

1 **Update sulle vaccinazioni nel pretermine: una revisione sistematica sulla loro sicurezza ed**
2 **effectiveness. Proposta per una *position statement* della Società Italiana di Allergologia ed**
3 **Immunologia pediatrica insieme alla Società Italiana di Neonatologia.**

4

5 **AUTORI**

6 Chiappini E. ¹ , Petrolini C. ², Sandini E. ², Licari A. ³, Pagni L. ⁴, Duse M. ⁵ Minasi D. ⁶, Miraglia
7 Del Giudice M. ⁷ , Cardinale F. ⁸, Caffarelli C. ⁹, Calvani M. ¹⁰, Martelli A. ¹¹, Pajno GB. ¹², Tosca
8 M. ¹³, Manti S. ¹⁴, Stronati M. ¹⁵, Paolillo P. ¹⁶, Mangili G. ¹⁷, Sandri F. ¹⁸, Dani C. ¹⁹, Falsaperla R.
9 ²⁰, Farina D. ²¹, Lago P. ²², Vento G. ²³, Orfeo L. ²⁴, Picone S. ¹⁶, Raimondi F. ²⁵, Ancora G. ²⁶, Maggio
10 L. ²⁷, Pisano D. ²⁸, Mosca F. ⁴⁻²⁹ , Marseglia GL ³.

- 11 *1. SOD Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Anna Meyer, Dipartimento di*
12 *Scienze della salute, Università di Firenze, Firenze, Italia;*
- 13 *2. Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Firenze, Italia;*
- 14 *3. Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università di Pavia,*
15 *Pavia, Italia;*
- 16 *4. Terapia intensiva neonatale, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore*
17 *Policlinico, Milano, Italia;*
- 18 *5. Dipartimento di Pediatria, Policlinico Umberto I, Università Sapienza di Roma, Roma,*
19 *Italia;*
- 20 *6. Unità Pediatria, Ospedale di Polistena, Reggio Calabria, Italia;*
- 21 *7. Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica,*
22 *Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia;*
- 23 *8. UOC Pediatria, Servizio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-*
24 *Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari,*
25 *Italia;*

- 26 9. *Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma,*
27 *Italia;*
- 28 10. *Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma, Italia;*
- 29 11. *UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Ospedali di Garbagnate Milanese e*
30 *Bollate, Milano, Italia;*
- 31 12. *Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia, Università di Messina, Messina, Italia;*
- 32 13. *Allergologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia;*
- 33 14. *Dipartimento di Pediatria, Unità di Genetica ed Immunologia Pediatrica, Università di*
34 *Messina, Messina, Italia;*
- 35 15. *Laboratorio Immunologia neonatale, UOC Neonatologia e Terapia Intensiva neonatale,*
36 *Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, dipartimento di medicina interna e terapia*
37 *medica, Università di Pavia, Pavia, Italia;*
- 38 16. *Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Policlinico Casilino, Roma, Italia;*
- 39 17. *Patologia Neonatale e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Papa Giovanni XXIII,*
40 *Bergamo, Italia;*
- 41 18. *Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Maggiore,*
42 *Bologna, Italia;*
- 43 19. *Neonatologia, AOU Careggi, Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute*
44 *del Bambino (NEUROFARBA), Università di Firenze, Firenze, Italia;*
- 45 20. *Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, AOU “Policlinico Vittorio-Emanuele”,*
46 *Università di Catania, Catania, Italia;*
- 47 21. *Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale S. Anna, AOU Città della Salute*
48 *e della Scienza, Torino, Italia;*
- 49 22. *Terapia Intensiva Neonatale, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Ospedale Cà Foncello,*
50 *Treviso, Italia;*

- 51 23. *Neonatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Dipartimento per*
52 *la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente,*
53 *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia;*
- 54 24. *Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma,*
55 *Italia;*
- 56 25. *Neonatologia, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II",*
57 *Napoli, Italia;*
- 58 26. *Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Infermi, Rimini, Italia.*
- 59 27. *Dipartimento di Scienze della salute della donna e del bambino, Ostetricia e Neonatologia,*
60 *Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia;*
- 61 28. *Terapia Intensiva Neonatale, AOU Cagliari, Italia;*
- 62 29. *Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Milano, Italia.*

63 **Titolo breve:** vaccinazioni nei pretermine

64 **Keywords:** pretermine, vaccinazioni, sicurezza, immunogenicità, efficacia, effectiveness

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76 **Sintesi**

77 I nati pretermine presentano un aumentato rischio di malattie potenzialmente prevenibili con le
78 vaccinazioni. Le raccomandazioni internazionali consigliano pertanto di vaccinare i nati pretermine
79 in condizioni cliniche generali stabili applicando lo stesso calendario e le stesse dosi utilizzate nei
80 nati termine, considerando la sola età cronologica del bambino per l'inizio del calendario vaccinale
81 senza riguardo per l'età corretta o il peso alla nascita [1-6]. Il ritardo nell'intraprendere il calendario
82 vaccinale nei pretermine non può, infatti, essere motivato dal timore di un'inferiore risposta
83 immunitaria o di un eventuale maggior rischio di eventi avversi. In letteratura non è stato rilevato,
84 infatti, un incremento dell'incidenza degli eventi avversi post-vaccinali nei nati pretermine rispetto
85 ai nati a termine [7-24]. Dolore, iperemia e tumefazione nella sede dell'inoculo sono gli eventi avversi
86 più frequentemente rilevati [15-16]. Per quanto riguarda gli eventi avversi sistemici, oltre a irritabilità
87 e febbre numerosi studi hanno dimostrato un incremento dell'incidenza di apnea nelle 48-72 ore
88 successive la somministrazione del vaccino nei nati pretermine, sebbene con incidenza variabile fra
89 1,0% e 59,1% [7-8, 18-22]. E' interessante tuttavia notare come l'unico studio randomizzato
90 disponibile non ha mostrato differenze di incidenza di apnee nei soggetti vaccinati rispetto ai controlli.
91 Lo studio includeva 191 bambini di età gestazionale inferiore alle 37 settimane, randomizzati a
92 ricevere DTPa o meno: l'incidenza di apnea era sovrapponibile nei due gruppi (16.1% dei vaccinati;
93 20.4% dei controlli), così come quella di bradicardia prolungata (58.1% vs. 56.1%) [23]. In generale,
94 le apnee post-vaccinali descritte in letteratura sembrano anche essere poco importanti dal punto di
95 vista clinico: presentano risoluzione spontanea o con una minima stimolazione tattile e sembrano
96 interessare con maggior frequenza i bambini con minore età anagrafica, minore peso ed età
97 gestazionale alla nascita, quelli con pregressi episodi di apnea (soprattutto nelle 24 ore precedenti la
98 vaccinazione), quelli con storia di sepsi ad esordio tardivo e con necessità più prolungata di supporto
99 respiratorio/ventilatorio [21, 22]. In tali categorie di pretermine a maggior rischio di apnea ancora
100 ricoverati al momento della prima dose vaccinale, il calendario può essere intrapreso prima della
101 dimissione garantendo un monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico per le 48-72 successive la

102 somministrazione del vaccino. Tale condotta può essere applicata anche dopo la vaccinazione anti-
103 rotavirus applicando le precauzioni standard per il controllo della trasmissione del virus vaccinale
104 attraverso le feci dei soggetti vaccinati nelle terapie intensive neonatali [25]. Nel caso si sia verificato
105 di apnea o bradicardia prolungata dopo la prima dose di vaccino, la seconda dose dovrebbe essere
106 somministrata in ambiente protetto, soprattutto nei bambini ad alto rischio di ricorrenza.

107 Per quanto riguarda invece l'immunogenicità dei vaccini nei pretermine, numerosi studi hanno
108 dimostrato alta prevalenza di sierconversione (>86%) verso i vaccini vivi attenuati, senza differenze
109 statisticamente significative rispetto ai nati a termine [26-31]. Nell'ambito dei vaccini uccisi o
110 inattivati i maggiori studi si sono concentrati sulla vaccinazione antipneumococcica [11, 16, 32-34].
111 Sebbene alcuni studi abbiano riportato concentrazioni protettive di anticorpi specifici per i sierotipi
112 antipneumococcici dopo ciclo primario vaccinale e dopo dose booster in un'alta percentuale di
113 pretermine [16, 31], altri studi hanno dimostrato che la prematurità sembra essere correlata ad una
114 minore concentrazione anticorpale specifica per alcuni sierotipi (4, 6B, 14, 19F e 23 F) [35]. Numerosi
115 studi hanno inoltre dimostrato una riduzione del titolo anticorpale per i sierotipi pneumococcici
116 vaccinali ai 12 mesi prima della dose booster, sottolineando l'importanza di osservare attentamente
117 il rispetto dei tempi del calendario vaccinale al fine di ottimizzare la protezione anche nel periodo che
118 intercorre fra il completamento del ciclo primario vaccinale e la dose booster prevista fra i 12 e 15
119 mesi di vita. Per quanto riguarda il vaccino anti-influenzale una minore proporzione di bambini con
120 sierconversione specifica è stata rilevata nei pretermine nati <32 settimane di età gestazionale, anche
121 se una singola dose vaccinale somministrata dopo i 6 mesi è in grado di determinare una
122 sierconversione >90% sia nei nati a termine che nei pretermine [10]. Non si sono riscontrate
123 differenze di immunogenicità statisticamente significative nemmeno fra pretermine e nati a termine
124 dopo vaccinazione anti-*B.pertussis* [36]. Per quanto riguarda il vaccino IPV i nati a termine ed i
125 pretermine hanno mostrato livelli comparabili di risposta cellulare T della memoria e di risposta
126 umorale, anche se sono state riscontrate una minore proliferazione monocellulare ed un minore
127 concentrazione anticorpale specifica nei confronti del poliovirus-sierotipo 1 rispetto ai nati a termine

128 [12]. Una minore concentrazione anticorpale è stata rilevata anche dopo vaccinazione anti- HBV nei
129 nati <31 settimane di età gestazionale [15]. Gli studi di *effectiveness* riguardo il vaccino contro
130 Rotavirus, influenza, PCV e pertosse [28, 36-38] sono confortanti non mostrando alcuna differenza
131 fra i nati a termine ed i pretermine. I nati pretermine possono pertanto essere considerati
132 adeguatamente protetti dai vaccini disponibili e non a rischio di incrementata incidenza di eventi
133 avversi. Pertanto, anche in considerazione della gravità dei potenziali quadri clinici associati alle
134 patologie prevenibili con le vaccinazioni, è importante evitare ogni ritardo nell'intraprendere il
135 calendario vaccinale anche nei bambini pretermine, indipendentemente dal peso alla nascita e dall'età
136 gestazionale.

137 **Bibliografia**

- 138 1. Pickering LK, Baker CJ and Kimberlin DW, Preterm and low birth weight infants. In Red
139 Book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Edition ed Elk Grove Village, IL:
140 American Academy of Pediatrics.2012.p 69–71.
- 141 2. American Academy of Pediatrics (2015). Red book online: Immunization in preterm and low
142 birth weight infants. Retrieved from <http://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionId=88187007&bookId=1484&resultClick=1> on 20 April 2016.
- 144 3. Australian Government (2016). The Australian immunisation handbook; Groups with special
145 vaccination requirements. Retrieved from <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-2> on 20 April 2016
- 148 4. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, et al. Immunization levels among premature and
149 low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for
150 Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. JAMA.1999;282:547–53.
- 151 5. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL et al.
152 Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. Vaccine. 2016;34:6681-90.
- 153 6. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization
154 of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious
155 Diseases. Pediatrics.2003;112:193-8.
- 156 7. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory
157 events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature
158 infants. J Pediatr.2008;153:429–31.

- 159 8. Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate
160 vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis.*2010;10:12.
161 doi: 10.1186/1471-2334-10-12.
- 162 9. Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K et al. Immune response to
163 *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int.*2012;54:64-7.
- 164 10. Esposito S, Pugni L, Daleno C, Ronchi A, Valzano A, Serra D et al. Influenza A/H1N1 MF59-
165 adjuvanted vaccine in preterm and term children aged 6 to 23 months. *Pediatrics.*2011;127:e1161-8.
- 166 11. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Scorrer T, Pollard AJ, Clarke P et al. Schedules for
167 Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics.*2016;138: e20153945-56.
- 168 12. Klein NP, Gans HA, Sung P, Yasukawa LL, Johnson J, Sarafanov A et al. Preterm infants' T
169 cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:214-22.
- 170 13. McCrossan P, McCafferty C, Murphy C, Murphy J. Retrospective review of administration
171 of childhood primary vaccination schedule in an Irish tertiary neonatal intensive care unit. *Public*
172 *Health.*2015; 30:1-3
- 173 14. Wilson K, Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-month
174 vaccination. *Hum Vaccin Immunother.*2012;8:592-5.
- 175 15. Omeñaca F, Arístegui J, Tejedor JC, Moreno-Perez D, Ruiz-Contreras J, Merino JM et al.
176 Combined *Haemophilus Influenzae* type B-*Neisseria meningitidis* serogroup C vaccine is
177 immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely
178 recommended vaccines. *Pediatr Infect Dis J.*2011;30:e216-24.
- 179 16. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D et al.
180 Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine.
181 *Pediatrics.*2011;128:e290-8.
- 182 17. Wilińska M, Warakomska M, Głuszczyk-Idziakowska E, Jackowska T. Risk factors for
183 adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born
184 prematurely. *Developmental Period Medicine.* 2016;20,296-305.
- 185 18. Anderson J, Noori K and Morris SA. Apnoea after the 2-month immunisation in extremely
186 preterm infants: What happens with the 4-month immunisation? *Journal of Paediatrics and Child*
187 *Health.*2013;49: E217–E220
- 188 19. Furck AK, Richter JW and Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse
189 events after timely immunization. *Journal of Perinatology.*2010; 30:118–21
- 190 20. DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, Wilson C, Clark R et al. Adverse Events After Routine
191 Immunization of Extremely Low Birth Weight Infants. *JAMA Pediatr.*2015; 169: 740–45.
- 192 21. Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory
193 deterioration after immunisation in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health.*2010;
194 46:742–8

- 195 22. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S. Risk Factors for Developing Apnea
196 After Immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*.2008;121:463-9.
- 197 23. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K et al. Absence of an
198 increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in
199 preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*.2008;121:e1085-90.
- 200 24. Ben Jmaa W, Hernández AI, Sutherland MR, Cloutier A, Germain N, Lachance C et al.
201 Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm
202 Infants < 32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study. *Pediatr Infect Dis*
203 *J*.2017;36:988-94.
- 204 25. Immunisation against infectious disease (the Green Book)
205 www.gov.uk/government/publications/rotavirus-the-green-book-chapter-27b.Ref: PHE publications
206 gateway number 2018748.
- 207 26. Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M, Kusano R, Sugiyama R, Oomori S et al. Effect of early measles
208 vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. *Pediatr Int*.2013;55:163-8.
- 209 27. Saroha M, Faridi MM, Batra P, Kaur I, Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs
210 delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin*
211 *Immunother*.2015;11:2864-71
- 212 28. Roué JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E et al, Impact of Rotavirus Vaccine on
213 Premature Infants. *Clinical and Vaccine Immunology*.2014;21:1404-09.
- 214 29. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV et al. Safety,
215 reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a
216 randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*.2012;31:487-93.
- 217 30. Faridi M, Kaur S, Krishnamurthy S, Kumari P. Tuberculin conversion and leukocyte
218 migration inhibition test after BCG vaccination in newborn infants. *Hum Vaccin*.2009;5:690-5.
- 219 31. Ferreira CSM, Perin MCAA, de Moraes-Pinto MI, Simão-Gurge RM, Goulart AL et al.
220 Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birthweight
221 preterm infants. *Braz J Infect Dis*.2018. 22:41-46
- 222 32. Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, Coconier G, Jacquet JM, et al. Immunogenicity and
223 reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-
224 weight premature infants. *Acta Paediatr*.2008;97:9–1243.
- 225 33. Szynczewska E, Chlebna-Soko D. Immunogenicity of Heptavalent Conjugate Vaccine
226 Against *Streptococcus pneumoniae* in Premature Babies with Low Birth Weight. *Pediatrics and*
227 *Neonatology*.2014; 55:101-7.
- 228 34. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, Van der Klis, Sanders EAM, MD, Berbers GAM et al.
229 Response on Pneumococcal Vaccine in Preterm Infants After Neutral and Acidic Oligosaccharides
230 Supplementation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*.2015; 34: 976:82.

- 231 35. Woestenberg PJ, van Lier A, van der Maas NA, Drijfhout IH, Oomen PJ, de Melker HE.
232 Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm
233 and low birth weight infants in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.*2014;33:190-8.
- 234 36. Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children.
235 *Vaccine.*2009;27:3035-8.
- 236 37. Rückinger S, Van der Linden M, Von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate
237 vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious*
238 *Diseases.*2010;10:12-6.
- 239 38. Shen S, Campitelli MA, Calzavara A, Guttmann A, Kwong JC. Seasonal influenza vaccine
240 effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons.
241 *Vaccine.*2013;31:2974-8.
- 242
243