



Vaccinazione esavalente nei nati pretermine

Chiara Petrolini¹
Elena Chiappini²
Carlo Caffarelli³
Mauro Calvani⁴
Fabio Cardinale⁵
Marzia Duse⁶
Amelia Licari⁷
Sara Manti⁸
Alberto Martelli⁹
Domenico Minasi¹⁰
Michele Miraglia Del Giudice¹¹
Giovanni B. Pajno¹²
Carlo Pietrasanta¹³
Lorenza Pugni¹³
Mariangela Tosca¹⁴
Fabio Mosca¹³
Gian Luigi Marseglia⁷

Parole chiave: **pretermine, vaccinazione esavalente, immunogenicità, sicurezza**

Abstract

La vaccinazione esavalente è la tipologia vaccinale più frequentemente utilizzata in Europa data la capacità di immunizzare il bambino verso multipli agenti infettivi in un'unica somministrazione, determinando elevate proporzioni di sieroprotezione anche quando co-somministrata con altre tipologie vaccinali comprese nel nostro calendario nazionale (ad es. vaccinazione anti-pneumococcica e anti-rotavirus). In questo modo, la vaccinazione esavalente permette una riduzione dei trend epidemiologici delle 6 malattie bersaglio, insieme a un buon profilo di sicurezza, che di solito registra solo una modica frequenza di eventi avversi transitori, prevalentemente reazioni locali e febbre. La vaccinazione esavalente diventa ancora più importante per i nati pretermine, a maggiore rischio di infezioni prevenibili con i vaccini, considerando anche il ritardo nell'intraprendere le vaccinazioni spesso rilevato in questa categoria a rischio. Tutti e tre i vaccini esavalenti attualmente autorizzati e disponibili in Italia possono essere impiegati nei pretermine. In aggiunta, le ultime evidenze in letteratura riguardo la vaccinazione esavalente mostrano un'incidenza di eventi avversi simile o minore nei nati pretermine rispetto ai nati a termine, verosimilmente per la minore risposta del sistema immunitario e la ridotta capacità di indurre una risposta infiammatoria nel pretermine. Episodi di apnea sono gli eventi avversi che possono talvolta verificarsi alla prima vaccinazione nei nati pretermine più gravi e/o con storia di insufficienza respiratoria, per i quali deve essere previsto un monitoraggio cardio-saturimetrico di 48-72 ore. Il rischio di sviluppare episodi di apnea dopo la vaccinazione sembra, tuttavia, correlato a una minore età gestazionale e a un minore peso alla nascita, supportando l'ipotesi che queste manifestazioni cliniche rappresentino una risposta aspecifica del pretermine agli stimoli più differenti. La vaccinazione esavalente è in grado di determinare alte proporzioni di sieroprotezione per *H. influenzae* di tipo b (Hib), epatite B (HBV) e poliovirus (IPV) anche nei pretermine, anche se una minore età gestazionale sembra essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV sierotipo 1 e pertosse), indipendentemente dal tipo di esavalente impiegato. In attesa di studi di effectiveness su ampie casistiche di nati pretermine, la vaccinazione esavalente deve essere somministrata in questa categoria di soggetti secondo la stessa scheda applicata nei nati a termine, osservando la sola età anagrafica e garantendo un adeguato monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico nelle 48-72 ore successive la vaccinazione, soprattutto per quanto riguarda i soggetti a rischio di ricorrenza di apnea.

Corrispondenza

Elena Chiappini
SOD Malattie Infettive Pediatriche,
Ospedale Universitario Anna Meyer,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Firenze
E-mail: elena.chiappini@unifi.it

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ² SOD Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma; ⁵ UOC Pediatria, Servizio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Consorziale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Dipartimento di Pediatria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; ⁷ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università di Pavia; ⁸ Dipartimento di Pediatria, Unità di Genetica e Immunologia Pediatrica, Università di Messina; ⁹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate, Milano; ¹⁰ Unità Pediatrica, Ospedale di Polistena, Reggio Calabria; ¹¹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ¹² Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia, Università di Messina; ¹³ Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; ¹⁴ Allergologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

I vaccini combinati sono uno dei principali strumenti di Sanità Pubblica in grado di conferire una protezione efficace verso multipli agenti infettivi in un'unica somministrazione¹⁻⁶.

In Italia, così come nella maggior parte delle nazioni europee, la vaccinazione esavalente combinata che comprende il vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), anti-polio inattivato (*inactivated poliovirus vaccine*, IPV), anti-*H. influenzae* di tipo b (Hib), anti-epatite B (HBV), disponibile in commercio ormai da oltre 15 anni, è il vaccino più frequentemente impiegato in età pediatrica. La somministrazione del vaccino combinato permette, infatti, di ridurre il numero di iniezioni necessarie e pertanto il numero di possibili reazioni avverse. Il profilo di sicurezza del programma vaccinale che include i vaccini combinati è quindi migliore, complessivamente, rispetto a quello dei programmi che includono solamente vaccini mono-valenti. La riduzione del numero di sedute vaccinali si associa anche a una riduzione dei costi e a un'aumentata aderenza della famiglia al calendario vaccinale sia in termini di numero di dosi che di tempistica^{7,8}. Nelle nazioni che hanno adottato un programma basato sulla vaccinazione esavalente, infatti, i tassi di copertura nel primo anno di vita sono elevati (dal 90 al 99%) e maggiori di quelli ottenuti nei paesi che prevedono l'impiego di altri vaccini multivalenti come unica opzione o in alternativa alla vaccinazione esavalente (70-90%)⁸.

Come previsto dal calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 (Fig. 1), il ciclo di immunizzazione primaria con esavalente in Italia prevede 3 dosi, da somministrare a 3-5-11 mesi di età anagrafica, seguite da dosi di richiamo in età prescolare (a 6 anni) con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare e polio inattivato (DTPa-IPV), in età adolescenziale (tra i 12-18 anni) con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare e polio inattivato a quantità antigenica ridotta (dTpa-IPV), in età adulta, dai 19 anni, con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare a quantità antigenica ridotta (dTpa) da ripetersi ogni 10 anni⁹. Grazie a questa strategia si è assistito a una drammatica riduzione dei casi delle patologie infettive bersaglio della vaccinazione esavalente¹⁰.

Attualmente in Italia sono disponibili tre vaccini esavalenti, Infanrix Hexa®, Hexyon® e Vaxelis®, i quali possono essere somministrati nei nati pretermine e le cui specifiche modalità di impiego sono descritte in RCP al paragrafo

4.4. L'EMA ha autorizzato l'impiego dei tre vaccini esavalenti anche nei nati pretermine più gravi, utilizzando lo stesso testo nelle schede tecniche dei vaccini¹¹⁻¹³ (Fig. 2). Inoltre, i tre vaccini esavalenti hanno dimostrato di essere non inferiori l'un l'altro per immunogenicità e sicurezza, anche in co-somministrazione con vaccinazione anti-pneumococcica e anti-rotavirus¹¹⁻¹⁵. Sono disponibili anche vastissimi studi di efficacia clinica ottenuti "sul campo" (*effectiveness*), condotti in nazioni come Svezia, Danimarca e Germania, per quanto riguarda patologie come la pertosse e le malattie invasive da *H. influenzae* di tipo B¹⁶⁻¹⁸.

I dati di sicurezza raccolti negli studi clinici sulla vaccinazione esavalente hanno dimostrato inoltre una buona tollerabilità di questi vaccini, confermata dai sistemi di sorveglianza post-commercializzazione di fase IV, riportando una percentuale più elevata, anche se non statisticamente significativa, di febbre e sintomi locali lievi-moderati transitori rispetto ai vaccini con minore numero di componenti^{11-13, 19-20}.

Un panel di esperti italiani delle società scientifiche SITI (Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva), SIP (Società Italiana di Pediatria) e FIMP (Federazione Italiana dei Medici Pediatri) ha revisionato le predette evidenze di letteratura e, insieme a un'analisi degli RCP, ha ribadito che i tre vaccini esavalenti hanno le stesse indicazioni e possono essere impiegati nei nati pretermine⁷ (Tab. I).

Infine, in una recente indagine è stato stimato che a livello globale nel 2018 circa 500 mila nati pretermine sono stati vaccinati con l'esavalente Hexyon®, mentre un simile numero di pretermine nati nello stesso anno sono stati vaccinati con Infanrix Hexa® e Vaxelis®⁸. Date le evidenze della letteratura, non può essere giustificabile, pertanto, nessun ritardo nell'intraprendere il calendario nazionale vaccinale e nessun timore nella co-somministrazione di altre tipologie vaccinali. Una volta escluse le controindicazioni assolute l'unico riferimento per l'operatore sanitario dovrà essere l'età anagrafica del bambino^{6, 21}.

L'importanza di vaccinare i nati pretermine

L'OMS definisce come pretermine il bambino nato prima della 37^a settimana di gestazione; inoltre, la pre-

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^	
MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^	
MPR								oppure MPR		oppure MPR					(5) *****	
Varicella								+ V		+ V					(6)^	
Meningococco C								Men C [§]			Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B**^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV											HPV [¶] : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza														1 dose all'anno	(9) °°	
Herpes Zoster														1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A															(11)	

■ Co-somministrare nella stessa seduta ■ Somministrare in seduta separata ■ Vaccini per categorie a rischio

IPV: vaccino anti-polio inattivato; Ep B: vaccino contro il virus dell'epatite B; Hib: vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b; DTPa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare; dTpa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti; dTpa-IPV: vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti; MPRV: vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella; MPR: vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia; V: vaccino contro la varicella; PCV: vaccino pneumococcico coniugato; PPSV: vaccino pneumococcico polisaccaridico; MenC: vaccino contro il meningococco C coniugato; MenB: vaccino contro il meningococco B; HPV: vaccino contro i papillomavirus; Influenza: vaccino contro l'influenza stagionale; Rotavirus: vaccino contro i rotavirus

Figura 1. Calendario vaccinale del PNPV 2017-2019.

maturità si distingue in lieve, media e grave in base all'età gestazionale alla nascita (Tab. II). Il rispetto del calendario vaccinale è cruciale per i bambini a maggior rischio di malattie prevenibili con le vaccinazioni, fra cui i nati pretermine, popolazione fragile per l'immatùrità della loro barriera cutaneo-mucosa e del loro sistema immunitario sia innato che acquisito, in grado di determinare una funzione subottimale dei linfociti B e T ²²⁻²⁴. È nota in letteratura infatti un'incrementata incidenza di quadri clinici come sepsi ²⁵⁻²⁸, pertosse ²⁹, infezioni invasive da pneumococco ³⁰ e influenza ³¹ nei nati pretermine, indipendentemente dal tipo di vaccino esavalente impiegato. Anche

il minore passaggio transplacentare di anticorpi IgG di origine materna nei nati pretermine rappresenta un ulteriore fattore di rischio per infezioni ²². Nonostante una immunizzazione nei confronti delle malattie prevenibili con i vaccini sia auspicabile per i nati pretermine e prevista dalle raccomandazioni internazionali, diversi studi hanno mostrato, tuttavia, bassi livelli di copertura vaccinale e ritardi nell'intraprendere il calendario nei nati pretermine ³²⁻³⁵. Un'indagine preliminare di uno studio di sorveglianza post-commercializzazione sulla vaccinazione esavalente, in cui sono stati impiegati i vaccini Infanrix Hexa[®] ed Hexyon[®], ha mostrato come solo il 57,6% dei nati pretermine della

Infanrix Hexa® ¹¹	Hexyon® ¹²	Vaxelis® ¹³
<p>Quando l'immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto pretermine (nati a 28 settimane di gestazione o prima), e in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione. Poiché il beneficio della vaccinazione in questi neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.</p>	<p>Quando si somministrano i cicli per l'immunizzazione primaria a neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e in particolare ai neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, si deve prendere in considerazione il potenziale rischio di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata.</p>	<p>Quando si somministrano i cicli per l'immunizzazione primaria a neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e, in particolare, a neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il potenziale rischio di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata.</p>

Figura 2. Infanrix Hexa®, Hexyon® e Vaxelis®. RCP, paragrafo 4.4 relativo alle specifiche modalità d'impiego dei vaccini nei nati pretermine più gravi, cioè nati con ≤ 28 settimane di gestazione e recente storia di insufficienza respiratoria¹¹⁻¹³.

Tabella I. Confronto indicazioni e impiego dei tre vaccini esavalenti (da Orsi et al., 2018⁷, mod.).

	Infanrix Hexa® ¹¹	Hexyon® ¹²	Vaxelis® ¹³
Hib -PRP	10 µg coniugato a tossoide tetanico	12 µg coniugato a tossoide tetanico	3 µg coniugato a proteina di membrana meningococco (OMP)
Pertosse	PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	PT 25 µg FHA 25 µg	PT 20 µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg
Tossoide difterico	Non meno di 30 UI * valore medio	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%
Tossoide tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
IPV polio	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3
Epatite B - HBsAg prodotto in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrazioni calendario PNPV	Sì	Sì	Sì
Pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificato	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite
Follow-up studi di persistenza anticorpale	Sì	Sì	Sì
Dati di <i>effectiveness</i>	Sì	Sì	Al momento non disponibili

Tabella II. Classificazione dei nati pretermine in settimane di gestazione (Fonte: World Health Organization. *Preterm birth. Fact sheet. 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/*).

Classificazione prematurità	Settimane di gestazione
Lieve	da 32 a < 37
Media	da 28 a 32
Grave	< 28

regione Puglia nel 2017 fosse stato vaccinato entro il 90° giorno di vita³⁶. L'*ACTION follow-up project* (Accesso alle Cure e Terapie Intensive Ostetrico Neonatali, *Access to Obstetrical and Neonatological Intensive Care follow-up project*) che ha valutato i pretermine nati a 22-31 settimane di età gestazionale (EG) in 5 regioni italiane nel triennio 2003-2005 (Friuli-Venezia-Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Calabria) ha mostrato come il ritardo nell'intraprendere i calendari vaccinali sia correlabile a un minore peso ed EG alla nascita, a una seconda ospedalizzazione dopo la dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale (TIN), alla disoccupazione materna/paterna, all'aumentare del numero di figli nel nucleo familiare, a più basse condizioni socio-economiche, alla presenza in anamnesi di paralisi cerebrale infantile e all'appartenenza a etnie diverse da quella caucasica³³. Alcune possibili ragioni alla base di un ritardo nell'intraprendere il calendario vaccinale sembrano essere il timore di una minore efficacia del vaccino o di una maggiore incidenza o gravità di eventuali eventi avversi nei nati pretermine³⁷⁻⁴⁰. Diversi studi hanno dimostrato una risposta immunitaria protettiva nella gran parte dei bambini nati pretermine con diversi tipi di vaccini combinati, inclusi gli esavalenti⁴¹⁻⁴². Una recente revisione sistematica della letteratura ha mostrato che la proporzione di bambini nati pretermine in grado di sviluppare una risposta umorale specifica è generalmente simile a quella dei nati a termine per la maggior parte dei vaccini, con dati contrastanti per la vaccinazione anti-pneumococcica (PCV) anche se PCV7 ha mostrato un'*effectiveness* ottimale sul campo in uno studio tedesco⁴³⁻⁴⁴. Una buona proporzione di sieroprotezione è stata riscontrata dopo la vaccinazione nei confronti di Hib, meningococco C (MenC), HBV, influenza e poliovirus nei bambini nati pretermine, anche se una minore età

gestazionale è risultata essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV, influenza, PCV e pertosse), suggerendo una minore immunogenicità nei nati pretermine⁴³. Anche se è stato ipotizzato un possibile deficit della risposta Th1 nei bambini nati pretermine²², diversi studi hanno osservato un'appropriata risposta cellulo-mediata nei confronti di numerose tipologie vaccinali (ad es. vaccino con bacillo di Calmette Guérin, pertosse, IPV)⁴³. Solo 4 articoli hanno valutato l'*effectiveness* del vaccino per rotavirus, influenza, PCV e pertosse⁴⁴⁻⁴⁷. È importante sottolineare, comunque, che fino a oggi gli studi di popolazione disponibili non hanno documentato nessuna differenza di *effectiveness* fra nati a termine e pretermine.

Per quanto riguarda la sicurezza delle vaccinazioni nei nati pretermine invece l'iperemia e la tumefazione nella sede di inoculo sono gli eventi avversi locali più frequentemente riportati⁴³, mentre le apnee e le alterazioni della reattività (ad es. sopore, irritabilità e riduzione dell'alimentazione) sono gli eventi avversi sistemici più frequentemente riscontrati⁴³. Il rischio di sviluppare episodi di apnea dopo la vaccinazione sembra, tuttavia, correlato a una minore EG e a un minore peso alla nascita, supportando l'ipotesi che queste manifestazioni cliniche rappresentino una risposta aspecifica del pretermine agli stimoli più differenti. Le apnee nei pretermine sono infatti evenienze comuni durante molte altre procedure mediche³⁹⁻⁴²⁻⁴⁸⁻⁵¹. Nel complesso i vaccini inattivati e vivi attenuati sembrano essere sicuri, ben tollerati ed efficaci nei bambini nati pretermine, per cui le linee guida internazionali raccomandano di adottare nel bambino nato pretermine lo stesso calendario vaccinale dei nati a termine, considerando la sola età anagrafica del bambino senza necessità di ridurre o frazionare le dosi della schedula vaccinale⁵²⁻⁵⁷.

Metodi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura pubblicata dall'1 gennaio 2008 al 30 giugno 2019 consultando i database PubMed MEDLINE e Cochrane Library, utilizzando la seguente espressione booleana ("infant, preterm"[MeSH Terms]) AND "vaccination"[MeSH terms] e selezionando solo articoli pubblicati in lingua inglese. Sono state esaminate

inoltre le bibliografie degli articoli identificati con la strategia di ricerca al fine di recuperare eventuali ulteriori pubblicazioni pertinenti. Un primo screening degli articoli identificati con la strategia di ricerca è stato effettuato sulla base del titolo e dell'abstract, includendo solo studi prospettici o retrospettivi osservazionali e trial clinici riguardanti la vaccinazione esavalente nei nati a termine e i pretermine. Sono stati inclusi anche gli studi nei quali la vaccinazione esavalente veniva co-somministrata con altre tipologie vaccinali (ad es. PCV, anti-rotavirus, anti-VRS, antinfluenzale). Sono stati esclusi gli articoli non pertinenti, i commentaries, le lettere, i case series riguardanti una casistica < 10 bambini, le reviews, i duplicati e gli articoli non scritti in lingua inglese. Per ogni studio sono stati valutati e riassunti in tabelle i seguenti dati: l'anno di pubblicazione, la tipologia dello studio, l'EG della popolazione, il numero di bambini inclusi nello studio, la tipologia di vaccinazione somministrata, l'outcome dello studio (ad es. parametri di laboratorio per l'immunogenicità, indicatori clinici per l'effectiveness e gli eventi avversi riportati per la sicurezza), il periodo di follow-up ed eventuali bias/limiti dello studio.

Risultati

Sono stati identificati 16 articoli in merito alla vaccinazione esavalente nei nati pretermine, dei quali 13 e 5 riguardanti rispettivamente la sicurezza^{39 40 51 58-67} (Tab. III) e l'immunogenicità^{59 61 68-70} (Tab. IV) di questo tipo di vaccino somministrato secondo il ciclo primario vaccinale a 3 dosi, come raccomandato dal *Centers for Disease Control and Prevention*⁷¹. Fra i 13 studi di sicurezza 11 presentavano come obiettivo primario la vaccinazione esavalente^{39 40 51 59-60 62-67}, mentre 2^{58 61} avevano come obiettivo primario altre tipologie vaccinali (PCV e anti-rotavirus) in co-somministrazione con l'esavalente. In 9 su 11 studi di sicurezza sulla vaccinazione esavalente veniva effettuata la co-somministrazione di altre tipologie vaccinali^{39 40 59 60 62-67} nella stessa seduta vaccinale.

Per quanto riguarda la sicurezza della vaccinazione esavalente, diversi studi^{59,62} hanno mostrato una simile o minore incidenza di eventi avversi sia locali che siste-

mici correlabili alla vaccinazione nei nati pretermine rispetto ai nati a termine, verosimilmente per la minore capacità di indurre una risposta infiammatoria nei nati pretermine, anche in co-somministrazione con PCV. Nessuno dei gravi eventi avversi osservati negli studi è stato considerato causalmente correlato alla vaccinazione⁶¹⁻⁶³. Le apnee e le alterazioni della reattività nei bambini pretermine sono stati gli eventi avversi più frequentemente riportati^{62 64}. Numerosi studi hanno mostrato soprattutto un incremento dell'incidenza di apnee nei nati pretermine dopo la vaccinazione esavalente^{40 57 62-67}. I bambini nati pretermine che hanno manifestato episodi di apnea dopo la vaccinazione esavalente sono generalmente coloro che hanno mostrato condizioni cliniche più critiche (ad es. per pregresse sepsi a esordio tardivo), che hanno necessitato di un maggiore supporto mediante *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) e che presentano anamnesi positive per analoghi episodi, particolarmente nelle 24 ore precedenti la somministrazione della vaccinazione^{40 57 62-67}. Un minore peso alla nascita (< 2 kg), una minore età gestazionale (≤ 31 settimane EG) ed età cronologica (< 67 giorni), l'anamnesi positiva per episodi analoghi e l'ospedalizzazione per complicanze correlate alla prematurità rappresentano fattori di rischio di ricorrenza di apnee post-vaccinali^{40 67} anche alla seconda dose della schedula vaccinale con percentuale variabile nelle casistiche (4,4-18%)^{39 40}. Una relazione causale fra il vaccino e la comparsa di eventi cardio-respiratori continua a essere, tuttavia, ampiamente dibattuta. Gli studi a nostra disposizione sono spesso di natura retrospettiva, senza gruppo di controllo e con campioni troppo limitati per dimostrare una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di questi eventi nei nati pretermine. Diventa spesso difficile, inoltre, distinguere le apnee correlabili alla vaccinazione rispetto a quelle dovute all'instabilità clinica del nato pretermine per altre comorbidità associate (ad es. l'emorragia periventricolare, la displasia broncopolmonare e sepsi a esordio tardivo). L'unico studio prospettico controllato randomizzato a nostra disposizione di Carbone et al.⁵¹ suggerisce, infatti, che il vaccino non contribuisca direttamente agli eventi cardio-respiratori, non mostrando alcuna differenza nella frequenza e nella gravità di apnee/bradicardie in coloro che avevano ricevuto la vaccinazione rispetto ai controlli. Dato il potenziale rischio di apnea riportato in diversi studi, tuttavia, i nati pretermine ancora

ricoverati ai 2 mesi di vita dovrebbero essere vaccinati prima della dimissione dalla TIN con un monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico per le 48-72 ore successive la vaccinazione, soprattutto per quanto riguarda i pretermine *Very Low Birth Weight* (VLBW) con un'anamnesi positiva per eventi cardio-respiratori, se specialmente nelle 24 ore precedenti la somministrazione del vaccino⁴³. Nel caso si sia verificato un episodio cardio-respiratorio dopo la prima dose vaccinale, la seconda dose dovrebbe essere somministrata in ambiente protetto in quegli individui ad alto rischio di ricorrenza.

Soffermandoci invece sull'immunogenicità della vaccinazione esavalente sono descritte in letteratura alte proporzioni di sieroprotezione^{59 61 68-70}, anche se una minore EG sembra essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV sierotipo 1 e pertosse)^{59 68-70}. Tali dati sono concordi con studi precedenti nei quali le proporzioni di avvenuta sieroprotezione raggiungevano il 98,7-100% dei bambini nati pretermine⁷¹⁻⁷³. Proporzioni minori, anche se elevate, sono descritte nei confronti della pertosse e Hib (92,4 e del 92,5% rispettivamente dei nati pretermine)⁷². Sebbene EG e peso alla nascita sembrino essere associati a una minore concentrazione anticorpale media di anticorpi anti-Hib, una dose booster di vaccino esavalente è in grado, tuttavia, di determinare una sieroconversione degli anticorpi anti-PRP (anti-poliribosil ribitol fosfato) >1 mcg/ml nel 98,2% dei nati pretermine, suggerendo una memoria immunologica adeguata anche in questa popolazione⁷⁴. È ancora dibattuta, invece, in letteratura la capacità dei nati pretermine di indurre un'adeguata risposta umorale nei confronti della vaccinazione per HBV: la proporzione di sieroconversione per HBV si è mostrata simile nei VLBW e nei LBW (93,7 vs 94,9% rispettivamente), sebbene la percentuale di sieropositività si sia mostrata inferiore dopo il ciclo primario e dopo la dose booster nei VLBW^{69 70 72}. Al contrario, Omenaca et al. non hanno riportato differenze statisticamente significative della risposta umorale alla vaccinazione HBV nei nati pretermine di minore EG e peso alla nascita né dopo ciclo primario né dopo richiamo⁷⁵. Per quanto riguarda la risposta cellulo-mediata nei nati pretermine abbiamo a disposizione solo lo studio di Klein et al., che ha mostrato livelli comparabili di risposta delle cellule T

della memoria per IPV nei nati a termine e nei pretermine dopo vaccinazione combinata esavalente, mentre questi ultimi presentavano in minore misura una risposta proliferativa linfomonocitica al test di stimolazione⁵⁹.

L'immunogenicità della vaccinazione esavalente in co-somministrazione con altre tipologie vaccinali è stata valutata in particolar modo dallo studio di Omenaca et al.^{61 76}. In questo studio su 286 bambini la proporzione di sieroprotezione dopo ciclo primario di esavalente co-somministrato con vaccino antipneumococcico ha raggiunto il 100% per ciascun vaccino contenuto nell'esavalente, mostrando inoltre un evidente incremento della concentrazione media anticorpale dopo dose booster per tutti gli agenti infettivi compresi nei vaccini^{61 76}.

Dobbiamo tuttavia evidenziare come siano molto scarsi al momento i dati di *effectiveness* riguardo l'uso dell'esavalente nei nati pretermine. Negli studi a nostra disposizione, inoltre, è stata applicata una schedula vaccinale caratterizzata dalla schedula 3+1 come raccomandato dal *Centers for Disease Control and Prevention*⁷⁷, mentre in alcuni paesi europei, fra i quali l'Italia, viene applicata una schedula vaccinale ridotta (2 + 1). Ulteriori studi sono necessari al fine di definire con maggior dettaglio l'immunogenicità e l'*effectiveness* della vaccinazione esavalente con schedula ridotta nei nati pretermine, cercando di analizzare anche le potenziali differenze nei sottogruppi di nati pretermine, ad esempio negli estremi pretermine (< 29 settimane di EG), al fine di valutare la necessità di dosi vaccinali aggiuntive o di una somministrazione anticipata delle dosi booster.

Date le ultime evidenze scientifiche sia le linee guida internazionali che il PNPV non consigliano alcuna differenza di gestione tra i nati a termine e pretermine per la schedula vaccinale. Anche i riassunti delle caratteristiche dei prodotti (RCP) esavalenti disponibili in commercio in Italia^{11 13} non presentano indicazioni specifiche per i nati pretermine. Due di questi prodotti riportano in scheda tecnica dati clinici su casistiche di numero limitato di pretermine, mentre il terzo¹² non riporta dati specifici in questa categoria di bambini, sebbene siano stati raccolti dati di utilizzo e di *effectiveness* in un programma di sorveglianza epidemiologica in Toscana⁷⁸.

Fra le precauzioni di impiego riportate nei RCP delle 3 tipologie di esavalente attualmente in commercio viene

annoverato il noto rischio di potenziale insorgenza di apnea soprattutto per i nati < 28 settimane EG e con anamnesi positiva di insufficienza respiratoria, indicando un monitoraggio in ambito ospedaliero per le 48-72 ore successive alla somministrazione vaccinale.

Conclusioni

La vaccinazione combinata esavalente mostra un profilo di sicurezza e immunogenicità clinicamente accettabile anche quando somministrata ai nati pretermine e insieme ad altre tipologie vaccinali del nostro calendario nazionale. Inoltre, relativamente alla vaccinazione esavalente nei pretermine:

- i tre vaccini esavalenti disponibili in Italia hanno le stesse indicazioni e possono essere somministrati nei nati pretermine;
- sebbene siano necessari ulteriori studi riguardo l'*effectiveness*, non è giustificabile nessun ritardo di somministrazione nei pretermine clinicamente stabili;
- i pretermine devono essere immunizzati in accordo alla sola età anagrafica, negli stessi tempi e modi dei nati a termine;
- i pretermine più gravi e che risultano ancora ricoverati al momento in cui dovrebbero intraprendere le vaccinazioni devono ricevere la prima dose vaccinale in regime di ricovero, particolarmente in caso di pretermine nati ≤ 31 settimane di EG, con un peso alla nascita < 2 kg, con precedenti episodi di apnea/bradicardia prima della vaccinazione e/o con grave displasia broncopolmonare, al fine di garantire un monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico per le 48-72 ore successive la vaccinazione;
- nel caso si sia verificato un episodio cardio-respiratorio dopo la prima dose vaccinale, la seconda dose dovrebbe essere somministrata in ambiente protetto;
- le specifiche modalità di somministrazione dei vaccini esavalenti nei pretermine più gravi, cioè nati dopo ≤ 28 settimane di gestazione e con recente storia di insufficienza respiratoria, sono riportate con lo stesso testo in ciascun RCP al paragrafo 4.4, e cioè prevedono un monitoraggio aggiuntivo della respirazione per le 48-72 ore successive alla prima vaccinazione.

Tabella III. Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Wilińska et al. (2016) ⁶²	Prospettico osservazionale	138	73 ≤ 28 s 65 > 28 s	Polonia	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare l'incidenza di eventi avversi dopo il vaccino monitorando i parametri CR e la temperatura corporea	72 ore	<ul style="list-style-type: none"> Le apnee e le alterazioni della reattività sono gli eventi avversi più frequenti (4 e 9% rispettivamente) I nati pretermine che presentano apnee hanno sperimentato in maniera statisticamente più frequente sepsi a esordio tardivo (p = 0,028) e un uso più prolungato di <i>continuous positive air pressure</i> (CPAP) (p = 0,033) 	<ul style="list-style-type: none"> Nessun gruppo di controllo Campione limitato
De Meo et al. (2015) ⁶⁵	Retrospectivo di coorte multicentrico	13.926	≤ 28 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione: PCV7	Valutare il numero di accertamenti per sepsi (prelievo di emocolture), l'aumentato fabbisogno di supporto respiratorio, convulsioni e morte nei 3 gg successivi alla vaccinazione	3 gg	<ul style="list-style-type: none"> L'incidenza di accertamenti per sepsi e il fabbisogno di supporto respiratorio aumenta dopo la vaccinazione Bambini con un'EG di 23-24 settimane dimostrano un'aumentata incidenza di accertamenti per sepsi e un'aumentata necessità di supporto respiratorio rispetto a bambini con EG maggiore (27-28 settimane) Un'anamnesi positiva per sepsi da Gram+ è associata a un'aumentata frequenza di accertamenti per sepsi dopo la somministrazione del vaccino 	<ul style="list-style-type: none"> Effetto <i>healthy vaccinated</i> Clinici documentano più facilmente eventi avversi che accadono nelle immediate vicinanze della somministrazione del vaccino
McCrosan et al. (2015) ⁶⁰	Retrospectivo	344	< 37 s	Irlanda	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare la sicurezza dei vaccini nei pretermine		Nessun bambino ha presentato eventi avversi	<ul style="list-style-type: none"> Studio retrospettivo Non chiaro il periodo di follow-up
Anderson et al. (2012) ⁶³	Retrospectivo	203	≤ 28 s	Australia	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare le apnee nelle 48 ore successive alla vaccinazione ai 2 mesi di vita	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 17 pretermine hanno presentato un quadro clinico compatibile con apnea (incidenza 8,4%) dopo la vaccinazione ai 2 mesi I bambini che hanno sperimentato un'apnea ai 2 mesi di vita hanno in maniera statisticamente significativa una minore EG e un minore peso alla nascita Nessuna reazione alle successive dosi vaccinali 	<ul style="list-style-type: none"> Campione limitato Mancanza di monitoraggio cardiocaturimetrico nel 50% dei casi alla dose vaccinale dei 4 mesi

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Clifford V et al. (2011) ³⁹	Retrospectivo osservazionale	46	38 < 37 s 8 ≥ 37 s	Austria	DTPa, IPV, HBV, HiB, Co-somministrazione: PCV7, rotavirus	<ul style="list-style-type: none"> Valutare la ricorrenza di eventi avversi nelle 48 ore successive il vaccino ai 2 e 4 mesi di vita Indagare eventuali fattori di rischio di ricorrenza di apnea 	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 35/38 pretermine ha un'apnea dopo il vaccino ai 2 mesi, 3/38 dopo il vaccino ai 4 mesi 7/38 (18%) pretermine ha una ricorrenza delle apnee Un minore peso alla nascita ($p = 0,04$) e l'ospedalizzazione per complicanze correlate alla prematurità ($p = 0,01$) incrementano il rischio di ricorrenza di apnea Nessun bambino con apnee post-vaccinali ricorrenti ai 4 mesi ha presentato un'apnea dopo la terza dose vaccinale ai 6 mesi 	<ul style="list-style-type: none"> Campione limitato Studio retrospettivo
Furck et al. (2010) ⁶⁴	Prospettico osservazionale	473	< 37 s	Germania	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7	Valutare gli eventi avversi nelle 48 ore successive il vaccino	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> La frequenza di eventi avversi è 10,8 e 2,8% rispettivamente per apnea/bradicardia e reazioni locali/febbre Incidenza di apnea/bradicardia aumenta in co-somministrazione con PCV7, ma non in maniera statisticamente significativa Il rischio di andare incontro a episodi di apnea si riduce con l'aumentare dell'EG La febbre è statisticamente più significativa nei bambini con emorragia cerebrale di grado 3-4 o con leucomalacia periventricolare (OR 8,7 e 8,2 rispettivamente) 	<ul style="list-style-type: none"> I 3 gruppi non hanno lo stesso numero di bambini L'EG al momento della vaccinazione si riduce con l'avanzare degli anni
Hacking et al. (2010) ⁶⁶	Retrospectivo di coorte	411	27 s	Austria	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7, rotavirus	Valutare la necessità di supporto respiratorio (CPAP) o di ventilazione a pressione positiva intermittente (IPPV) nei 7 gg successivi il vaccino ai 2 mesi	7 gg	<ul style="list-style-type: none"> 22/411 (5%) pretermine sperimentano un peggioramento respiratorio nei 3 gg successivi il vaccino, attribuibile solamente all'immunizzazione I bambini che hanno necessità di un supporto respiratorio dopo il vaccino hanno una maggiore incidenza pregressa di sepsi ($p = 0,02$) e un maggiore tempo cumulativo medio di uso di CPAP prima del vaccino ($p = 0,03$) 	<ul style="list-style-type: none"> Studio retrospettivo

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Klein et al. (2010) ⁵⁹	Prospettico <i>self-controlled case series approach</i>	83	33 < 37s 50 ≥ 37s	Stati Uniti d'America	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7	Descrivere gli eventi avversi 30 gg dopo ogni dose vaccinale confrontandone la frequenza nei pretermine e nei nati a termine	30 gg	<ul style="list-style-type: none"> Nessun evento avverso riportato nei 2 gruppi L'analisi <i>self-controlled case series</i> non ha mostrato incremento degli eventi avversi nei nati a termine e nei pretermine dopo nessuna somministrazione vaccinale 	Campione limitato
Carbone et al. (2008) ⁵¹	Prospettico, randomizzato, controllato, doppio cieco, multicentrico	197	< 37 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare l'incremento di eventi CR dopo vaccinazione nei pretermine	48 ore	Nessun incremento di eventi CR nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo di controllo	Nessun follow-up a lungo termine nei Gruppo dei controlli
Flatz-Jequier et al. (2008) ⁴⁰	Retrospectivo	135	< 32 s	Svizzera	DTPa, IPV, Hib, HBV Co-somministrazione: PCV7, anti VRS	Valutare la frequenza di eventi CR dopo vaccinazione esavalente nei bambini VLBW nelle 48 ore successive la seconda dose di vaccino	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 34/135 VLBW (25%) hanno presentato evento CR dopo dose vaccinale a 2 mesi 6/33 che avevano presentato reazione dopo la 1ª dose vaccinale hanno necessitato un intervento medico (ad es. supplementazione di ossigeno, stimolazione tattile, ventilazione con maschera) dopo il vaccino a 4 mesi Nessun bambino ha mostrato un evento CR dopo la terza dose vaccinale Un analogo pregresso evento CR post-vaccinale è fattore di rischio di ricorrenza 	Studio retrospettivo
Klein et al. (2008) ⁶⁷	Retrospectivo	497	456 ≤ 30 s 41 31-41 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione: PCV, influenza	Valutare i fattori associate con le apnee post-vaccinali	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 95% apnee post-vaccinali (62/65) accadde in pretermine nati ≤ 31 settimane di EG L'analisi bivariata mostra che la presenza di apnee pre-vaccinale è marcatamente associata alla comparsa di apnee post-vaccinali (p < 0,0001) L'analisi multivariate ha riscontrato che uno SNAP-II > 10 (AOR: 4.2; 95% IC: 1,2-14,3), l'età cronologica < 67 gg (AOR: 2,3; 95% IC: 1,1-4,8) e il peso < 2 kg (AOR: 2,1; 95% IC: 1-4,5) sono associati con le apnee post-vaccinali 	

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Omenaca et al. (2012) ⁵⁸	Trial prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco	250	≥ 27 < 37	Francia, Portogallo, Polonia, Spagna	Rotavirus Co-somministrazione: DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare l'incidenza di eventi avversi a 15 e 31 gg dopo la vaccinazione e gli eventuali eventi avversi gravi	31 gg	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenza simile di eventi avversi riportati nel gruppo dei vaccinati e nel gruppo placebo ($p = 0,266$) • Nei 31 gg successivi la dose vaccinale è stato riportato almeno un evento avverso sia nel gruppo dei vaccinati per rotavirus che nel gruppo placebo • La percentuale di tutti gli eventi avversi compresi quelli di grado 3 riportata a 15 gg dal vaccino è simile in entrambi i gruppi ($p > 0,05$) con l'irritabilità come evento più comune 	
Omeñaca et al. (2011) ⁶¹	Trial prospettico	286	50 27-30 s 87 31-36 s 149 ≥ 37 s	Spagna, Grecia	PHID-CV Co-somministrazione con DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare la sicurezza di PHID-CV e dei vaccini co-somministrati ai 2-4-6 mesi e 16-18 mesi Valutare gli eventi avversi locali e sistemici 31 gg dopo la dose vaccinale e gli eventi avversi gravi nei 6 mesi successivi la dose booster	31 gg (6 mesi per gli eventi avversi severi)	<ul style="list-style-type: none"> • Gli eventi avversi sistemici più frequentemente osservati sono l'irritabilità, il sopore, la febbre e la perdita di appetito, ma l'incidenza di eventi avversi sistemici di alto grado è bassa (ad es 0,8-1,5% per quanto riguarda la febbre > 39°C nei 4 gg successivi le dosi del ciclo primari, 7,1% per quanto riguarda quella successiva la dose booster) • L'incidenza di eventi avversi locali di grado 3 è bassa (< 5,3%) in entrambi i gruppi ma maggiore dopo la dose booster nei nati a termine • Nessun evento avverso severo è stato considerato correlabile causalmente al vaccino • È stato osservato un episodio di apnea in un pretermine dopo la prima dose di vaccino, ma non è stato considerato correlabile al vaccino e non ha lasciato sequele 	

DTPa: difterite, tetano, pertosse acellulare; IPV: vaccino inattivato anti-polio; HBV: vaccino anti-epatite B; PCV7: vaccino antipneumococcico eptavalente; PCV13: vaccino antipneumococcico 13valente; Hib: vaccino per *H. influenzae* di tipo b; SNAP-II: *Score for Neonatal Acute Physiology II*; VLBW: *Very Low Birth Weight*; PHID-CV: vaccino antipneumococcico decavalente (PCV10) coniugato alla proteina D di *H. influenzae* non tipizzabile; CR: cardio-respiratorio; gg: giorni.

Tabella IV. Studi riguardanti l'immunogenicità della vaccinazione esavalente nei pretermine.

Autore (anno)	Studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Risultati	Bias
Vermeulen et al. (2013) ⁶⁸	Osservazionale prospettico di coorte	68 <ul style="list-style-type: none"> • 22 immunizzati con vaccino cellulare (Pw) • 24 immunizzati con vaccino acellulare a 2 componenti (Pa-2) • 22 immunizzati con vaccino acellulare a 3 componenti (Pa-3) 	< 31 s	Belgio	3 tipi: Pw, Pa-2, Pa-3	Valutare la risposta cellulare specifica a 1 anno nei pretermine attraverso la secrezione di citochine dopo stimolazione antigenica	<ul style="list-style-type: none"> • Più della metà dei pretermine vaccinati con Pw o Pa-2 sviluppa ai 3 e 6 mesi una risposta • IFN-γ a FHA e PT • Nessun effetto della dose booster sulla secrezione di IFN-γ indotta da FHA o PT nei 3 gruppi • Il vaccino Pa induce una maggiore secrezione di citochine Th2 in risposta a FHA e PT, rispetto ai bambini vaccinati con Pw 	Campione limitato
Omeñaca et al. (2011) ⁶¹	Prospettico	286	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I: 27-30 s • Gruppo II: 31-36 s • Gruppo III: ≥ 37 s 	Spagna, Grecia	PHiD-CV Co-somministrazione DTPa, IPV, HBV, Hib, PCV	Valutare l'immunogenicità di PHiD-CV a 2, 4, 6 mesi valutando il titolo anticorpale come OPA o GMC 1 mese dopo il ciclo primario vaccinale e 1 mese dopo la dose booster	Un mese dopo il ciclo primario vaccinale e la dose booster, tutti i bambini erano sieroprotetti nei confronti degli antigeni dei vaccini cosomministrati	
Omeñaca et al. (2011) ⁶⁹	Prospettico di fase IIIb, controllato, multicentrico	309	<ul style="list-style-type: none"> • 56 gruppo I: ≤ 31 s • 107 gruppo II: 32-36 s • 150 gruppo III: ≥ 37 s 	Spagna	Hib-MenC-TT ai 2, 4, 6 mesi e ai 16-18 mesi Co-somministrazione DTPa, IPV, HBV, Hib, PCV, rotavirus	Valutare l'immunogenicità di Hib-MenC-TT nei pretermine misurando il titolo anticorpale specifico 1 mese dopo la terza dose e 1 mese dopo la dose booster	<ul style="list-style-type: none"> • La percentuale di soggetti con concentrazione di anticorpi anti-PRP compatibili con sieroprotezione è $\geq 99\%$ in tutti i gruppi • La dose booster induce un incremento marcato della GCM anti-PRP, dopo una riduzione della percentuale di soggetti con titoli sieroprotettivi prima della dose booster • Almeno il 97,5% dei soggetti in ciascun gruppo ha concentrazioni di anticorpi anti-HBs >10 mIU/mL a 1 mese dopo la terza dose vaccinale • Il titolo di anticorpi anti-HBV dopo la dose 3 è significativamente minore nei pretermine del gruppo I rispetto ai nati con EG maggiori 	

(continua)

Tabella IV (segue). Studi riguardanti l'immunogenicità della vaccinazione esavalente nei pretermine.

Autore (anno)	Studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Risultati	Bias
Klein et al. (2010) ⁵⁹	Prospettico osservazionale	88 33 ≤ 33 s 50 ≥ 37 s	≤ 31,3-39,5 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione PCV	Confrontare la risposta umorale e cellulare dei pretermine vs nati a termine dopo il ciclo primario vaccinale	<ul style="list-style-type: none"> • I pretermine e i nati a termine sviluppano livelli comparabili di risposta delle cellule T della memoria verso i poliovirus di tipo 3 • Per quanto riguarda la proliferazione linfo-monocellulare i pretermine presentano meno frequentemente un indice di stimolazione positivo rispetto ai nati a termine (p = 0,03) • Tutti i soggetti hanno titoli anticorpali sieroprotettivi per i 3 tipi di poliovirus • La GMC verso il sierotipo 1 della polio è significativamente minore nei pretermine rispetto ai nati a termine 	
Omeñaca et al. (2010) ⁷⁰	Trial prospettico	182	93 < 37 s 89 ≥ 37 s	Spagna	DTPa, IPV, HBV, Hib	Valutare la risposta verso il vaccino dell'epatite B nei pretermine dopo il ciclo vaccinale primario e la dose booster	<ul style="list-style-type: none"> • Il 93,4 e il 95,2% dei pretermine e dei nati a termine rispettivamente mostra sieroprotezione nei confronti di HBV dopo il ciclo primario vaccinale • Le GMCs per HBV dopo ciclo primario sono più basse nel gruppo dei nati pretermine rispetto al gruppo dei nati a termine, sebbene non in maniera statisticamente significativa • 6 pretermine (6,59%) non rispondono né al ciclo primario né alla dose booster • I non responders hanno un'EG ≤ 31 s di cui 2 sono gravi IUGR 	

DTaP: difterite, tetano, pertosse acellulare; IPV: vaccino inattivato anti-polio; HBV: vaccino anti-epatite B; PCV7: vaccino antipneumococcico eptavalente; PCV13: vaccino antipneumococcico 13valente; Hib: vaccino per *H. influenzae* di tipo b; Hib-MenC-TT: vaccino per *H. influenzae* di tipo B-Neisseria meningitidis sierogruppo di tipo C; PHID-CV: vaccino antipneumococcico decavalente (PCV10) coniugato alla proteina D di *H. influenzae* non tipizzabile; SNAP-II: *Score for Neonatal Acute Physiology II*; PT: tossina della pertosse; FHA: fitoemoagglutinina; OPA: attività opsonofagocitica; GMCs: concentrazione media geometrica; PRP: antipoliribosilribitolfosfate.

Bibliografia

- 1 Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccinazioni come strumento di sanità pubblica: le conclusioni del Consiglio UE. Disponibile online al link: www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanit%C3%A0-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue.
- 2 Skibinski D, Baudner B, Singh MO, et al. Combination vaccines. *J Global Infect Dis* 2011;3:63-72.
- 3 Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:10-8.
- 4 Maman K, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2132-41.
- 5 Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1575-82.
- 6 Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine* 2018;36:5485-94.
- 7 Orsi A, Azzari C, Bozzola E, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg* 2018;59:E107-19.
- 8 A white paper to understand the market structure of pediatric pertussis combination vaccines. Disponibile online al link: www.reportlinker.com/insight/white-paper-understand-market-structure-pediatric-pertussis-combination-vaccines.html.
- 9 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
- 10 Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 2018;36:1435-43.
- 11 Infanrix Hexa®, RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_034960_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113.
- 12 Hexyon®, RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_042817_FL.pdf&retry=0&sys=mOb113.
- 13 Vaxelis®, RCP. Disponibile sul sito EMA al link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxelis-epar-product-information_it.pdf.
- 14 Vesikari T, Silfverdal S, Jordanov E, et al. A randomized controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine administered in a 3, 5 and 11 to 12 month schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:87-93.
- 15 Silfverdal S, Icardi G, Vesikari T, et al. A phase III randomized double blind clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2,4 and 11-12 months. *Vaccine* 2016;34:3810-6.
- 16 Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 2004;22:3530-4.
- 17 Thiorry-Carstensen B, Dalby T, Stevner M, et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults-a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine* 2013;31:5178-91.
- 18 Kalies H, Grote V, Sielder A, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine* 2008;26:2545-52.
- 19 Zepp F, Schmitt H, Cleerbout J, et al. Review of 8 years of experience with Infanrix Hexa TM (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines* 2009;8:663-78.
- 20 AIFA. Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia 2016. www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf.
- 21 Greenberg D, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr* 2003;42:93-9.
- 22 Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:1199-209.
- 23 Crawford NW, Bines JE, Royle J, et al. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:175-86.
- 24 Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646.
- 25 Siegrist CA, Córdova M, Brandt C, et al. Determinants of infant responses to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 1998;16:1409-14.
- 26 Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929-35.
- 27 Lawn JE, Osrin D, Adler A, et al. Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:410-6.
- 28 Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- 29 Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996;128:654-9.
- 30 Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182-6.
- 31 Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-20.
- 32 Sisson H, Gardiner E, Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: an integrative review of the literature. *J Clin Nurs* 2017;26:4094-104.
- 33 Tozzi AE, Piga S, Corchia C, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine* 2014;32:793-9.
- 34 Gopal SH, Edwards KM, Creech B, et al. Variability in immunization practices for preterm infants. *Am J Perinatol* 2018;35:1394-8.
- 35 Laforgia N, Di Mauro A, Bianchi FP, et al. Are pre-terms born timely and right immunized? Results of an Italian cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1398-402.

- 36 Moffa L, Fortunato F, Del Matto G, et al. Risultati preliminari di uno studio di sorveglianza postmarketing dei vaccini esavalenti nei bambini nati pretermine in Puglia nel 2017. 51° Congresso Nazionale SITI 2018 (abstract code: SIT9123-47). <http://www.igienistionline.it/docs/2018/41abstract.pdf>.
- 37 Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, et al. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1810-6.
- 38 Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1243-9.
- 39 Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent apnoea post immunisation: informing re-immunisation policy. *Vaccine* 2011;29:5681-7.
- 40 Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, et al. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTPa-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr* 2008;153:429-31.
- 41 Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12.
- 42 D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, et al. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:e574-9.
- 43 Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:523-45.
- 44 Rückinger S, Van der Linden M, Von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12-6.
- 45 Roué JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:1404-09.
- 46 Shen S, Campitelli MA, Calzavara A, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons. *Vaccine* 2013;31:2974-8.
- 47 Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine* 2009;27:3035-8.
- 48 Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, et al. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005;164:432-5.
- 49 Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, et al. Safety of DTPa-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 2007;25:1036-42.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. Preterm and low birth weight infants. In: *Red Book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012, pp. 69-71.
- 53 American Academy of Pediatrics. Red book online: Immunization in preterm and low birth weight infants. 2015. Retrieved from: <http://redbook.aap.org/chapter.aspx?sectionId=88187007&bookId=1484&resultClick=1> on 20 April 2016.
- 54 Australian Government. The Australian immunisation handbook; Groups with special vaccination requirements. 2016. 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.
- 55 Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, 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;282:547-53.
- 56 Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34:6681-90.
- 57 Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
- 58 Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, 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;31:487-93.
- 59 Klein NP, Gans HA, Sung P, et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:214-22.
- 60 McCrossan P, McCafferty C, Murphy C, et al. Retrospective review of administration of childhood primary vaccination schedule in an Irish tertiary neonatal intensive care unit. *Public Health* 2015;30:1-3.
- 61 Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011;128:e290-8.
- 62 Wilińska M, Warakomska M, Gluszczyk-Idziakowska E, et al. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. *Dev Period Med* 2016;20:296-305.
- 63 Anderson J, Noori K, Morris SA. Apnoea after the 2-month immunisation in extremely preterm infants: what happens with the 4-month immunisation? *J Paediatr Child Health* 2013;49:E217-20.
- 64 Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol* 2010;30:118-21.
- 65 DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, et al. Adverse events after routine immunization of extremely low birth weight infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:740-5.
- 66 Hacking DF, Davis PG, Wong E, et al. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2010;46:742-8.
- 67 Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Risk factors for develop-

- ing apnea after immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*.2008;121:463-9.
- ⁶⁸ Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V, et al. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. *Vaccine* 2013;31:1981-6.
- ⁶⁹ Omeñaca F, Aristegui J, Tejedor JC, et al. Combined Haemophilus Influenzae type B-Neisseria meningitidis serogroup C vaccine is immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely recommended vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e216-24.
- ⁷⁰ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:802503.
- ⁷¹ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-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.
- ⁷² Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1243-9.
- ⁷³ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:824-9.
- ⁷⁴ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. 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:e179-85.
- ⁷⁵ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:802503.
- ⁷⁶ Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine: a review of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2018;36:986-96.
- ⁷⁷ Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory Committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2019. *Weekly* 2019;68:112-4.
- ⁷⁸ Azzari C, Ricci S, Lippi F, et al. Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2017;31(03):32-9.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.