

# Νεότερα δεδομένα για τους εμβολιασμούς βρεφών που γεννήθηκαν πρόωρα

Γκέντζη Δέσποινα, Δημητρίου Γαβριήλ

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

Αλληλογραφία: Γαβριήλ Δημητρίου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών,

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, 26504

TEL: 2610-999.466, 999.544, FAX: 2610-994.683, 994.533

E-mail: gdimitriou@med.upatras.gr

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα (ηλικία κύησης < 37 εβδομάδες) βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από λοιμώδη νοσήματα που προλαμβάνονται από τον εμβολιασμό, κυρίως λόγω της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού τους συστήματος.

**Μέθοδοι:** Για την παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας για δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα που αφορούν στον εμβολιασμό των πρόωρων.

**Αποτελέσματα:** Οι προβληματισμοί σχετικά με την ασφάλεια των εμβολιασμών στα πρόωρα αποτελούν έναν από τους κυριότερους λόγους που οδηγούν σε καθυστέρηση στη χορήγησή τους. Η συνολική όμως επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στα πρόωρα δε φαίνεται να διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τα τελειόμηνα. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν να εμβολιάζονται χωρίς καθυστέρηση όλα τα πρόωρα σε χρονολογική ηλικία 2 μηνών με ελάχιστες τροποποιήσεις. Για τα νοσηλευόμενα νεογνά προτείνεται να γίνεται παρακολούθηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας για 48 ώρες μετά τον εμβολιασμό. Αναφορικά με την ανοσογονικότητα, φαίνεται ότι αυτή είναι παρόμοια με τα τελειόμηνα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι η απουσία της διαπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων ενώ από τη μια θέτει το πρόωρο σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από την άλλη μπορεί να προάγει μία ενδεχομένως καλύτερη ανοσοβιολογική απάντηση μετά από τον εμβολιασμό για νοσήματα όπως η ιλαρά, η ανεμευλογιά και η γρίπη. Για τα νεότερα εμβόλια αναμένονται με ενδιαφέρον μελέτες και βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα.

**Συμπεράσματα:** Η ασφάλεια, η ανοσογονικότητα και η αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών είναι παρόμοια στα πρόωρα βρέφη με αυτή στα τελειόμηνα και δεν πρέπει να υπάρχουν καθυστερήσεις στον εμβολιασμό αυτής της ευαίσθητης παιδιατρικής ομάδας.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρο, εμβόλιο, ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, ανοσογονικότητα

## Νεότερα δεδομένα για τους εμβολιασμούς βρεφών που γεννήθηκαν πρόωρα

### Εισαγωγή

Η εφαρμογή προγραμματιών μαζικού εμβολιασμού έχει μειώσει κατά πολύ παγκοσμίως τη βρεφική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα νοσήματα που προλαμβάνονται από τους εμβολιασμούς είναι ιδιαίτερα σοβαρά κατά την πρώτη βρεφική ηλικία και ειδικά στην ομάδα των βρεφών που γεννήθηκαν πρόωρα (ηλικία κύησης < 37 εβδομάδες) καθώς και αυτών με χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 γραμμάρια). Είναι επομένως επιτακτική η ανάγκη να μην καθυστερούν οι εμβολιασμοί στα βρέφη αυτά. Παρά όμως τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων παρατηρείται παγκοσμίως σημαντική καθυστέρηση στον εμβολιασμό αυτής της ομάδας συγκριτικά με τα τελειόμηνα<sup>1,2</sup>. Τα πρόωρα βρέφη θα πρέπει να εμβολιάζονται με τις κατάλληλες για την ηλικία δόσεις εμβολίων, στην ίδια χρονολογική ηλικία και σύμφωνα με το ίδιο χρονοδιάγραμμα όπως τα τελειόμηνα, με

ελάχιστες εξαιρέσεις τις οποίες περιγράφουμε παρακάτω. Τα πρόωρα βρέφη γενικά ανέχονται τους εμβολιασμούς καλά, με ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια με τα χαμηλά ποσοστά που παρατηρούνται στα τελειόμηνα.

**Μέθοδοι:** Για την παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Pubmed για δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις ακόλουθες (είτε μεμονωμένα είτε συνδυασμούς αυτών): πρόωρο, βρέφος, εμβόλιο, ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, ανοσογονικότητα, διφθερίτιδα, τέτανος, κοκκύτης, πολιομυελίτιδα, ηπατίτιδα Β, πνευμονιόκοκκος, μηνιγγιτιδόκοκκος, αιμόφιλος, ροταϊός, μηνιγγιτιδόκοκκος, γρίπη, ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα (MMR) και ανεμευλογιά, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, β αιμολιτικός στρεπτόκοκκος ομάδας Β, εμβολιασμός εγκύων. Επιπλέον, οι βιβλιογραφικές παραπομπές των ανωτέρω δημοσιεύσεων χρησιμοποιήθηκαν για την ανεύρεση περαιτέρω σχετικών αναφορών.

## Αποτελέσματα της ανασκόπησης

### A. Ιδιαιτερότητες εμβολιασμών στα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα

#### 1. Σοβαρότητα νοσημάτων που προλαμβάνονται με τους εμβολιασμούς

Ο κίνδυνος σοβαρής νεογνικής λοίμωξης είναι αντιστρόφως ανάλογος από την ηλικία κύησης. Τα πρόωρα νεογνά έχουν υψηλότερο κίνδυνο να νοσήσουν σοβαρά και να καταλήξουν από νοσήματα που προλαμβάνονται με τους εμβολιασμούς όπως η διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος, ο κοκκύτης και η γρίπη<sup>3-5</sup>. Στις κυριότερες αιτίες για τα ανωτέρω συγκαταλέγονται το ανώριμο ανοσοποιητικό τους σύστημα και κυρίως η απουσία της διαπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων. Ενώ η διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αντισωμάτων έχει ήδη ξεκινήσει από την 17η -18η εβδομάδα κύησης, το μεγαλύτερο μέρος των αντισωμάτων μεταφέρεται μετά την 32η εβδομάδα και φτάνει σε διπλάσιους τίτλους στο τελειόμηνο κατά τη γέννηση<sup>6</sup>. Συνεπώς, μεγάλο ποσοστό των προώρων γεννιέται χωρίς αυτή την προστασία. Επιπλέον, αρκετά πρόωρα νεογνά στερούνται εντερικής διατροφής για μεγάλο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα την έλλειψη της παθητικής ανοσοποίησης από το μητρικό γάλα και το μειωμένο αποικισμό του γαστρεντερικού σωλήνα από συμβιωτικά βακτήρια. Παράλληλα, τα πρόωρα νεογνά συνήθως χρίζουν παρατεταμένης νοσηλείας στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN) με αποτέλεσμα την έκθεση και πιθανό αποικισμό από πολυανθεκτικά παθογόνα, τη χορήγηση αντιβιοτικών και στεροειδών, τη μείωση ή και διακοπή χορήγησης μητρικού γάλακτος καθώς και τη διαταραχή των προστατευτικών αμυντικών φραγμών (δέρμα, αναπνευστικό). Τέλος, η συννοσηρότητα που συχνά παρατηρείται στον πληθυσμό αυτό μειώνει περαιτέρω την ικανότητα καταπολέμησης των νοσημάτων που προλαμβάνονται από τους εμβολιασμούς.

#### 2. Ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό βρέφους που γεννήθηκε πρόωρα

Η σταδιακή ωρίμανση του μηχανισμού παραγωγής αντισωμάτων συμβαίνει κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα βρέφη και γενικά η αντισωματική απόκριση είναι συνάρτηση της χρονολογικής ηλικίας. Η ανωριμότητα όμως του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη βρεφική ηλικία όπως είναι αναμενόμενο είναι πιο έκδηλη στα πρόωρα. Στην ηλικία των 2 μηνών που ξεκινάνε οι πρώτοι εμβολιασμοί τα πρόωρα νεογνά έχουν μικρότερο αριθμό λεμφοκυττάρων (B και T) όπως επίσης και χαμηλότερη αναλογία CD4/CD8 συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Σε ηλικία 7 μηνών, δηλαδή μετά την ολοκλήρωση των αρχικών βασικών δόσεων, τα B λεμφοκύτταρα των προώρων είναι παρόμοια με τα τελειόμηνα αλλά τα T λεμφοκύτταρα, τα T βοηθητικά και ο απόλυτος αριθμός όλων των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερα. Επιπλέον, ο αριθμός των αντιγόνων που αναγνωρίζονται από τα B κύτταρα των προώρων είναι πιο περιορισμένος διότι η διαφοροποίηση των υποδοχέων των B κυττάρων γίνεται κατά κύριο λόγο στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Εντούτοις, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή την πιθανή υποαπαντητικότητα ενώ πιθανολογείται ότι η έκθεση του πρόωρου σε αντιγόνα μπορεί να επιταχύνει αυτή την ανοσολογική ωρίμανση και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων. Ως εκ τούτου, το νεογνό των 28 εβδομάδων θα έχει εκτεθεί σε

μια μεγαλύτερη ποικιλία αντιγόνων στην αντίστοιχη διορθωμένη ηλικία σε σύγκριση με τα τελειόμηνα και ενδεχομένως θα έχει καλύτερη ανοσοβιολογική απάντηση<sup>7</sup>.

Ένα άλλος λόγος που θα μπορούσε να ερμηνεύσει μία ενδεχόμενα καλύτερη ανοσοβιολογική απάντηση των προώρων μετά τον εμβολιασμό είναι η ελλιπής διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών αντισωμάτων. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι για ένα μεγάλο αριθμό αντιγόνων τόσο ζωντανών όσο και νεκρών (ιλαρά, ανεμειλογιά, γρίπη, κοκκύτης, αιμόφιλος) υπάρχει αναστολή της παραγωγής αντισωμάτων λόγω παρουσίας των αντίστοιχων μητρικών. Πιθανολογείται ότι το μητρικό αντίσωμα συνδέεται με τον αντιγονικό επίτοπο και εμποδίζει την προσκόλληση του βρεφικού B λεμφοκυττάρου<sup>8</sup>. Επομένως, η απουσία της διαπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων από τη μια θέτει το πρόωρο σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από την άλλη όμως μπορεί να προάγει μία ενδεχομένως καλύτερη ανοσοβιολογική απάντηση μετά από τον εμβολιασμό.

#### 3. Ασφάλεια εμβολιασμών στα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα

Οι προβληματισμοί σχετικά με την ασφάλεια των εμβολιασμών στα πρόωρα αποτελούν έναν από τους κυριότερους λόγους που οδηγούν στην καθυστερημένη χορήγησή τους. Φαίνεται ότι η πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας δε μπορεί να προβλεφτεί από την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης ή την ηλικία κατά τον εμβολιασμό. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στα πρόωρα δε φαίνεται να διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τα τελειόμηνα<sup>9,10</sup>. Εκείνο όμως που πρέπει να σημειωθεί είναι ότι η κλινική κατάσταση του βρέφους κατά τον εμβολιασμό (ειδικά όταν πρόκειται για νόσημα με επιβάρυνση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας) είναι εκείνη που καθορίζει σημαντικά το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας με συνηθέστερη την εκδήλωση άπνοιας. Η συσχέτιση ανάμεσα στα εμβόλια και στην εκδήλωση άπνοιας έχει αποτελέσει αντικείμενο αλλά και συμπέρασμα πολλών μελετών που εξακολουθεί όμως να αμφισβητείται κυρίως λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα των μελετών αυτών. Αναφέρουμε ενδεικτικά δύο πρόσφατες μελέτες<sup>11,12</sup>. Στη μελέτη των Hacking et al από τα 411 πρόωρα που εμβολιάστηκαν στο νοσοκομείο στην ηλικία των 2 μηνών, τα 22 χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στις 72 ώρες μετά τον εμβολιασμό. Σε μία μικρότερη μελέτη σε 38 πρόωρα, φάνηκε ότι η άπνοια μπορεί να επανεμφανιστεί σε μελλοντικούς εμβολιασμούς<sup>12</sup>. Ενδιαφέρον έχουν επίσης και τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης από τις Ηνωμένες Πολιτείες<sup>13</sup> όπου φάνηκε ότι η επίπτωση άπνοιας και βραδυκαρδίας στα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα και εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτου δε διέφερε σημαντικά από την ομάδα που εμβολιάστηκε με placebo. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η παρόμοια συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο ομάδων καταδεικνύει ότι πιθανώς η συσχέτιση ανάμεσα στα καρδιοαναπνευστικά προβλήματα και τον εμβολιασμό θα μπορούσε να αποδοθεί στην τύχη. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και από μία άλλη μελέτη<sup>14</sup> που σκοπό είχε να αναδείξει παράγοντες κινδύνου για άπνοια μετά από εμβολιασμό. Οι ερευνητές βρήκαν ότι τα επεισόδια της άπνοιας ήταν συχνότερα στα πρόωρα που είχαν κάνει επεισόδιο άπνοιας 24 ώρες πριν τη χορήγηση εμβολίου. Αναφέρουμε τέλος μία πρόσφατη πολυκε-

ντρική αναδρομική μελέτη<sup>15</sup> όπου σε 13926 πρόωρα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW) και κάτω των 28 εβδομάδων κύησης παρουσιάστηκε αύξηση της συχνότητας σηπτικού ελέγχου και υποστήριξης του αναπνευστικού μετά τον εμβολιασμό σε σχέση με την προ του εμβολιασμού κατάσταση. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως αντίθετα με τη χορήγηση πολυδύναμων εμβολίων στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW) πρόωρα αλλά να αποτελέσουν έναυσμα για περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες στον πληθυσμό αυτό.

Μέχρι να γίνουν περαιτέρω μελέτες, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν να εμβολιάζονται χωρίς καθυστέρηση όλα τα πρόωρα σε χρονολογική ηλικία 2 μηνών και για τα νοσηλεύόμενα να γίνεται παρακολούθηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας για 48 ώρες μετά. Επίσης, για τα πρόωρα που έχουν εξέλθει από το νοσοκομείο και έχουν εκδηλώσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση στην πρώτη δόση του εμβολίου προτείνεται παρακολούθηση του καρδιοαναπνευστικού.

## **B. Επικαιροποιημένα δεδομένα ανά εμβόλιο**

### **Διφθερίτιδα, Τέτανος, Ακνταρικό εμβόλιο κοκκύτη (DTaP)**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DTaP έχει τεκμηριωθεί στα πρόωρα βρέφη σε πολλές μελέτες ακόμη και στα πολύ πρόωρα νεογνά όπως επίσης και στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW). Για τη διφθερίτιδα και τον τέτανο παράγεται ικανοποιητικός τίτλος αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό που είναι συγκρίσιμος με αυτόν των τελειόμηνων<sup>16-18</sup>. Για τον κοκκύτη φαίνεται να υπάρχει μία ιδιαιτερότητα. Το ακνταρικό εμβόλιο που χρησιμοποιούμε έχει ένα ή περισσότερα τμήματα της Bordetella pertussis με συχνότερα την κοκκυτική τοξίνη, τη νηματοειδή αιμοσυγκολλητίνη και την περτακτίνη. Τα συστατικά αυτά του εμβολίου μπορούν να διεγείρουν τόσο τη χυμική όσο και την κυτταρική ανοσία. Σε επίπεδο χυμικής ανοσίας, η παραγωγή αντισωμάτων έναντι της νηματοειδούς αιμοσυγκολλητίνης και την περτακτίνης στα πρόωρα είναι παρόμοια με τα τελειόμηνα, αλλά αυτό δε συμβαίνει για την κοκκυτική τοξίνη για την οποία τα παραγόμενα αντισώματα είναι σημαντικά χαμηλότερα. Φαίνεται όμως ότι αυτό το μειονέκτημα αναιρείται με τις επαναληπτικές δόσεις του εμβολίου μετά την ηλικία του ενός έτους όπου πλέον τα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα επιτυγχάνουν ικανοποιητικούς και συγκρίσιμους με τα τελειόμηνα τίτλους. Παρόμοια είναι και η αντισωματική απάντηση στην ηλικία των 5 ετών<sup>18</sup>. Ακόμη και σε επίπεδο κυτταρικής ανοσίας, βρέφη που γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης μικρότερη των 31 εβδομάδων και εμβολιάστηκαν στους 2, 4 και 6 μήνες κατάφεραν να παράγουν ικανοποιητικά επίπεδα ιντερφερόνης γ όπως επίσης και ιντερλευκίνης 5 και 13<sup>19</sup>.

### **Αδρανοποιημένο πολυομυελίτιδος**

Ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, σε ποσοστό πάνω από 97% βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα (ακόμη και σε ηλικία κύησης κάτω από τις 30 εβδομάδες) ανέπτυξαν ικανοποιητικούς τίτλους αντισωμάτων μετά την τρίτη δόση εμβολιασμού στο πρώτο εξάμηνο ζωής και για τους τρεις τύπους πολιομυελίτιδας (τύποι 1,2,3) που καλύπτονται από το εμβόλιο<sup>20,21</sup>. Εξίσου ικανοποιητική και συγκρίσιμη με τα τελειόμηνα είναι και η παραγωγή των ειδικών για την πολιομυελίτιδα T κυττάρων<sup>22</sup>.

### **Εμβόλιο της ηπατίτιδας B**

Το σχήμα εμβολιασμού για την ηπατίτιδα B διαφοροποιείται ανάλογα με το βάρος γέννησης, την προωρότητα και την ανοσολογική κατάσταση της μητέρας (παρουσία αυστραλιανού αντιγόνου HBsAg). Μελέτη του 1992 έδειξε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντισωμάτων σε νεογνά που εμβολιάστηκαν στη γέννηση με βάρος μικρότερο από δύο κιλά σε σχέση με αυτά που ήταν βαρύτερα από δύο κιλά. Η χορήγηση όμως του εμβολίου όταν το νεογνό ήταν πάνω από δύο κιλά ή σε χρονολογική ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 60 ημερών οδήγησε σε παρόμοιους τίτλους αντισωμάτων<sup>23</sup>. Μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι η ηλικία μετά τη γέννηση φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην ανοσολογική απάντηση των προώρων από ότι το βάρος γέννησης ή η ηλικία κύησης όπως επίσης και ότι 30ήμερη ή μεγαλύτερη καθυστέρηση του εμβολιασμού οδηγεί σε προστατευτικές συγκεντρώσεις των anti-HBs μετά από 3 δόσεις<sup>24,25</sup>. Σε ηλικία 3 και 7 ετών τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν συγκρίσιμα με τα τελειόμηνα επίπεδα αντισωμάτων<sup>26,27</sup>.

### **Με βάση τα ανωτέρω διακρίνουμε τις εξής κατηγορίες:**

#### ***Τα πρόωρα νεογνά των μητέρων που είναι οροαρνητικές για το HBsAg***

Σε χώρες όπου η πρώτη δόση γίνεται κατά τη γέννηση, η ανοσοποίηση των βρεφών πρέπει να καθυστερήσει μέχρι το βάρος του βρέφους να υπερβεί τα 2 κιλά ή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, εάν αυτό γίνει πριν το βάρος του βρέφους είναι 2 κιλά. Στη χώρα μας δεν προβλέπεται καθολικός εμβολιασμός των νεογνών κατά τη γέννηση.

#### ***Τα πρόωρα νεογνά των μητέρων που είναι οροθετικές για HBsAg***

Όλα τα πρόωρα βρέφη, ανεξάρτητα από το βάρος τους, που γεννήθηκαν από γυναίκες που είναι HBsAg-θετικές θα πρέπει να λάβουν ειδική για τον ιό της ηπατίτιδας B υπεράνοσο γ-σφαιρίνη (HBIG) και μονοδύναμο εμβόλιο εντός 12 ωρών από τη γέννηση. Τα πρόωρα βρέφη που ζυγίζουν 2.000 γραμμάρια ή περισσότερο κατά τη γέννηση θα πρέπει να λάβουν συνολικά τρεις δόσεις του εμβολίου δηλαδή κατά τη γέννηση, 1 και 6 μηνών. Σημειώνουμε ότι μέχρι 6 εβδομάδων χορηγείται μόνο το μονοδύναμο εμβόλιο. Τα πρόωρα βρέφη που ζυγίζουν λιγότερο από 2.000 γραμμάρια κατά τη γέννηση θα πρέπει να λάβουν τέσσερις δόσεις του εμβολίου δηλαδή κατά τη γέννηση, 1, 2 και 6 μηνών. Η τελική δόση της σειράς των εμβολίων δεν πρέπει να χορηγηθεί πριν από την ηλικία των 24 εβδομάδων. Να τονίσουμε εδώ ότι στην περίπτωση HBsAg (+) μητέρας απαιτείται έλεγχος στους 9-18 μήνες (anti-HBs συγκέντρωση  $\geq 10$  mIU/mL). Αν οι τίτλοι δεν είναι ικανοποιητικοί, τότε επαναλαμβάνονται 3 δόσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών και γίνεται επανέλεγχος.

#### ***Τα πρόωρα βρέφη των μητέρων με άγνωστη κατάσταση HBsAg***

Σε περίπτωση που δεν είναι γνωστό αν η μητέρα είναι οροαρνητική για το HbsAg, πρέπει να χορηγείται η 1η δόση του εμβολίου εντός 12 ωρών από τη γέννηση. Στη συνέχεια να γίνεται άμεσα έλεγχος για επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) στη μητέρα και αν είναι θετική να χορηγείται και HBIG στο νεογνό όχι αργότερα από την ηλικία της μίας εβδομάδος.

### Συζευγμένα Εμβόλια (πνευμονιόκοκκος, μηνιγγιτιδόκοκκος, αιμόφιλος)

Πρόκειται για συζευγμένα εμβόλια που στοχεύουν σε λοιμώξεις εναντίον του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκου), του μηνιγγιτιδόκοκκου και του αιμόφιλου της γρίπης τύπου b (Hib). Τα εμβόλια αυτά περιλαμβάνουν θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα που προέρχονται από τη σύζευξη πολυσακχαρίτη της κάψας του βακτηρίου με πρωτεΐνη φορέα. Θα περίμενε κανείς ότι τα πρόωρα θα εμφάνιζαν μειωμένη ανοσολογική απάντηση σε θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα συγκριτικά με τα τελειώμενα λόγω της μεγαλύτερης ανωριμότητας του ανοσοποιητικού που παρουσιάζουν, γεγονός όμως που δεν στοιχειοθετείται από πολλές μελέτες όπως θα δούμε στη συνέχεια.

Ως γνωστόν, η προωρότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο Χρόνιας Πνευμονικής Νόσου της Προωρότητας (ΧΠΝΠ) (βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας) η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Για το λόγο αυτό θα εστιάσουμε περισσότερο στο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο ότι ενώ μετά τις πρώτες δόσεις του επταδύναμου και του δεκαδύναμου εμβολίου η ανοσολογική απάντηση των προώρων είναι χαμηλότερη από τα τελειώμενα, τελικά τα προστατευτικά αντισώματα για όλους τους ορότυπους που καλύπτονται από το εμβόλιο είναι συγκρίσιμα μετά την επαναληπτική δόση που γίνεται μετά το πρώτο έτος της ζωής<sup>28-31</sup>. Για το δεκατριδύναμο εμβόλιο που καλύπτει τους επιπλέον ορότυπους 1, 3, 5, 6A, 19A υπάρχουν πολύ λιγότερα δεδομένα. Μία πρόσφατη πολυκεντρική παράλληλη μελέτη σε 200 υγιή βρέφη (100 πρόωρα, 100 τελειώμενα) έδειξε σε γενικές γραμμές χαμηλότερη ανοσολογική απάντηση των προώρων σε σχέση με τα τελειώμενα<sup>32</sup>. Μετά την επαναληπτική όμως δόση μετά το πρώτο έτος ζωής, η διαφορά αυτή δεν υφίσταται γεγονός που τονίζει τη μεγάλη σημασία της δόσης αυτής. Στη μελέτη αυτή το δεκατριδύναμο εμβόλιο ήταν καλά ανεκτό από όλα τα βρέφη ανεξαρτήτου ηλικίας κηρύσεως κατά τη γέννηση. Περισσότερα δεδομένα χρειαζόμαστε προφανώς για το δεκατριδύναμο λόγω τη πρόσφατης έναρξης της ευρείας χρήσης του.

Για το μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας C, ανεξαρτήτως του βαθμού της προωρότητας, του αριθμού δόσεων του εμβολιαστικού προγράμματος και του είδους του εμβολίου (εταιρεία παρασκευής) η απάντηση είναι ίδια σε πρόωρα και τελειώμενα<sup>31, 33</sup>. Για τον αιμόφιλο της γρίπης τύπου b (Hib), αν και έχουν κατά καιρούς δημοσιευτεί αντικρουόμενα αποτελέσματα για την ανοσογονικότητα στα πρόωρα<sup>34-36</sup>, φαίνεται ότι παρά τη χαμηλότερη αρχική ανοσολογική απάντηση μετά τις πρώτες δόσεις του εμβολίου τελικά τα προστατευτικά αντισώματα είναι συγκρίσιμα μετά την επαναληπτική δόση μετά το πρώτο έτος της ζωής.

### Εμβόλιο για το ροταϊό

Τα πρόωρα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν τον πρώτο χρόνο ζωής από ροταϊό. Σε σύγκριση με τα τελειώμενα είναι λιγότερο πιθανό να προστατεύονται έναντι της λοίμωξης από ροταϊό λόγω της ελλιπούς παθητικής μεταβίβασης μητρικών αντισωμάτων πριν από τη γέννηση αλλά και των μειωμένων ποσοστών μητρικού θηλασμού μετά τη γέννηση. Όταν νοσήσουν τα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν βαριά αφυδάτωση που να απαιτεί νοσηλεία, βλεννοματηρές κενώσεις, εντερική διάταση ακόμη και νεκρωτική εντεροκολίτιδα<sup>37</sup>.

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι το εμβόλιο του ροταϊού είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε πρόωρα βρέφη με ανοσογονικότητα παρόμοια με τα τελειώμενα<sup>38</sup>. Λόγω των πιθανών επιπλοκών της λοίμωξης από ροταϊό και τα οφέλη από τον εμβολιασμό, τα εμβόλια ροταϊού συνιστώνται για πρόωρα βρέφη σε χρονολογική ηλικία 6 εβδομάδων, με την πρώτη δόση να χορηγείται το αργότερο σε χρονολογική ηλικία 14 εβδομάδων.

Αντικείμενο συζήτησης αποτελεί το εάν και κατά πόσο είναι ασφαλές να γίνεται το εμβόλιο στα νοσηλεύμενα πρόωρα διότι υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης και στα άλλα νεογνά. Οι κατευθυντήριες οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Αυστραλία επιτρέπουν τη χορήγηση του εμβολίου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας<sup>37</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες αυτό δεν επιτρέπεται. Φαίνεται όμως ότι με την πρακτική αυτή πολλά βρέφη και ειδικά τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW) χάνουν την ήδη περιορισμένη ηλικιακά ευκαιρία να εμβολιαστούν<sup>39</sup>. Αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ έδειξε ότι ο κίνδυνος ενδονοσοκομειακής μετάδοσης μετά τον εμβολιασμό σε MENN είναι χαμηλός και ότι αυτή η πρακτική χορήγησης εμβολίου κατά τη νοσηλεία εξασφάλιζε τη σίγουρη ανοσοποίηση του βρέφους<sup>40</sup>. Προοπτικές μελέτες χρειάζονται προκειμένου να διευκρινιστούν περαιτέρω η ασφάλεια χορήγησης και η μεταδοτικότητα του ιού στις MENN.

### Αντιγριπικός εμβολιασμός

Τόσο τα πρόωρα όσο και τα τελειώμενα πρέπει να εμβολιάζονται μετά τον 6ο μήνα ζωής γιατί νωρίτερα δεν παράγεται ικανοποιητικός τίτλος αντισωμάτων. Μετά τη δεύτερη δόση του αντιγριπικού εμβολίου ακόμη και τα βρέφη που γεννήθηκαν με ηλικία κηρύσεως μικρότερη των 32 εβδομάδων έχουν παρόμοια με τα τελειώμενα ανοσολογική απόκριση<sup>41, 42</sup>. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και καλά ανεκτό. Αναμένονται αντίστοιχες μελέτες για το νεότερο ενδορινικό εμβόλιο της γρίπης που χορηγείται μετά τα 2 έτη.

Εάν και ακόμη στη χώρα μας προς το παρόν δε συνιστάται καθολικός εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, οι απόφοιτοι της MENN ειδικά όταν έχουν Χρόνια Πνευμονική Νόσο της Προωρότητας (ΧΠΝΠ) αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και πρέπει να εμβολιάζονται.

### Μηνιγγιτιδόκοκκος ομάδας B

Το εμβόλιο για το Μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας B έχει μέχρι σήμερα δοκιμαστεί σε μεγάλο αριθμό βρεφών. Μετά από λεπτομερή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δε βρέθηκαν μελέτες που να συγκρίνουν την ανοσογονικότητα και ασφάλεια του εμβολίου στα βρέφη με ιστορικό προωρότητας και στα τελειώμενα. Συνιστάται όμως από την εταιρεία παρασκευής του εμβολίου να γίνεται παρακολούθηση των προώρων που εμβολιάζονται με το εμβόλιο αυτό για 48-72 ώρες μετά τη χορήγησή του, λόγω του κινδύνου εκδήλωσης άπνοιας.

### Ιλαρά, Ερυθρά, Παρωτίτιδα (MMR) και Ανεμευλογιά

Η ανοσογονικότητα του εμβολίου MMR όταν συγχρηγήθει με εκείνο της ανεμευλογιάς στην ηλικία των 15 μηνών είναι παρόμοια στα πρόωρα σε σχέση με τα τελειώμενα<sup>43</sup>. Εκείνο όμως που δε γνωρίζουμε είναι το μέγεθος της ανοσολογικής απάντησης στην πρώτη δόση του εμβολιασμού εάν αυτή γίνει στον πρώτο χρόνο της ζωής σε περίπτωση επιδημίας πχ ιλαράς. Όπως προαναφέραμε σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα πρόωρα ίσως εδώ να πλεονεκτούν δεδομένου ότι δεν έχουν μητρικά αντισώματα.

## Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός Μονοκλωνικό αντίσωμα (palivizumab) για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) ανήκει στην οικογένεια των *paramyxoviridae* και αποτελεί μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στην παιδική ηλικία. Δεν κυκλοφορεί προς το παρόν εμβόλιο για τον ιό αυτό αλλά από το 2000 διατίθεται εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, το palivizumab, το οποίο χορηγείται ως ανοσοπροφύλαξη λόγω του υψηλού του κόστους μόνο στις ομάδες που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης. Χορηγείται σε δοσολογία 15 mg/kg βάρους σώματος, άπαξ μηνιαίως και η πρώτη δόση πρέπει να χορηγείται πριν την έναρξη της εποχιακής έξαρσης του ιού. Οι ακόλουθες δόσεις πρέπει να χορηγούνται μηνιαίως σε τη διάρκεια της εποχής του RSV που για την Ελλάδα είναι κυρίως από Νοέμβριο μέχρι και τον Μάιο, με αυξημένη νοσηρότητα από Ιανουάριο μέχρι Μάρτιο<sup>44, 45</sup>. Η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσηση από RSV λόγω της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού συστήματος των πρόωρων βρεφών, της έλλειψης μεταβίβαση των μητρικών αντισωμάτων και της ατελούς ανάπτυξης των πνευμόνων<sup>46, 47</sup>. Εκτός από τη μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας, τα πρόωρα βρέφη έχουν μακρύτερη παραμονή στο νοσοκομείο ή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα.

Η Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία προτείνει να γίνεται ανοσοπροφύλαξη στις ακόλουθες ομάδες υψηλού κινδύνου για σοβαρή RSV λοίμωξη:

- Παιδιά < 2 ετών, με ΧΠΝΠ που είναι σε θεραπεία για αυτή τους τελευταίους έξι μήνες πριν την έξαρση του RSV.
- Πρόωρα βρέφη χωρίς ΧΠΝΠ, αν είναι:
- Η.Κ. < 28 εβδ και την εποχή της έξαρσης του RSV είναι ηλικίας 1 έτους
- Η.Κ. 29-32 εβδ και την εποχή της έξαρσης του RSV είναι ηλικίας < 6 μηνών
- Η.Κ. 33-35 εβδ, αν συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες και αν την εποχή της έξαρσης του RSV είναι ηλικίας < 6 μηνών.

Ως επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται οι εξής: γέννηση ακριβώς πριν από την έναρξη εποχιακής έξαρσης του RSV καθώς και μικρή ηλικία κατά τη διάρκεια της εποχής έξαρσης, ύπαρξη μικρών παιδιών (προ-σχολικής ή σχολικής ηλικίας) στο σπίτι, παραμονή του βρέφους σε βρεφονηπιακό σταθμό, έκθεση σε καπνό τσιγάρου, συγχρωτισμός στην κατοικία του βρέφους με αυξημένο αριθμό ατόμων<sup>47</sup>.

- Σε συγγενείς καρδιοπάθειες με αιμοδυναμικά σημαντική ανωμαλία, με κύανωση ή μη, αν είναι < 2 ετών την εποχή έξαρσης του RSV.
- Παιδιά με συγγενή ή επίκτητη διαταραχή ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι πιο πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας (AAP) προτείνουν τον περιορισμό χορήγησης ανοσοπροφύλαξης στα πρόωρα βρέφη ηλικίας κύησης 33-35 εβδομάδων<sup>48</sup>. Πιο συγκεκριμένα, προτείνεται η χορήγηση ανοσοπροφύλαξης στα πρόωρα μόνο κάτω των 29 εβδομάδων ηλικίας κύησης, και από τα πρόωρα με ΧΠΝΠ μόνο σε αυτά με ηλικία κύησης κάτω των 32 εβδομάδων. Για το δεύτερο χρόνο ζωής προτείνεται μόνο σε εκείνα τα πρόωρα με ΧΠΝΠ που εξακο-

λουθούν να έχουν ανάγκες σε οξυγόνο, διουρητικά και κορτικοστεροειδή. Για τις υπόλοιπες ομάδες κινδύνου οι συστάσεις δε διαφέρουν από τις ελληνικές. Οι ανωτέρω οδηγίες έχουν προκύψει από μελέτες κόστους όφελους μετά την ευρεία χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος. Σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στον Καναδά οι οδηγίες είναι παρόμοιες με τις ελληνικές<sup>49, 50</sup>. Ειδικά στα πρόωρα βρέφη ηλικίας κύησης 32-35 εβδομάδες συστήνεται ανοσοπροφύλαξη, όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου. Σε γενικές γραμμές πάντως για τα πρόωρα που ανήκουν σε αυτή την ομάδα φαίνεται ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να καθοριστούν με σαφήνεια τα κριτήρια χορήγησης ανοσοπροφύλαξης. Εκτός από την παθητική ανοσοποίηση, διάφορα εμβόλια για τον RSV<sup>50</sup> βρίσκονται σε μελέτες φάσης 1 και 2 και πολλά από αυτά χορηγούνται σε βρέφη αλλά και εγκύους. Εκτιμάται ότι τα εμβόλια αυτά, που δεν έχουν προς το παρόν χορηγηθεί σε βρέφη που έχουν γεννηθεί πρόωρα, θα κυκλοφορήσουν μέσα στην επόμενη δεκαετία.

## Γ. Εμβολιασμός των εγκύων για πρόληψη νεογνικής λοίμωξης

Θα αναφερθούμε εδώ εν συντομία στα εμβόλια που πρέπει να χορηγούνται στις έγκυες εφόσον έτσι προστατεύονται εμμέσως τα νεογνά. Η φιλοσοφία του εμβολιασμού των εγκύων αποκτά τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως στρατηγική πρόληψης νοσημάτων στο νεογνό και την πρώτη βρεφική ηλικία.

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας το αντιγριπικό εμβόλιο είναι ασφαλές στην εγκυμοσύνη<sup>51</sup> και μπορεί να χορηγείται σε οποιαδήποτε εβδομάδα κύησης ώστε να προστατευτεί τόσο η μητέρα όσο και το βρέφος μετά τη γέννηση<sup>52</sup> μέσω της διαπλακουντιακής μεταφοράς αντισωμάτων. Για τον κοκκύτη, συνιστάται εμβολιασμός των εγκύων στις αρχές τρίτου τριμήνου. Στη χώρα μας, το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών προτείνει τη χορήγηση Tdap σε έγκυες γυναίκες, κατά προτίμηση από την 27η έως 36η εβδομάδα κύησης, όπως και σε ανεμβολίαστες λεχωίδες, ανεξάρτητα από το μεσοδιάστημα προηγούμενου εμβολιασμού με Td ή Tdap. Επιπλέον ειδικά για τον κοκκύτη πρέπει να εμβολιάζεται και το στενό οικογενειακό περιβάλλον που θα έρθει σε επαφή με το νεογνό (στρατηγική cocoon).

Σε ό,τι αφορά τώρα στα εμβόλια που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο εκτός από τον RSV (μελέτες φάσης 1 και 2) και τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εμβόλιο για το β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Β (ΣΟΒ). Φαίνεται ότι ο εμβολιασμός των εγκύων για τον ΣΟΒ υπερέχει σε ό,τι αφορά στην αποτελεσματικότητα πρόληψης τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης νεογνικής λοίμωξης από ΣΟΒ συγκριτικά με τον εμβολιασμό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας αλλά και των βρεφών. Η στρατηγική αυτή εμβολιασμού φαίνεται να υπερέχει και για την πρόληψη της όψιμης νεογνικής λοίμωξης από ΣΟΒ σε σχέση με τη χορήγηση αντιβιοτικών στη μητέρα κατά τη διάρκεια του τοκετού<sup>53</sup>. Στόχος αυτού του εμβολίου έχει αποτελέσει η πολυσακχαριδική κάψα του ΣΟΒ αλλά και οι πρωτεΐνες της επιφάνειάς του. Σε μία μελέτη σε εγκύους με χορήγηση συζευγμένου με τοξοειδές τετάνου πολυσακχαριδικού εμβολίου για τον ΣΟΒ<sup>54</sup> τα βρέφη διατήρησαν ικανοποιητικούς τίτλους αντισωμάτων μέχρι την ηλικία των 2 μηνών. Αναμένονται τα αποτελέσματα πολλών μελετών που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη πάνω στο αντικείμενο.

## Συμπεράσματα και μελλοντικοί προβληματισμοί

Τα πρόωρα βρέφη βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από λοιμώδη νοσήματα λόγω κυρίως της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμών των τελειόμηνων εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων. Η ασφάλεια, ανοσογονικότητα και αποτελεσματικότητα των εμβολίων είναι παρόμοια με αυτή των τελειόμηνων. Για τα νέα εμβόλια που είναι στο προσκήνιο αναμένονται μελέτες και στα πρόωρα βρέφη προκειμένου να εξασφαλίζεται όσο το δυνατόν καλύτερα η προστασία αυτής της ευαίσθητης και αριθμητικά διαρκώς αυξανόμενης πληθυσμιακής ομάδας.

## Update on the vaccination of infants born prematurely

Gkentzi D., Dimitriou G.

Dept of Paediatrics, University of Patras, University General Hospital of Patras

Correspondence: Dimitriou G.

Dept of Paediatrics, University of Patras,  
University General Hospital of Patras, Rio, 26504  
Tel: +30 2610-999.466, 999.544  
Fax: +30 2610-994.683, 994.533  
E-mail: gdimitriou@med.upatras.gr

## Summary

**Introduction:** Infants born prematurely (gestational age less than 37 weeks) are at increased risk of vaccine preventable diseases predominantly due to their immunological immaturity  
**Methods:** For the purpose of this review, we performed a search on the published literature in the field.

**Results:** Concerns about vaccine safety are mainly responsible for the delayed vaccination of the infants born prematurely. However, the incidence of vaccine related side effects does not differ significantly from infants born at term. The latest guidance upon vaccination suggests that preterm infants should get the vaccines at chronological age of 2 months with very few exceptions. For the hospitalized infant it is recommended that there should be a 48 hour cardiorespiratory monitoring post vaccination. With regards to the immunogenicity, there are no differences from term infants. Of note, the lack of maternal transplacentally acquired antibodies does increase the risk of infection but can also induce a better immunological response of the preterms for diseases such as measles, varicella and influenza. For the new vaccines in the pipeline we anticipate with great interest studies on preterms.  
**Conclusions:** Safety, immunogenicity and effectiveness of vaccinations of the premature infant are similar to the term ones and there should be no delay in delivering those in this vulnerable paediatric population.

**Key words:** preterm, vaccination, safety, immunogenicity, effectiveness

## Βιβλιογραφία

1. Davis RL, Rubanowicz D, Shinefield HR, Lewis N, Gu D, Black SB, 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(6):547-53. Epub 1999/08/18.
2. Slack MH, Thwaites RJ. Timing of immunisation of premature infants on the neonatal unit and after discharge to the community. Communicable disease and public health / PHLIS. 2000;3(4):303-4. Epub 2001/03/31.
  3. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(5 Pt 1):654-9. Epub 1996/05/01.
  4. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(3):182-6. Epub 2002/05/15.
  5. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Advisory Committee on Immunization Practices CfDC, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2005;54(RR-8):1-40. Epub 2005/08/10.
  6. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American journal of reproductive immunology*. 1996;36(5):248-55. Epub 1996/11/01.
  7. Bauer K, Zemlin M, Hummel M, Pfeiffer S, Karstaedt J, Steinhauser G, et al. Diversification of Ig heavy chain genes in human preterm neonates prematurely exposed to environmental antigens. *Journal of immunology*. 2002;169(3):1349-56. Epub 2002/07/23.
  8. Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*. 2003;21(24):3406-12. Epub 2003/07/10.
  9. Gaudelus J, Lefevre-Akrich S, Roumegoux C, Bolie S, Belasco C, Letamendia-Richard E, et al. [Immunization of the preterm infant]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2007;14 Suppl 1:S24-30. Epub 2007/10/27. Vaccination du premature.
  10. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta paediatrica*. 2001;90(8):916-20. Epub 2001/09/01.
  11. Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2010;46(12):742-8. Epub 2010/09/10.
  12. Clifford V, Crawford NW, Royle J, Lazzaro T, Danchin M, Perrett KP, et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine*. 2011;29(34):5681-7. Epub 2011/06/23.
  13. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1085-90. Epub 2008/05/03.
  14. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ, et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2008;121(3):463-9. Epub 2008/03/04.
  15. DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, Wilson CC, Clark R, Smith PB. Adverse Events After Routine Immunization of Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA pediatrics*. 2015. Epub 2015/06/02.
  16. Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta paediatrica*. 2008;97(9):1243-9. Epub 2008/05/21.
  17. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M, et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2004;89(1):F57-60. Epub 2004/01/09.
  18. Esposito S, Faldella G, Giammanco A, Bosis S, Friscia O, Clerici M, et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants. *Vaccine*. 2002;20(23-24):2928-32. Epub 2002/07/20.
  19. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, Vermeulen D, Leloux G, Dirix V, et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2010;17(2):258-62. Epub 2009/12/18.
  20. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(4):338-41. Epub 2005/03/23.
  21. Kitchin NR, Southern J, Morris R, Hemme F, Thomas S, Watson MW, et al. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(1):11-6. Epub 2006/05/04.

22. Klein NP, Gans HA, Sung P, Yasukawa LL, Johnson J, Sarafanov A, et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(2):214-22. Epub 2009/12/19.
23. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *The Journal of pediatrics*. 1992;121(6):962-5. Epub 1992/12/01.
24. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta paediatrica*. 1998;87(3):336-8. Epub 1998/04/29.
25. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Garcia-Corbeira P. 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. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2010;2010:802503. Epub 2010/04/17.
26. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):498-504. Epub 2002/03/05.
27. Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, McMahon B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(2):116-9. Epub 1998/03/11.
28. Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine*. 2007;25(2):264-71. Epub 2006/10/31.
29. Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, Grainger AJ, Smith J, Gennery AR. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2010;17(11):1810-6. Epub 2010/09/24.
30. Omenaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011;128(2):e290-8. Epub 2011/07/06.
31. Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, Ding DC. Vaccinating premature infants in a Special Care Baby Unit in the UK: results of a prospective, non-inferiority based, pragmatic case series study. *Human vaccines*. 2010;6(6):512-20. Epub 2010/04/28.
32. Martinon-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawka E, Omenaca F, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015;135(4):e876-86. Epub 2015/03/18.
33. Esposito S, Corbellini B, Bosis S, Pugni L, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal C CRM197 conjugate vaccine administered 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*. 2007;25(26):4889-94. Epub 2007/05/22.
34. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(6):525-9. Epub 1996/06/01.
35. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody response to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(1):F69-71. Epub 1999/05/18.
36. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(3):206-10. Epub 2003/02/25.
37. Ladhani SN, Ramsay ME. Timely immunisation of premature infants against rotavirus in the neonatal intensive care unit. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(6):F445-7. Epub 2014/07/24.
38. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(5):487-93. Epub 2012/01/10.
39. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics*. 2013;132(3):e662-5. Epub 2013/08/14.
40. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1555-60. Epub 2014/05/21.
41. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, Holmes LC, O'Shea TM, Wang H, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(7):570-4. Epub 2011/01/29.
42. Esposito S, Pugni L, Daleno C, Ronchi A, Valzano A, Serra D, et al. Influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine in preterm and term children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1161-8. Epub 2011/04/06.
43. D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, Audet S, Menegus MA, Schmid DS, et al. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2007;119(3):e574-9. Epub 2007/03/03.
44. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriou EE, Sbyrakis SS, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2002;21(2):102-7. Epub 2002/04/10.
45. Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astral H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *European journal of epidemiology*. 2003;18(1):55-61. Epub 2003/04/23.
46. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(1):16-22. Epub 2000/11/15.
47. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(6):510-7. Epub 2011/04/14.
48. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20. Epub 2014/07/30.
49. Robinson J. Preventing respiratory syncytial virus infections. *Paediatrics & child health*. 2011;16(8):487-90. Epub 2012/10/02.
50. Murray J, Saxena S, Sharland M. Preventing severe respiratory syncytial virus disease: passive, active immunisation and new antivirals. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(5):469-73. Epub 2014/01/28.
51. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(6):547-52. Epub 2009/10/24.
52. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England journal of medicine*. 2008;359(15):1555-64. Epub 2008/09/19.
53. Heath PT. An update on vaccination against group B streptococcus. *Expert review of vaccines*. 2011;10(5):685-94. Epub 2011/05/25.
54. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003;21(24):3468-72. Epub 2003/07/10.