, „insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben.“ Von dieser Vorgabe sind etwa 0,5 % aller Lebendgeborenen in Deutschland betroffen (n = ca. 3000 pro Jahr).

Von den derzeit von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen in Deutschland ist dies für DTPa- -IPV-Hib/HepB und Pneumokokken-Konjugat relevant, welche unabhängig vom Gestationsalter zur Grundimmunisierung in einem 3-Dosen Schema im Alter von 2, 3 und 4 Monaten empfohlen werden. Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf der publizierten Evidenz und Expertenmeinungen, um bei noch unzureichender Datenlage eine praktikable Handhabung vorzuschlagen.

Wir empfehlen,

- bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) die erste Impfdosis DTPa-HepB-IPV-Hib- und Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff ab dem Alter von 2 Monaten unabhängig von Zeichen einer unreifen Atmung in der Vorgeschichte noch *während des stationären Aufenthalts* unter Überwachung der Atmung (und ggf. Herzfrequenz) zu verabreichen, wie dies in vielen Einrichtungen bereits gängige Praxis ist
- sofern nach der 1. Impfung *keine* Apnoen und/oder Bradykardien auftreten und das Kind zum Zeitpunkt der 2. Impfung klinisch unauffällig ist, diese wie üblich ambulant zu verabreichen (dieses Vorgehen wird durch die o.g. Studie von Jequier et al (15) unterstützt)

- sofern nach der 1. Impfung erstmals oder erneut Apnoen und/oder Bradykardien auftreten, zur 2. Impfung eine adäquate Überwachung der Atmung (und ggf. Herzfrequenz) für 48-72 Stunden sicherzustellen, vorzugsweise im Rahmen einer vorübergehenden Hospitalisation (auch dieses Vorgehen wird durch die o.g. Studie von Jequier et al (15) unterstützt)
- sofern nach der 2. Impfung *keine* Apnoen und/oder Bradykardien auftreten und das Kind zum Zeitpunkt der 3. Impfung klinisch unauffällig ist, diese wieder wie üblich ambulant zu verabreichen (in Analogie zum Vorgehen bei der 2. Dosis)
- sofern nach der 2. Impfung erstmals oder erneut Apnoen und/oder Bradykardien auftreten, zur 3. Impfung eine adäquate Überwachung der Atmung (und ggf. Herzfrequenz) für 48-72 Stunden sicherzustellen, vorzugsweise im Rahmen einer vorübergehenden Hospitalisation (in Analogie zum Vorgehen bei der 2. Dosis)

Wir fordern die Kostenträger auf, die Erstattung der Leistungen für die 2. und/oder 3. Impfung im Rahmen einer Kurzzeithospitalisation einheitlich zu gewährleisten. Dazu wäre ein Grundsatzgutachten des MDS (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen) sehr hilfreich.

Wir empfehlen eine frühzeitige Information der Eltern bezüglich eines möglicherweise erforderlichen Monitorings der Atmung (und ggf. Herzfrequenz) nach Impfungen bei Frühgeborenen <28 SSW und eine ausdrückliche Darstellung des Nutzens der indizierten und zeitgerecht ab dem Alter von 2 Monaten verabreichten Standardimpfungen. Wir empfehlen ferner, im Rahmen von weiteren aussagekräftigen prospektiven Studien Daten zur Verträglichkeit (betreffend Apnoen und/oder Bradykardien) der 2. und 3. Impfung bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) zu erheben. Dies sollte vom Paul-Ehrlich-Institut koordiniert werden. Auf der Basis solcher Daten könnte es zukünftig möglich sein, die Erwägung der Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung bei sehr unreifen Frühgeborenen auf 48-72 Stunden nach der ersten Dosis der Grundimmunisierung zu beschränken und nur Frühgeborene mit Apnoen nach einer vorausgegangenen Impfung für die nachfolgende(n) Impfung(en) der Grundimmunisierung erneut zu überwachen.

Literatur

1. Cooper PA, Madhi SA, Huebner RE, Mbelle N, Karim SS, Kleinschmidt I, Forrest BD, Klugman KP. Apnea and its possible relationship to immunization in ex-premature infants. *Vaccine*. 2008 Jun 25;26(27-28):3410-3.
2. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ; Vaccine Safety Datalink. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):463-9.
3. Pourcyrus 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.
4. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 2007 Jan 22;25(6):1036-42.
5. Lee J, Robinson JL, Spady DW. 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 Jun 19;6:20.

6. 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):441-3.
7. Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, Fahrenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul;164(7):432-5.
8. 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.
9. Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ, Andrews N, Schapira D. Acellular pertussis and meningococcal C vaccines: cardio-respiratory events in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2003 Jun;162(6):436-7.
10. Sánchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*. 1997 May;130(5):746-51.
11. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*. 2001 Aug;90(8):916-20.
12. Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health*. 1997 Oct;33(5):418-21.
13. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993 ;91(3):617-23.
14. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, Karamchandani N. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1085-90.
15. Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTPa-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr* 2008 (in print)

Erklärung zum Interessenkonflikt:

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin:

U. Heininger bzw. seine Abteilung hat verschiedentlich finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte, Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare im Rahmen von Vortragsaktivitäten bzw. Beratertätigkeiten von den Firmen Glaxo SmithKline, Wyeth, und Sanofi Pasteur MSD (Hersteller von Impfstoffen für Säuglinge) erhalten.

H.I. Huppertz hat Unterstützung für Forschungsprojekte, die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare für Beratertätigkeit und Vortragsaktivitäten von den Firmen Sanofi-Pasteur-MSD und Glaxo SmithKline erhalten. Für die übrigen Kommissionsmitglieder besteht kein Interessenskonflikt.

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.:

Prof. Dr. U. Heininger (federführend; Vorsitzender der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen), Prof. Dr. Dr. P. Bartmann, Prof. Dr. H. I. Huppertz, Dr. M. Kinet, R. Klein, Prof. Dr. C. Korenke

Abgestimmt mit Fr. Dr. B. Keller-Stanislawski, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Nentwich, Generalsekretär

Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de