

Inleiding

Prematuur geboren kinderen < 37 weken en kinderen met een geboortegewicht < 2500g hebben een verhoogd risico op infecties (pertussis, influenza, *Haemophilus influenzae*, pneumokokken), waarbij zowel de morbiditeit en mortaliteit hoger is dan bij à term geboren kinderen (Red Book 2012). De oorzaak moet hier gezocht worden in de verminderde aanwezigheid van maternale antistoffen, de immaturiteit van het immuunsysteem (Davis et al. 1999) en de aanwezigheid van comorbiditeiten die deze kinderen vatbaarder maken voor infectie. Veel van deze infecties zijn te voorkomen mits tijdige vaccinatie. Vergeleken bij à term geboren kinderen, is het immuunantwoord na vaccinatie dikwijls lager en bovendien daalt de anti-lichaamrespons sneller na primovaccinatie. Anderzijds is de immuunrespons na boostervaccinatie zeer goed, zelfs bij prematuren met een suboptimaal immuunantwoord na primovaccinatie (Davis et al. 1999). Palivizumab (Synagis®) monoclonale antilichamen die preventief maandelijks worden toegediend tegen RSV infecties bij prematuren, beïnvloeden het antwoord op vaccins niet (Red Book 2012).

Tijdige vaccinatie volgens chronologische leeftijd en niet volgens gecorrigeerde leeftijd is van groot belang bij prematuren.

Voor premature kinderen is het basisvaccinatieschema aanbevolen met de volgende verschillen:

- ⇒ **Op de leeftijd van 12 weken wordt een extra dosis van het geconjugiseerd pneumokokkenvaccin toegediend**
- ⇒ **De vaccins die normaal op de leeftijd van 15 maanden toegediend worden, worden voor deze kinderen vervroegd toegediend op de leeftijd van 13 maanden (4^e dosis van het hexavalent vaccin, en meningokokken C vaccin).**
- ⇒ **Voor premature pasgeborenen (< 2000 g) van moeders die draagster zijn van hepatitis B surface antigeen wordt een extra hepatitis B vaccindosis op de leeftijd van 4 weken gegeven (naast de vaccindosis bij de geboorte).**

Veiligheid

Algemeen worden vaccins bij prematuren goed verdragen (Faldella et al. 2007). Wel worden bij instabiele prematuren apnoe en bradycardie beschreven na de toediening van het hexavalente vaccin (Schulzke et al. 2005; Ellison et al. 2005; Carbone et al. 2008; Flatz-Jequier et al. 2008; Buijs and Boersma 2012). Het herhalingsrisico hiervan ligt rond de 20% bij de 2^{de} dosis (Faldella et al. 2007; Flatz-Jequier et al. 2008). **De HGR raadt aan om bij gehospitaliseerde prematuren die voor het eerst gevaccineerd worden, het vaccin toe te dienen onder cardiorespiratoire monitoring en minstens 48 u voor ontslag, zeker indien hun gewicht nog < 2000g bedraagt op het ogenblik van de vaccinatie. Ex-prematuren die een cardiorespiratoir incident zoals apnoe**



en bradycardie vertoond hebben na de toediening van hun eerste vaccindosis dienen best cardiorespiratoir geobserveerd te worden voor 24-48 uur na de toediening van de 2^{de} vaccindosis. Er moeten geen bijzondere maatregelen genomen worden bij prematuren waarbij er geen problemen waren bij de eerste toediening van hun vaccin of die al ontslagen zijn op moment van de eerste vaccinatie.

Immunogeniciteit

Hexavalent vaccin (DTaP-IPV-Hib-Hep B)

De HGR beveelt aan om bij prematuren de boosterdosering van het hexavalente vaccin te vervroegen van 15 maand naar 13 maand

Alle geometrische titers van antilichamen tegen difterie, tetanus, hepatitis B en in het bijzonder de titers tegen polio-3 liggen lager bij pretermen dan bij à terme zuigelingen na primovaccinatie (schema 8-12-16 weken). Nochtans bleek uit studies dat voldoende hoge titers worden bereikt om bescherming te bereiken (seroprotectie) (Slack et al. 2004; Omenaca et al. 2007).

Haemophilus influenzae type b (Hib)

De HGR beveelt aan om bij prematuren de boosterdosering van het Hib vaccin (als deel van het hexavalente vaccin) te vervroegen van 15 maand naar 13 maand.

Hib-antilichaam respons is lager bij pretermen, zelfs na 3 dosissen met het 8-12-16 weken schema. Vooral kinderen met een extreem laag geboortegewicht (< 1000g) en kinderen die extreem vroeg geboren (< 28 weken) zijn, vertonen een suboptimale respons (slechts 60% seroprotectie) na primovaccinatie. Naast prematuriteit op zich spelen nog andere factoren een rol in de immunorespons tegen Hib bij prematuren. Zo blijkt postnatale groeiretardatie waarbij op de leeftijd van 6 maand het gewicht beneden de 10^{de} percentiel blijft, de belangrijkste negatieve interfererende factor te zijn op de immunologische respons na Hib vaccinatie.

De beschermende antilichamen verdwijnen bovendien sneller bij pretermen dan bij à terme zuigelingen na primovaccinatie zodat meer dan 20% van de gevaccineerde prematuren niet meer beschermd zijn op het tijdstip van de boosterdosering op de leeftijd van 15 maand. Maar toch is de immunorespons vergelijkbaar met die van à terme kinderen (100%) na de (4^{de}) boosterdosering (Heath et al. 2003; Omenaca et al. 2007). Dit illustreert het belang van de boosterdosering en de vervroegde toediening ervan.

Hepatitis B (Hep B)

Bij prematuren met geboortegewicht < 2000 g van moeders die draagster zijn van het hepatitis B surface antigeen moet men, naast de dosis Hep B vaccin en hyperimmune immunoglobulines (300IE) toegediend binnen de 12u na de geboorte, een bijkomende dosis hepatitis B vaccin op de leeftijd van 4 weken voorzien. Op de leeftijd van 8 weken zal het klassieke vaccinatieschema worden gestart met het hexavalente vaccin (schema: 8-12-16 weken en 13 maanden). Bij deze groep moet



een serologische controle van de HBsAg en van de HBs antistoffen worden uitgevoerd één maand na de laatste vaccindosis van 13 maanden (Lau et al. 1992; Belloni et al. 1998; Mast et al. 2005):

- HBsAg-negatieve zuigelingen met HBs antistoffen titers >10 mIU/mL zijn beschermd.
- HBsAg-negatieve zuigelingen met HBs antistoffen titers <10 mIU/mL dienen opnieuw gevaccineerd te worden met een 2e reeks van 3-dosissen met serologische controle 1-2 maanden na de laatste dosis van de 2^e serie. (zie ook specifieke fiche voor kinderen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B surface antigeen).

Meningokokken van serogroep C

De HGR beveelt aan dat de meningokokkenvaccinatie niet wordt uitgesteld. Daarom wordt deze vaccinatie op hetzelfde moment toegediend met het hexavalent vaccin op de leeftijd van 13 maanden (Collins et al. 2005).

Pneumokokken geconjungeerd vaccin (PCV)

De HGR beveelt een 3+1 pneumokokkenvaccinatieschema aan op de leeftijd van 8-12-16 weken en 12 maanden bij prematuren i.p.v. een 2+1 schema om een maximale immunrespons te bekomen na primovaccinatie.

Bij prematuren vindt men na vaccinatie met PCV volgens het schema 8-12-16 weken een verlaagde maar bevredigende immunrespons voor de meeste serotypes in het pneumokokkenvaccin. Maar antistoffiters dalen snel bij prematuren zodat op de leeftijd van 12 maanden er slechts een matige bescherming is tegen de meeste serotypes (variërend ts. 44% - 70%) (Shinefield et al. 2002; Ruggeberg et al. 2007). Een Duits onderzoek heeft echter geen verhoogde incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties kunnen aantonen bij prematuren die gevaccineerd werden met het 3+1 schema (Ruckinger et al. 2010). Er zijn voldoende gegevens dat prematuren een goed immuungeheugen hebben ondanks hun verlaagde respons na de primovaccinatie reeks.

Mazelen-Bof-Rubella (MBR)

Net als bij à terme kinderen beveelt de HGR aan een extra vaccindosis (vanaf 6 maanden) van MBR toe te dienen als er een verhoogde blootstelling is aan mazelen. Deze vervroegde dosis moet in elk geval gevolgd worden door het klassiek aanbevolen schema op 12 maanden en op 10 tot 12 jaar.

Bij de geboorte hebben al 62% van de prematuren geen maternale antistoffen en prematuren geboren vóór de zwangerschapsduur van 28 weken hebben meestal geen mazelen antistoffen meer op de leeftijd van 3 maanden (Linder et al. 2004; Leineweber et al. 2004). Hierdoor zijn prematuren minder lang beschermd tegen mazelen. Anderzijds zorgt het gebrek aan passieve bescherming ervoor dat er minder interferentie is met de immunrespons op het mazelenvaccin (Ichikawa et al. 2013). Aldus zou men prematuren vroeger kunnen vaccineren tegen mazelen



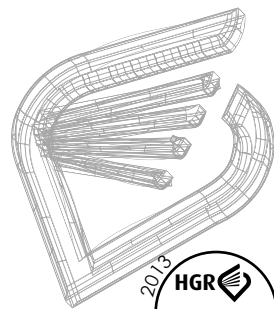
dan à terme kinderen. Recente immunogeniciteitsgegevens over het mazelen-vaccin bij prematuren tonen dat een eerste toediening op 6 maanden een optie kan zijn voor vaccinatie tegen mazelen, zeker indien het kind potentieel wordt blootgesteld aan mazelen (Cherry et al. 1973; Gans et al. 2004). Er zijn echter nog geen gegevens over de immunogeniciteit op langere termijn bij deze vervroegde schema's bij prematuren.

Rotavirus

Net als bij à terme kinderen beveelt de HGR aan om de prematuur geboren zuigeling te vaccineren met het rotavirusvaccin (pentavalent of monovalent vaccin) vanaf de leeftijd van 6 weken maar vóór de leeftijd van 16 weken; dit laatste om een volledige vaccinatie (2 dosissen monovalent of 3 dosissen pentavalent vaccin) te kunnen afwerken vóór de leeftijd van respectievelijk 24 weken (monovalent vaccin) of 32 weken (pentavalent vaccin). (zie fiche rotavirusvaccinatie/ fiche inhaalvaccinatie).

Prematuren hebben een verhoogd risico op rotavirus-geassocieerde complicaties zoals dehydratatie. Het klinisch beeld kan bovendien verschillen. Intestinale dilatatie, bloed in de ontlasting en necrotiserende enterocolitis, al of niet met perforatie, komen meer voor bij prematuren met rotavirus gastro-enteritis (Johansen et al. 2008; Shim et al. 2012).

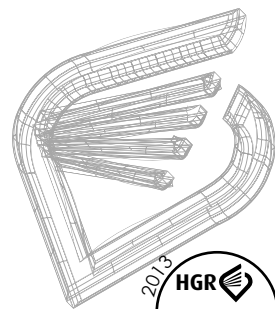
Momenteel zijn er voldoende gegevens voor zowel het monovalente als het pentavalente rotavirus vaccin over de veiligheid en efficaciteit bij prematuren (Gouveia et al. 2007; Omenaca et al. 2012). Er blijkt geen interferentie te bestaan tussen borstvoeding en de immunogeniciteit van het levend rotavirus vaccin. Het is niet nodig na de toediening van immunoglobulines of bloedtransfusies de rotavirus-vaccinatie uit te stellen zoals bij andere levende vaccins. Gezien het theoretische gevaar voor horizontale transmissie van het levend vaccinvirus naar immuungecompromiteerde patiënten op de afdeling, is handhygiëne tijdens de vaccinatie en een week nadien van groot belang.



Vaccinatieschema prematuur geboren kinderen

	0 weken	4 weken	8 weken	12 weken	16 weken	6 - 9 maanden	12 maanden	13 maanden
Difterie			X	X	X			X ⁵
Tetanus			X	X	X			X ⁵
Pertussis			X	X	X			X ⁵
Haemophilus influenza type b			X	X	X			X ⁵
Polio			X	X	X			X ⁵
Hepatitis B	(X ¹)	(X ¹)	X	X	X			X ⁵
Pneumokokken PCV			X	X ²	X		X	
Meningokokken C								X ⁵
Mazelen								
Bof						_3	X ³	
Rubella						_3	X ³	
Rota			X ⁴	X	X	_3	X ³	

- 1 Als de moeder HBsAg-draagster is: bij de geboorte steeds hyperimmune immunoglobulines (300 IE IM) toedienen. Indien het kind < 2000g weegt bij de geboorte en de moeder HBsAg-draagster is: 2 extra dosissen Hep B-vaccin (1/2 dosis van volwassen vaccin of een pediatrische vaccindosis). Als het kind > 2000g weegt en de moeder HBsAg-draagster is: één extra dosis hep B-vaccin bij de geboorte is voldoende.
- 2 13-valent pneumokokkenvaccin PCV: 3+1-dosissen schema voor alle prematuren omwille van een verminderde immuunrespons
- 3 Vervroegde dosis MBR. Als er verhoogde blootstelling is, extra MBR vaccin dosis vanaf de leeftijd van 6 maanden gevolgd door het klassiek aanbevolen schema op 12 maanden en een booster dosis op 10-12 jaar.
- 4 Eerste dosis rotavirusvaccin ten vroegste op de leeftijd van 6 weken toedienen. Altijd voor de leeftijd van 16 weken. Geen interferentie met bloed of immunoglobulinetransfusie. Borstvoeding is geen contra-indicatie.
- 5 hexavalent vaccin booster dosis op 13 maanden in plaats van op 15 maanden, eveneens voor alle prematuren.



Referenties

Report of the Committee on Infection Diseases. American Academy of Pediatrics, Section 1: Active and Passive Immunization. Immunization in Special Clinical Circumstances. Preterm and Low Birth Weight Infants. Red Book 2012, 69-71. 2013.

Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:336-338.

Buijs SC, Boersma B. [Cardiorespiratory events after first immunization in premature infants: a prospective cohort study]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A3797.

Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008; 121:e1085-e1090.

Chery JD, Feigin RD, Shackelford PG, Hinthorn DR, Schmidt RR. A clinical and serologic study of 103 children with measles vaccine failure. *J Pediatr* 1973;82:802-808.

Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:966-968.

Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999;282:867-874.

Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J Paediatr Child Health* 2005;41:441-443.

Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-HIb-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 2007;25:1036-1042.

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;153:429-431.

Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, Rinki M, DeHovitz R, Beeler J, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis* 2004;190:83-90.

Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-1104.



Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child* 2003;88:206-210.

Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M, Kusano R, Sugiyama R, Oomori S, et al. Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. *Pediatr Int* 2013;55:163-168.

Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis* 2008;40:958-964.

Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-965.

Leineweber B, Grote V, Schaad UB, Heininger U. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:361-363.

Linder N, Tallen-Gozani E, German B, Duvdevani P, Ferber A, Sirota L. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22:1509-1514.

Mast E, Margolis H, Fiore A, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Part 1: immunization of infants, children, and adolescents.

MMWR 2005;54: No. RR-16: 1-31 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf>
Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Dec 7;56(48):1267. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Feb 17;55(6):158-9.

Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-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;119:e179-e185.

Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-493.

Ruckinger S, van der LM, von KR. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12.

Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264-271.



Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005;164:432-435.

Shim JO, Son DW, Shim SY, Ryoo E, Kim W, Jung YC. Clinical characteristics and genotypes of rotaviruses in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol* 2012; 53:18-23.

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;21:182-186.

Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F57-F60.

