

ONDERZOEK

Cardiorespiratoire verstoringen na 1e vaccinatie bij prematuur geboren kinderen

EEN PROSPECTIEF COHORTONDERZOEK

Stephanie C. Buijs en Bart Boersma

- DOEL** Onderzoeken of alle kinderen die zijn geboren na een zwangerschapsduur < 33 weken monitorbewaking nodig hebben na de 1e vaccinatie op de leeftijd van 2 maanden in verband met het risico op cardiorespiratoire verstoringen.
- OPZET** Prospectief observationeel cohortonderzoek.
- METHODE** Gedurende een periode van ruim 1 jaar kregen alle kinderen die geboren waren na een zwangerschapsduur van < 33 weken en in de neonatale fase op de afdeling Kindergeneeskunde van Medisch Centrum Alkmaar verbleven, de 1e vaccinatie in het ziekenhuis; aansluitend werden zij met een monitor bewaakt. Kinderen die op de leeftijd van 2 maanden al naar huis ontslagen waren, werden hiervoor heropgenomen.
- RESULTATEN** In dit cohort van 41 kinderen, geboren na een zwangerschapsduur van gemiddeld 30,8 weken (SD: 1,9), trad bij 10 kinderen een geringe afname van de zuurstofsaturatie of een bradycardie op; bij 3 ontstond een matige cardiorespiratoire verstoring waarvoor tactiele stimulatie nodig was. Verstoringen traden vaker op bij kinderen die bij de geboorte jonger of lichter waren en die in de neonatale fase ernstigere morbiditeit hadden doorgemaakt. Matige verstoringen traden alleen op bij kinderen die het ziekenhuis na de geboorte nog niet hadden verlaten.
- CONCLUSIE** Bij prematuur geboren kinderen die nog opgenomen zijn, is het aan te bevelen om te vaccineren onder monitorbewaking, aangezien cardiorespiratoire incidenten werden geobserveerd in de periode 0-24 h na vaccinatie. Bij reeds ontslagen kinderen, die meestal minder prematuur of minder dysmatuur waren, lijkt vaccinatie veilig te kunnen worden uitgevoerd zonder monitorbewaking. Om dit beleid verder aan te scherpen is vervolgonderzoek nodig.

Prematuur geboren kinderen dienen in verband met hun verhoogde kwetsbaarheid beschermd te worden tegen een aantal infectieziekten. Voor de Nederlandse situatie zijn de relevante aandoeningen kinkhoest, infecties met pneumokokken of *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B. Bescherming hiertegen kan middels vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma (RVP); de kinderen moeten deze dan ook tijdig krijgen.¹⁻⁴ De uitvoeringsregels van het RVP geven aan dat de 1e vaccinatie op de postnatale leeftijd van 2 maanden toegediend moet worden (www.rivm.nl/cib/themas/rvp/#index_6).⁵ Uit de kerncijfers van vroeggeboorten kan afgeleid worden dat daardoor in Nederland jaarlijks circa 1500 kinderen nog vóór de oorspronkelijke uitgerekende geboortedatum gevaccineerd moeten worden.⁶

Hoewel bij deze kinderen de immuunrespons op vaccinatie adequaat is,⁷⁻⁹ is het de vraag of de vaccinatie op zo'n jonge postconceptionele leeftijd ook veilig is. Enerzijds zijn er studies die aangeven dat er geen hoger risico op bijwerkingen is,^{10,11} anderzijds zijn er ook onderzoeksresultaten die wijzen op een verhoogde kans op cardiorespiratoire verstoringen.¹²⁻¹⁹ Dergelijke verstoringen zijn alleen betrouwbaar op te sporen middels monitorbewaking. Bij extreem prematuur geboren kinderen is moni-

Academisch Medisch Centrum,
afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.
Drs. S.C. Buijs, anios kindergeneeskunde
Medisch Centrum Alkmaar,
afd. Kindergeneeskunde, Alkmaar.
Dr. B. Boersma, kinderarts.
Contactpersoon: drs. S.C. Buijs
(scbuijs@hotmail.com).

torbewaking rondom de 1e vaccinatie vrij eenvoudig toepasbaar, aangezien ze dan nog in het ziekenhuis zijn opgenomen. Minder extreem prematuur geboren kinderen daarentegen zijn vaak al uit het ziekenhuis ontslagen op het moment dat de 1e vaccinatie gegeven wordt. Juist bij hen ontstaat regelmatig twijfel omtrent de noodzaak van toepassing van monitorbewaking.

Er zijn geen studies waarin met monitorbewaking is onderzocht of recent ontslagen prematuren na de 1e vaccinatie cardiorespiratoire verstoringen vertonen. Dientengevolge is het beleid rondom de vaccinatie van recent ontslagen ex-prematuren niet evidencebased en in de praktijk nogal uiteenlopend, variërend van heropname met vaccinatie onder monitorbewaking tot vaccinatie via het consultatiebureau zonder extra maatregelen.

Het doel van de huidige studie is om te onderzoeken of alle kinderen geboren na een zwangerschapsduur < 33 weken met de monitor bewaakt moeten worden na de 1e vaccinatie op de leeftijd van 2 maanden in verband met een risico op cardiorespiratoire verstoringen.

PATIËNTEN EN METHODE

STUDIEOPZET EN POPULATIE

In de periode april 2009-mei 2010 voerden wij een prospectieve observationele cohortstudie uit op de afdeling Neonatologie van het Medisch Centrum Alkmaar (MCA). Alle kinderen die in die periode in verband met prematuriteit van < 33 voltooide weken zwangerschap in het MCA waren opgenomen, kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie, mits zij op het moment van de 1e vaccinatie (2 maanden na de geboorte) nog onder verantwoordelijkheid van de kinderarts van het MCA vielen. Kinderen die dan nog opgenomen lagen, werden klinisch gevaccineerd en aansluitend minimaal 24 h met de monitor bewaakt. Als het kind al met ontslag was, werd met de ouders besproken dat de 1e vaccinatie van hun kind na heropname klinisch onder monitorbewaking zou kunnen plaatsvinden. Vaccinatie vond plaats met vaccins volgens het advies van het RVP.²⁰ Er werd gebruikgemaakt van een combinatievaccin (Pediaceel) tegen difterie, kinkhoest (acellulair), tetanus, polio en *Haemophilus influenzae* type b (DaKTP-Hib) en een geconjugerd pneumokokkenvaccin (Prevenar). Kinderen die volgens het RVP daarvoor in aanmerking kwamen, werden ook gevaccineerd tegen hepatitis B; zij kregen een ander combinatievaccin (Infanrix Hexa). De vaccinatie werd 's ochtends toegediend door de verpleegkundige en vervolgens vond gedurende minimaal 24 h monitorbewaking plaats.

UITKOMSTMATEN

De hartfrequentie, ademhaling en transcutane zuurstofsaturatie werden continu gemeten. Als er een verstoring

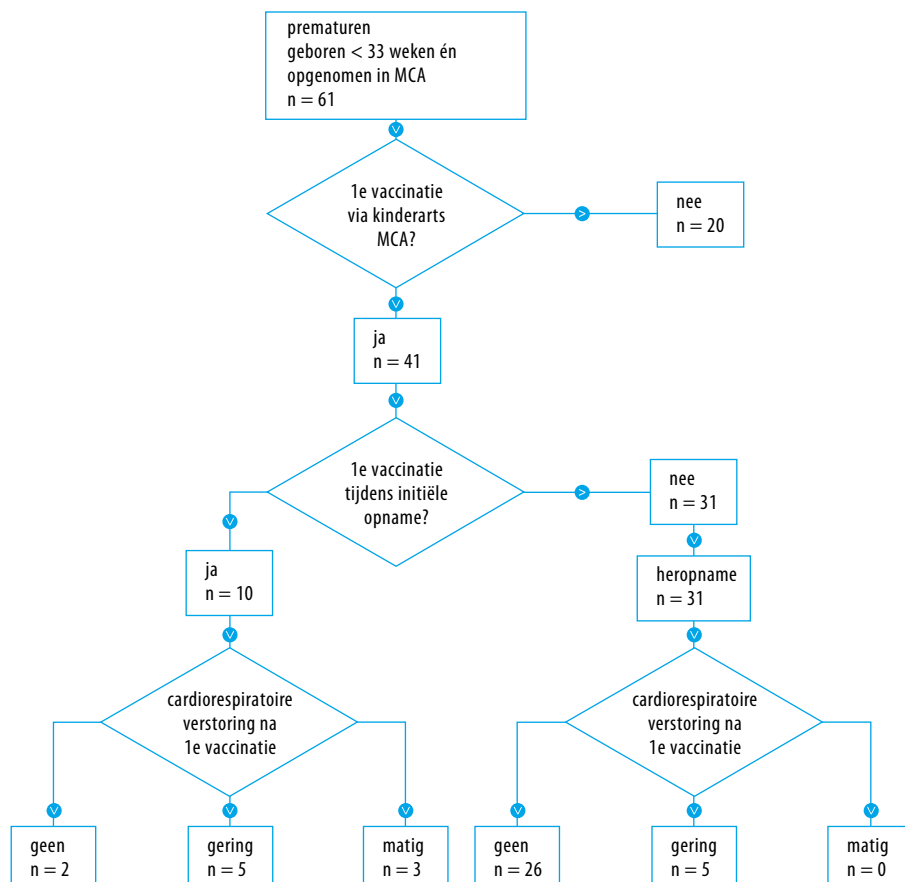
in 1 of meer van deze cardiorespiratoire parameters optrad, beschreef de verpleegkundige de aard van de verstoring en maakte hij of zij een papieren afdruk van de monitorwaarden. Van een apneu werd gesproken bij een geïsoleerde ademstilstand ≥ 20 s of een ademstilstand ≥ 15 s gecombineerd met een hartfrequentie ≤ 80 slagen/min gedurende tenminste 5 s.²¹ Van een bradycardie werd gesproken bij een hartfrequentie ≤ 80 slagen/min gedurende ≥ 20 s en van desaturatie bij een transcutaan gemeten zuurstofsaturatie $< 86\%$ gedurende > 15 s. Daarnaast werden elke 3 h de rectale temperatuur en mogelijke bijwerkingen als huidreacties, gastro-intestinale klachten en onrust genoteerd.

STATISTISCHE ANALYSE

Alle statistische analyses werden uitgevoerd met SAS versie 9.1.3. Continue variabelen werden getoetst met Students t-test als de waarden normaal verdeeld waren. Voor categorische variabelen werd de χ^2 -toets toegepast. Zo nodig werd Fishers exacte toets gebruikt. Alle toetsen werden 2-zijdig uitgevoerd met een significantieniveau van 5%. Voor het opsporen van predisponerende factoren maakten wij gebruik van een logistisch regressiemodel.²² Hierin werd als uitkomstvariabele het al dan niet optreden van een cardiorespiratoire verstoring opgenomen. Op grond van de steekproefgrootte, het aantal potentieel predisponerende factoren en de verdeling van uitkomsten kon een regressiemodel van maximaal 3 parameters gebruikt worden. Na selectie op basis van residuele standaardafwijkingen namen wij 2 parameters (zwangerschapsduur en geboortegewicht) op in het regressiemodel. Gezien de geringe steekproefgrootte werden geen subgroepanalyses uitgevoerd.

RESULTATEN

In de studieperiode werden er 61 kinderen geboren na een zwangerschapsduur van < 33 weken die werden opgenomen op de afdeling Neonatologie van het MCA (figuur). Op de leeftijd waarop zij de 1e vaccinatie zouden krijgen, waren 20 van de 61 kinderen inmiddels overgeplaatst naar een algemeen ziekenhuis nabij het ouderlijk huis, zodat 41 kinderen in aanmerking kwamen voor deelname aan deze studie. Van deze 41 kinderen waren er 31 reeds in goede conditie naar huis ontslagen op de leeftijd van 2 maanden. De ouders van deze 31 kinderen maakten allen gebruik van de mogelijkheid hun kind te laten heropnemen ten behoeve van klinische vaccinatie met monitorbewaking. De totale groep van 41 kinderen kreeg het DaKTP-Hib-vaccin en het pneumokokkenvaccin; daarnaast kregen 7 van de 41 kinderen tevens een vaccin tegen hepatitis B. Tabel 1 toont de basale kenmerken van de studiepopulatie.



FIGUUR Stroomschema van een cohort prematuur geboren kinderen die in de periode april 2009-mei 2010 waren opgenomen op de afdeling Neonatologie van Medisch Centrum Alkmaar. Onderzocht werd hoe vaak cardiorespiratoire verstoring voorkwam bij deze kinderen na de 1e vaccinatie op de leeftijd van 2 maanden.

INCIDENTIE EN ERNST VAN CARDIORESPIRATOIRE VERSTORINGEN

Bij 31% (13/41) van de kinderen deed zich tenminste 1 keer een bradycardie of desaturatie voor in de 24 h direct aansluitend op de 1e vaccinatie. Er traden geen apneus op. Tijdens de cardiorespiratoire verstoringen varieerde de hartfrequentie van 41-70 slagen/min en de zuurstofsaturatie van 64-88%.

Bij 8 van de 13 kinderen betrof het een eenmalige verstoring van 1 parameter: bij 6 kinderen een saturatiedaling en bij 2 een bradycardie. Bij de overige 5 kinderen traden de verstoringen herhaaldelijk op; 2 kinderen toonden meer dan 1 keer een gecombineerde verstoring van hartslag en saturatie en 3 kinderen toonden meer dan 1 keer een saturatiedaling.

De cardiorespiratoire verstoringen waren gering bij 10 van de 13 kinderen, aangezien zij zonder interventie vlot en volledig herstelden. Bij 3 kinderen traden matige verstoringen op, wat wil zeggen dat ingrijpen door een hulpverlener nodig was om het herstel te bevorderen. Deze 3

kinderen verbleven al vanaf hun geboorte in het ziekenhuis toen zij de 1e vaccinatie kregen. De actie van de hulpverlener bleef alle keren beperkt tot tactiele stimulatie van het kind.

WELKE KINDEREN ONTWIKKELEN CARDIORESPIRATOIRE VERSTORINGEN?

Tabel 2 toont de kenmerken van de kinderen, uitgesplitst naar het wel of niet doorgemaakt hebben van cardiorespiratoire verstoringen. Bij kinderen met verstoringen ($n = 13$) was de amenorroeduur gemiddeld 29,7 weken (SD: 2,2), 1,6 week korter dan bij de kinderen zonder verstoringen ($n = 28$); dit verschil was statistisch significant (95%-BI: 0,3-2,8). Ook hun geboortegewicht (gemiddelde: 1417 g; SD: 523) was significant lager dan dat van de kinderen zonder verstoringen (verschil: 354 g; 95%-BI: 66-642).

Uit de logistische regressieanalyse bleek dat een kortere amenorroeduur een sterker voorspellende waarde voor het ontwikkelen van verstoringen had dan het geboorte-

TABEL 1 Kenmerken van de studiepopulatie in een onderzoek naar cardiorespiratoire verstoring na de 1e vaccinatie van prematuur geboren kinderen

kenmerk	aantal of gemiddelde (totaal: n = 41)
geslacht; n/N	
♂	24/41
♀	17/41
amenorroeëduur bij geboorte in weken; gemiddelde (SD)	30,8 (1,9)
geboortegewicht in g; gemiddelde (SD)	1659 (451)
neonatale voorgeschiedenis; n/N	
apneu en/of coffeïnegebruik	28/41
endotracheale beademing	16/41
chronische longafwijkingen	7/41
intracerebrale bloeding ≥ graad 2*	2/41
duur ziekenhuisopname in weken; gemiddelde (SD)	6,5 (3,3)
gewicht bij 1e vaccinatie in g; gemiddelde (SD)	3186 (498)
postnatale leeftijd bij 1e vaccinatie in weken; gemiddelde (SD)	9,2 (1,2)

* Gradering volgens Papile: graad 1 = subependymale bloeding (SEH), beperkt tot de subependymale matrix; 2 = intraventriculaire bloeding (IVH), minder dan de helft van het lumen is gevuld, geen acute ventrikelverwijding; 3 = IVH waarbij meer dan de helft van het lumen is gevuld en waarbij sprake is van acute ventrikelverwijding; 4 = intraparenchymateuze bloeding.

gewicht. Kinderen mét verstoringen hadden in de neonatale fase vaker endotracheale beademing gehad, apneus vertoond en chronische longafwijkingen ontwikkeld ($p < 0,02$ voor alle genoemde variabelen) dan de kinderen zonder verstoringen. Het type vaccin en het wel of niet vaccineren tegen hepatitis B was niet van invloed op het ontstaan van verstoringen. Bij kinderen die al waren ontslagen, deden zich alleen geringe cardiorespiratoire verstoringen voor (tabel 3). Deze kinderen verschilden op vrijwel alle parameters significant van de kinderen die vanaf hun geboorte tot het moment van de 1e vaccinatie in het ziekenhuis verbleven.

OVERIGE BIJWERKINGEN

Naast de bovengenoemde verstoringen van vitale parameters werden enkele geringe bijwerkingen bemerkt, zoals lokale huidreacties (34%), spugen (24%), diarree (12%) en onrustig gedrag (24%). Het interval tussen de toediening van de vaccinatie en het ontstaan van deze bijwerkingen varieerde van 0-21 h.

BESCHOUWING

Eerdere onderzoeken gaven aan dat bij 13-47% van de prematuur geboren kinderen de incidentie van cardiorespiratoire verstoringen toenam na vaccinatie.¹²⁻¹⁸ De grote spreiding in deze percentages wijst op verschillen in onderzochte populaties en in de definities van uitkomstmaten. Dat bemoeilijkt een inschatting van het risico voor de eigen populatie. Mede daarom voerden wij zelf een prospectief onderzoek uit. Daaruit bleek dat in onze populatie bij 31% van de kinderen geboren na een zwangerschapsduur < 33 weken cardiorespiratoire verstoringen optraden na de 1e vaccinatie.

Het merendeel van deze verstoringen was niet ernstig, aangezien zij vlot en spontaan verdwenen. Ook in eerder onderzoek bleken de cardiorespiratoire verstoringen na vaccinatie meestal gering te zijn.¹² 3 kinderen hadden een matige verstoring; herstel trad pas op na tactiele stimulatie. In eerdere studies bleken na vaccinatie zelfs nog ernstigere cardiorespiratoire verstoringen op te treden in de vorm van apneus of beademingsbehoefte.^{15,16,18,19,23} Dergelijke verstoringen deden zich in onze populatie niet voor, hetgeen waarschijnlijk verklaard wordt door het relatief

TABEL 2 Kenmerken van prematuur geboren kinderen met of zonder cardiorespiratoire verstoringen na de 1e vaccinatie met DaKTP-Hib-vaccin en pneumokokkenvaccin

kenmerk	cardiorespiratoire verstoring		
	geen (n = 28)	gering (n = 10)	matig (n = 3)
geslacht; n/N			
♂	14/28	7/10	3/3
♀	14/28	3/10	0/3
amenorroeëduur bij geboorte in weken; gemiddelde of mediaan	31,3 (1,6)*	30,1 (2,0)*	28,4 (25,3-30,4)†
geboortegewicht in g; gemiddelde of mediaan	1772 (372)*	1598 (455)*	818 (715-940)†
neonatale voorgeschiedenis; n/N			
apneu en/of coffeïnegebruik	16/28	9/10	3/3
endotracheale beademing	5/28	8/10	3/3
chronische longafwijkingen	2/28	3/10	2/3
intracerebrale bloeding ≥ graad 2	0/28	2/10	0/3
interval laatste coffeïnegift-1e vaccinatie, in weken	4,5 (3,5)*	5,4 (3,0)*	1,9 (0,4-8,6)†
duur ziekenhuisopname, in weken	5,6 (2,4)*	7,4 (4,0)*	12,0 (8,7-14,7)†
gewicht bij 1e vaccinatie, in g	3286 (409)*	3212 (470)*	2167 (2120-2250)†
postconceptionele leeftijd bij 1e vaccinatie, in weken	40,2 (1,7)*	40,0 (2,3)*	38,0 (36,3-40,4)†

* Gemiddelde (standaarddeviatie).

† Mediaan (uitersten).

bepaalde aantal extreem prematuur geboren kinderen in dit cohort.

De belangrijkste voorspellende factoren voor het optreden van verstoringen na de 1e vaccinatie waren een geringere amenorroeduur bij de geboorte en daarmee samenhangend een lager geboortegewicht, alsmede een ernstiger ziektebeloop in de neonatale periode. Deze bevinding sluit goed aan bij de uitkomst van eerder onderzoek.²⁴ Aangezien ook de neonatale morbiditeit een belangrijke, deels van de amenorroeduur onafhankelijke voorspellende factor is, kan geen harde uitspraak gedaan worden over bijvoorbeeld een afkapping van amenorroeduur waarboven het veilig is de 1e vaccinatie zonder bewaking te geven. Wel bleek in de huidige studie dat matige verstoringen alleen optraden bij kinderen die het ziekenhuis nog niet verlaten hadden sinds hun geboorte. Dit onderstreept het belang van monitorbewaking rondom de vaccinatie bij deze kinderen.

Bij kinderen die voordien al in stabiele conditie het ziekenhuis hadden verlaten, werden alleen geringe verstoringen waargenomen. In de thuissituatie waren deze verstoringen zeer waarschijnlijk onopgemerkt gebleven. Aangezien nu nauwkeurig is vastgesteld dat het karakter van de verstoringen bij deze kinderen in alle gevallen onschuldig was, kunnen we achteraf concluderen dat heropname voor hen niet noodzakelijk was geweest. Voor zover wij hebben kunnen nagaan is dit de eerste rapportage van onderzoek waarin prematuren die al naar huis ontslagen waren, systematisch met monitor werden bewaakt na hun 1e vaccinatie. Bij deze categorie kinderen is eerder onderzoek schaars en gebaseerd op rapportage van bijwerkingen door ouders, waardoor de gegevens over cardiorespiratoire verstoringen minder nauwkeurig waren.²⁵

BEPERKINGEN VAN DIT ONDERZOEK

De groepsgrootte in het huidige onderzoek is relatief gering. De duur van de inclusieperiode en de daaruit voortvloeiende grootte van het studiecohort zijn arbitrair gekozen, omdat voorafgaande aan dit onderzoek gegevens voor een berekening van de benodigde steekproefgrootte ontbraken; de incidentie van cardiorespiratoire verstoringen bij prematuur geboren kinderen die buiten het ziekenhuis gevaccineerd worden is immers onbekend. Een goed vergelijkbare controlegroep was niet te realiseren, omdat het niet ethisch is kinderen een vaccinatie te onthouden, maar wel in het ziekenhuis op te nemen voor monitorbewaking.

Verder is niet met zekerheid uit te sluiten dat kinderen die heropgenomen werden ten behoeve van de vaccinatie kort vóór, of meer dan 24 h na de vaccinatie cardiorespiratoire verstoringen hadden. Bij hen werd de periode van monitorbewaking namelijk beperkt tot 24 h aansluitend

TABEL 3 Kinderen die nog in de initiële opname verkeerden vanaf geboorte in vergelijking met kinderen die voor vaccinatie heropgenomen werden

kenmerk	verblijf in ziekenhuis		p-waarde
	vanaf geboorte (n = 10)	heropname voor vaccinatie (n = 31)	
mate van cardiorespiratoire verstoring; n/N			
gering	5/10	5/31	
matig	3/10	0/31	
geslacht; n/N			
♂	9/10	15/31	
♀	1/10	16/31	
amenorroeduur bij geboorte in weken; gemiddelde (SD)	28,1 (1,7)	31,6 (1,0)	< 0,001
geboortegewicht in g; gemiddelde (SD)	1089 (283)	1844 (321)	< 0,001
neonatale voorgeschiedenis; n/N			
apneu en/of coffeinegebruik	10/10	18/31	0,017
endotracheale beademing	9/10	7/31	< 0,001
chronische longafwijkingen	6/10	1/31	< 0,001
intracerebrale bloeding ≥ graad 2	2/10	0/31	0,06
interval laatste coffeinegift-1e vaccinatie, in weken; gemiddelde (SD)	2,4 (2,7)	6,0 (2,9)	< 0,001
duur ziekenhuisopname in weken; gemiddelde (SD)	11,2 (2,8)	5,0 (1,6)	< 0,001
gewicht bij 1e vaccinatie in g; gemiddelde (SD)	2549 (308)	3392 (351)	< 0,001
postconceptionele leeftijd bij 1e vaccinatie in weken; gemiddelde (SD)	37,8 (1,2)	40,7 (1,5)	< 0,001

Rood gedrukte p-waarden geven statistisch significante verschillen tussen de groepen aan.

aan de vaccinatie. Zodoende kan op grond van deze studie niet vastgesteld worden of er een causale relatie is tussen vaccinatie en cardiorespiratoire verstoringen. Ten slotte moet opgemerkt worden dat het een studie in 1 centrum betreft. Daardoor is het niet duidelijk of onze bevindingen van toepassing zijn op andere soortgelijke afdelingen in Nederland.

CONCLUSIE

Bij prematuur geboren kinderen die nog opgenomen zijn, is het aan te bevelen om te vaccineren onder monitorbewaking, aangezien cardiorespiratoire incidenten worden geobserveerd in de periode 0-24 h na vaccinatie. Bij kinderen die al uit het ziekenhuis ontslagen zijn – meestal minder prematuur of minder dysmatuur – lijkt vaccinatie veilig te kunnen worden uitgevoerd zonder monitorbewaking. Om dit beleid verder aan te scherpen is vervolgonderzoek nodig. Daarin moet onder andere onderzocht worden of de geobserveerde incidenten ook werkelijk door de vaccinatie veroorzaakt worden.

LEERPUNTEN

- **Kinderen die prematuur geboren zijn, moeten de 1e vaccinatie op de gebruikelijke leeftijd van 2 maanden krijgen.**
- **Bij deze kinderen kan de 1e vaccinatie leiden tot cardiorespiratoire verstoringen.**
- **Ernstigere verstoringen treden vooral op bij prematuren geboren na een extreem korte zwangerschapsduur, met zeer gering geboortegewicht en met veel neonatale morbiditeit.**
- **Bij prematuren die al thuis verblijven als zij hun 1e vaccinatie krijgen, lijken alleen onschuldige cardiorespiratoire verstoringen op te treden.**

Corina Gevaert, nurse practitioner neonatologie, had een aandeel in de praktische uitvoering van dit onderzoek; drs. Henriët E. Nienhuis, statisticus, gaf adviezen en voerde de statistische bewerkingen uit.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 november 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A3797

 [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum Dev.* 2009;85:S43-5.
- Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child.* 2006;91:929-35.
- American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. Immunization in special clinical circumstances. Preterm and low birth weight infants. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases* (28th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 68-70.
- Del Canho R, Hulsmann AR. Vaccinatie van prematuur geboren kinderen. *Praktische Pediatrie.* 2007;2:34-7.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Uitvoeringsregels Rijksvaccinatieprogramma 2012. Bilthoven: RIVM; 2011.
- Stichting Perinatale Registratie Nederland. Perinatale zorg in Nederland 2007. Utrecht: Drukkerij Tesink Zutphen; 2009.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs.* 2007;9:17-32.
- Slack MH, Cade S, Schapira D, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child.* 2005;90:338-41.
- Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, 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;116:1292-8.
- Carbone T, McEntire B, Kissin D, 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:e1085-90.
- Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:441-3.
- 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;145:58-66.
- 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;6:20.
- Schulzke S, Heining U, Lucking-Famira M, Fahrenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr.* 2005;164:432-5.
- Sanchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr.* 1997;130:746-51.
- Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr.* 2001;90:916-20.
- 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;162:436-7.
- 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;151:167-72.
- Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2010;46:742-8.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rijksvaccinatieprogramma 2009. Bilthoven: RIVM; 2009.
- Steinschneider A, Kelly D, Ariagno R, Fox W, Heldt G, Hunt C. Monitor alarm / event recordings (respiration and ecg) descriptive terminology. Marietta, GA: American SIDS Institute; 1988.
- Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J.* 2008;50:457-79.
- Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F67-8.
- Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2008;121:463-9.
- Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics.* 1999;103:e60.