



## Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare

Chiara Azzari  
Silvia Ricci  
Francesca Lippi  
Clementina Canessa

Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer, Firenze

**Parole chiave: vaccino  
esavalente, carico antigenico,  
nati prematuri**

### Abstract

La vaccinazione esavalente ha un'importanza fondamentale. Le malattie che vengono prevenute mediante il vaccino esavalente sono tutte estremamente gravi e potenzialmente letali. Nonostante che gli sforzi vaccinali fatti nei decenni passati abbiano drasticamente ridotto il numero dei casi, tali malattie non sono scomparse. La quantità di antigeni contenuta nel vaccino esavalente è estremamente limitata: un solo antigene per difterite e un solo antigene per tetano, ad esempio. La somma di tutti gli antigeni inclusi nell'esavalente è ampiamente inferiore agli antigeni che possono trovarsi all'interno di un patogeno qualunque, come lo streptococco o un virus influenzale. Il vaccino pertanto non rappresenta un sovraccarico per il sistema immunitario, che è perfettamente in grado di rispondere a molti antigeni contemporaneamente proprio perché in natura ogni patogeno è costituito da molteplici antigeni. La vaccinazione con esavalente dei bambini prematuri deve essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica del bambino e non dell'età gestazionale. Il prematuro infatti ha una capacità di rispondere agli antigeni paragonabile a quella dei nati a termine.

### Le malattie "non scomparse"

Non c'è alcun dubbio che i vaccini rappresentino una delle più importanti conquiste nella storia della medicina e che, come pochi altri interventi, abbiano contribuito alla riduzione della mortalità nella popolazione, soprattutto infantile. È sicuramente superficiale, se non addirittura in malafede colui che crede che la riduzione delle malattie infettive si sarebbe potuta raggiungere ugualmente per merito di altre azioni, quali la potabilizzazione delle acque o il miglioramento del sistema sanitario nazionale (Fig. 1). Non c'è dubbio che tutti gli interventi dimostrati in Figura 1 siano stati importantissimi, ma se pensiamo a malattie infettive come il morbillo, la varicella, le infezioni meningococciche o pneumococciche, cioè tutte le malattie a contagio interumano che si trasmettono con le goccioline di Pflugge, capiamo molto bene come né il sistema sanitario nazionale, né la potabilizzazione delle acque avrebbero potuto ridurre le epidemie.

È banale ma reale affermare che la riduzione delle malattie infettive ha fatto sì che la gente perdesse la coscienza della loro gravità e del rischio delle epidemie. A partire dal 1988, anno in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato la *Global Polio Eradication Initiative*, i casi di polio si sono drasticamente ridotti, dai 350.000 circa del 1988 in 125 paesi ai 37 del 2016. Dal 2016 la trasmissione endemica di poliomielite causata da poliovirus selvaggi è interrotta in tutti i paesi tranne Afghanistan, Nigeria e Pakistan ed è stata ormai certificata l'eradicazione del poliovirus selvaggio di tipo 2. Il poliovirus di tipo 2 è conservato ormai solo nei laboratori. Non dobbiamo arrenderci tuttavia, e

### Corrispondenza

Chiara Azzari  
Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer  
viale G. Pieraccini, 24  
50139 Firenze  
E-mail: chiara.azzari@unifi.it

## mortalità infantile in Italia: 1861 - 2008

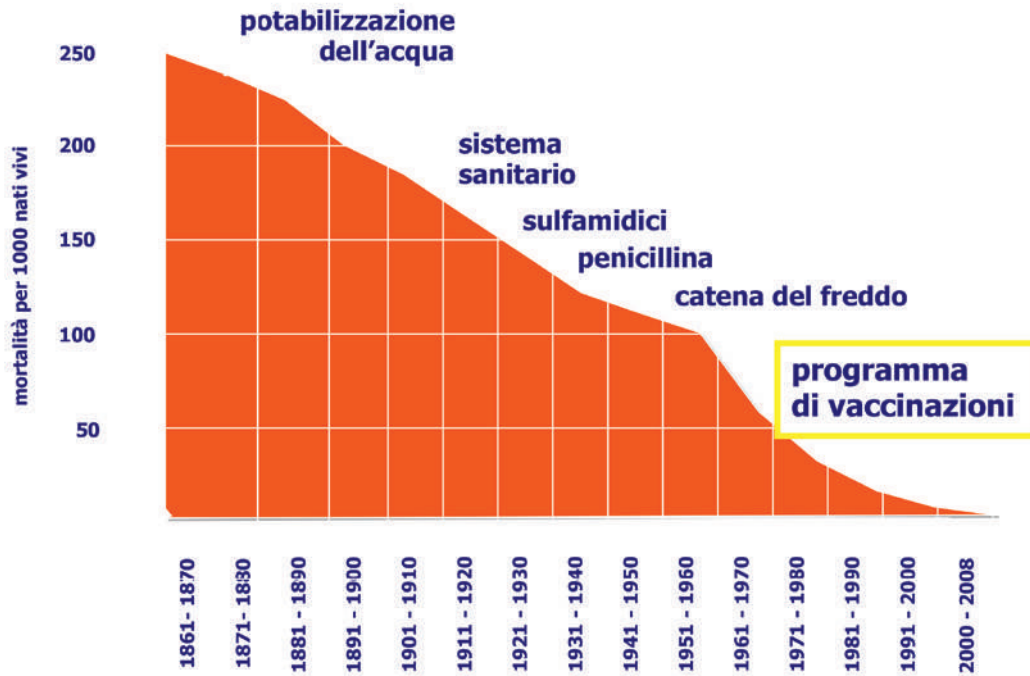


Figura 1. Riduzione della mortalità infantile in Italia negli ultimi 150 anni.

proprio ora che siamo a un passo dalla cancellazione dal mondo di una malattia che ha ogni anno determinato migliaia di morti e di invalidità permanenti, dobbiamo continuare con gli sforzi fatti fino a oggi.

Abbiamo certamente ridotto i casi di difterite, ma anche questa è una malattia tutt'altro che scomparsa e purtroppo casi di difterite ancora si manifestano non solo in paesi a basso reddito dove la malattia ancora causa epidemie con migliaia di malati e morti, ma anche in Europa e in nord America (nel 2015 3 casi in Canada, 1 in Danimarca, 1 in Svezia, 14 in Francia, 14 in Germania ... solo per parlare dei più vicini a noi) <sup>1</sup>.

Non dobbiamo certamente dimenticare la pertosse, che nell'anno 2015 ha causato oltre 140.000 casi (casi notificati, certamente i casi reali sono molti di più) con 89.000 morti solo nell'anno 2008 <sup>2</sup>. Non serve ricordare che la maggior parte, oltre il 90%, delle

morti si verifica nel primo anno di vita e oltre l'80% nel primo trimestre. Questo ci suggerisce che soltanto la vaccinazione della mamma in gravidanza può consentire una protezione nel bambino prima che inizi il rischio <sup>3</sup>. E come dice testualmente il *Center for Disease Control* "È importante che le donne siano vaccinate per la pertosse a **ogni** gravidanza" <sup>4</sup>.

### A quanti antigeni contemporaneamente può rispondere un lattante?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo dare uno sguardo a quello che è lo sviluppo del sistema immunitario del bambino e dobbiamo iniziare a guardare quello che avviene durante la vita fetale.

Già sapevamo da molti anni che il bambino è capace di rispondere a un antigene molto prima della nascita e che cellule B e T attive sono presenti già a 14 settimane di gestazione <sup>5</sup>.

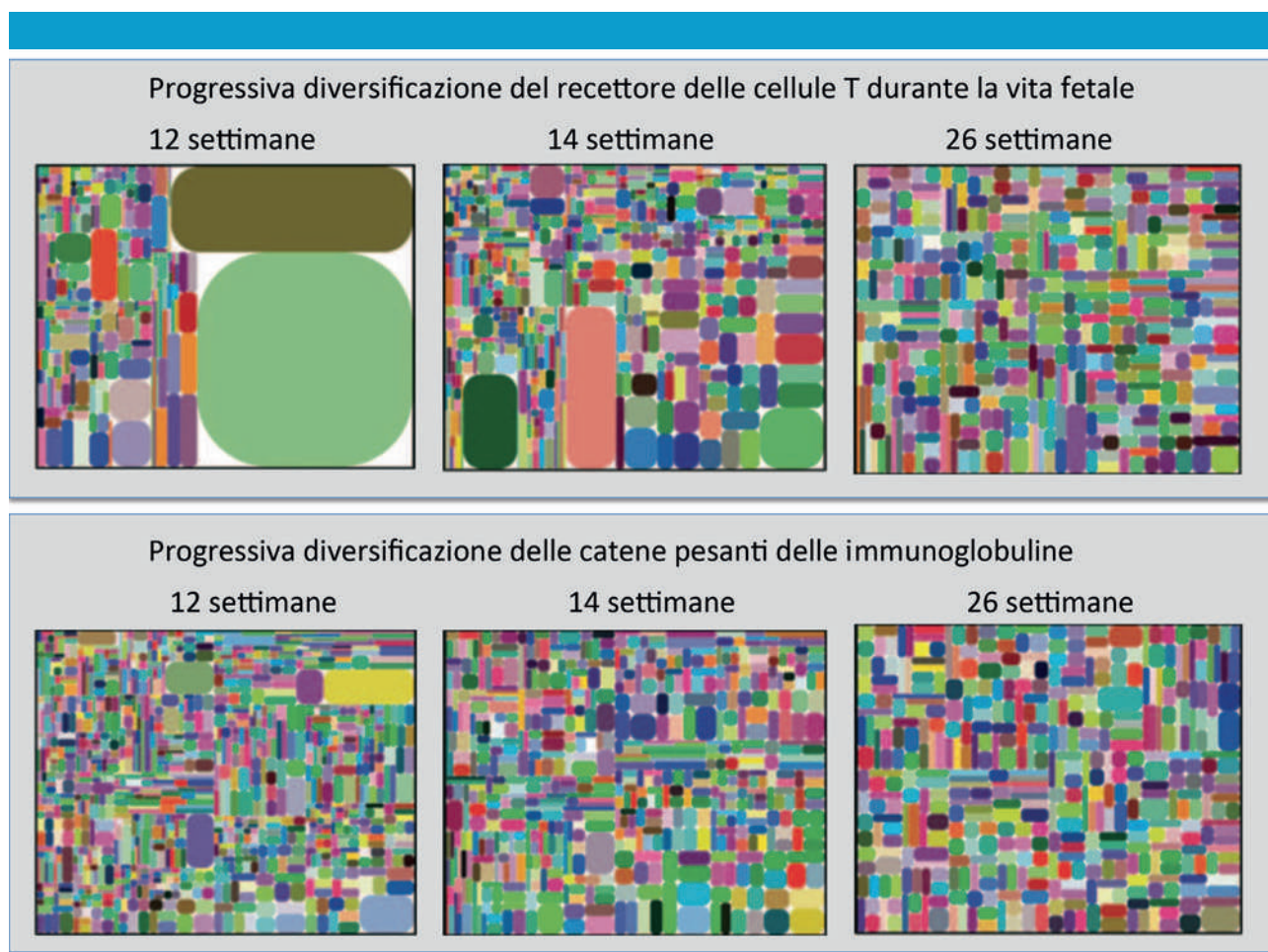
La capacità del sistema immunitario di riconoscere gli antigeni (di agenti patogeni o anche di vaccini) e di rispondere a essi dipende dalla presenza sul linfocita T di specifici recettori (recettori del linfocita T o TCR); nello stesso modo anche i linfociti B (produttori di anticorpi) devono essere capaci di produrre un vasto panorama di immunoglobuline diverse.

Durante la vita fetale questa diversificazione procede speditamente in modo che il bambino possa avere un corredo efficientissimo alla nascita. La maturazione del

sistema immunitario richiede quindi che sia presente, nel soggetto sano, un'ampia diversificazione delle cellule B e T. Quanto più grande è la diversificazione, tanto migliore sarà la capacità di rispondere a tutti gli antigeni estranei a cui saremo esposti.

Questa diversificazione, che porta alla produzione di miliardi di diversi TCR e miliardi di diverse immunoglobuline, inizia molto precocemente durante la vita fetale.

Uno studio recente, estremamente accurato e dettagliato <sup>6</sup> ha potuto dimostrare che già in un embrione di sole 12 settimane di vita è presente linfopoiesi ed è presente diversificazione dei TCR e delle immunoglobuline (Fig. 2).



**Figura 2.** Diversificazione del recettore delle cellule T (TCR) e delle catene pesanti delle immunoglobuline (Ig) durante la vita fetale. Ogni macchia indica un diverso tipo di TCR o di catena pesante delle Ig. È evidente come, a partire dalla 12<sup>a</sup> settimana di vita fetale fino alla 26<sup>a</sup> si abbia un grande aumento di diversificazione. Il livello raggiunto a 26 settimane è identico a quello raggiunto dal bambino nato a termine (da Rechavi et al., 2015 <sup>6</sup>, mod.).

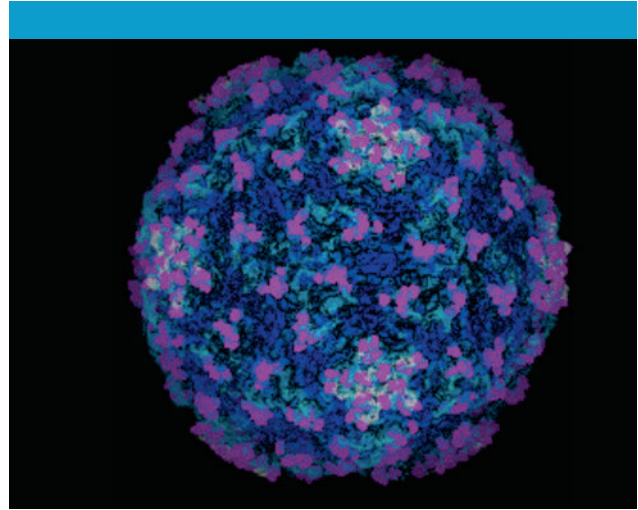
La diversificazione procede poi nelle settimane tanto che lo sviluppo del sistema immunitario del feto è già praticamente completo alla 26<sup>a</sup> settimana di vita fetale. Per quanto riguarda i TCR, infatti, non si ha differenza tra il livello raggiunto alla 26<sup>a</sup> settimana e il livello raggiunto nel neonato nato a termine.

Da questo studio possiamo capire che un neonato a termine, ma anche uno pretermine nato a 26 settimane di gravidanza, ha già una diversificazione di TCR tale che gli consente di rispondere adeguatamente a moltissimi antigeni contemporaneamente. Data la grande variabilità di TCR e di immunoglobuline, in teoria un neonato, sia a termine che pretermine, potrebbe essere in grado di rispondere anche a  $10^9$ - $10^{11}$  antigeni diversi <sup>5-7</sup>.

Sappiamo ormai da decenni di quanti linfociti abbiamo bisogno per rispondere a uno stimolo antigenico <sup>8</sup>. Offit <sup>9</sup> ha calcolato in dettaglio a quanti vaccini potrebbe rispondere un neonato e, con le predette attuali evidenze scientifiche, possiamo estenderlo sia ai nati a termine, che ai pretermine <sup>1</sup>: se ogni vaccino contenesse 100 antigeni e 10 epitopi per antigene (quindi 1000 epitopi per vaccino), considerando che un neonato possiede  $10^7$  cellule B per ogni mL di sangue, ne deriva che potrebbe rispondere a 10.000 vaccini contemporaneamente (ottenuto dividendo  $10^7$  per  $10^3$  epitopi per vaccino) <sup>8,9</sup>.

In realtà questa stima è molto conservativa, perché la maggior parte dei vaccini non contiene affatto 100 antigeni; ad esempio epatite B, tetano e difterite contengono solo 1 antigene per ciascuno e pertosse contiene solo 2 o 3 antigeni. Ma se anche ogni vaccino contenesse 100 antigeni e noi somministrassimo 10 vaccini insieme, in ogni modo non avremmo "scomodato" più dello 0,1% dei linfociti B.

Il nostro organismo è quindi in grado di rispondere, senza alcun problema, a multipli antigeni contemporaneamente. Questo perché fisiologicamente siamo costretti a fronteggiare multipli antigeni contemporaneamente. Quando il sistema immunitario viene in contatto con un patogeno, come ad esempio un virus influenzale, un rhinovirus o un virus dell'epatite, non produce un solo tipo di anticorpi, ma risponde contemporaneamente a tutti gli antigeni presenti nel virus in causa (Fig. 3). Nel caso dell'epatite B, ad esempio, il sistema immunitario risponde producendo anticorpi contro l'antigene di superficie S, contro gli antigeni pre-S, contro il core, contro la polimerasi, ecc. Vengono così, contemporaneamente, prodotti gli anticorpi anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, anti-preS1, anti-preS2, an-



**Figura 3.** Struttura esterna di un Rhinovirus. È evidente la molteplicità di antigeni diversi espressi sulla superficie.

ti-X, anti-pol ecc. È evidente che nel nostro quotidiano il sistema immunitario è continuamente portato a rispondere a multipli antigeni contemporaneamente, proprio perché ogni patogeno è formato da multipli antigeni. Un patogeno piuttosto diffuso, come lo *Streptococcus pyogenes*, possiede 1.865 proteine diverse <sup>10</sup> ed è dimostrata la produzione di anticorpi contro centinaia di essi; oggi si sa che almeno 21 antigeni sono in grado di stimolare contemporaneamente i linfociti T e B, tanto che vengono presi in considerazione per la formulazione di un candidato vaccino <sup>11</sup>. È evidente come l'impegno del sistema immunitario sia molto superiore quando incontra uno streptococco, rispetto a quando incontra un vaccino esavalente.

### Il vaccino esavalente e i bambini pretermine: esperienze di campo e dati dalla letteratura

I bambini nati pretermine presentano un aumentato rischio di ospedalizzazione e, se non vaccinati, presentano un aumentato rischio di mortalità e morbilità dovute a malattie prevenibili con vaccino, quali ad esempio le infezioni pneumococciche o la pertosse.

È molto importante pertanto che il calendario di vaccinazione venga rispettato nel modo più preciso possibile e che le vaccinazioni non vengano rimandate,

ma eseguite come previsto dal calendario vaccinale tenendo conto dell'età cronologica e non dell'età gestazionale<sup>12-13</sup>.

I Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA) parlando dei nati pretermine dichiarano testualmente "I vaccini devono essere iniziati secondo il calendario vaccinale sulla base dell'età cronologica del bambino. È stato dimostrato che i bambini pretermine rispondono adeguatamente ai vaccini usati nell'infanzia"<sup>12</sup>.

### La risposta al vaccino per l'epatite B

Uno studio del 1992 aveva dimostrato che bambini nati con un peso inferiore ai 2.000 g potevano avere

una ridotta risposta al vaccino dell'epatite B se vaccinati alla nascita<sup>14</sup>. Successivamente alcuni studi condotti in USA, Europa e Asia hanno dimostrato che né il basso peso alla nascita, né la nascita pretermine interferiscono con la risposta al vaccino<sup>15-17</sup>. In ogni caso innumerevoli studi hanno dimostrato che all'età di un mese invece, tutti i pretermine, indipendentemente dal peso alla nascita, sono in grado di rispondere perfettamente al vaccino dell'epatite B<sup>12-17-20</sup>. Pertanto, il problema si porrebbe solo per i nati da madre HBsAg positiva con peso inferiore ai 2.000 g alla nascita. La vaccinazione alla nascita viene richiesta infatti soltanto per i bambini nati da madre HBsAg positiva. In Italia, il calendario vaccinale prevede una dose alla nascita,

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***					(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV	dTpaIPV					
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 + V			oppure MPR + V					(5)	
Varicella																(6)	
Meningococco C								Men C <sup>d</sup>				Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B <sup>e^</sup>		Men B	Men B		Men B			Men B									
HPV												HPV <sup>g</sup> : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose <sup>h</sup>	(10)	
Rotavirus		Rotavirus <sup>##</sup> (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															
Epatite A																(11)	

	Cosomministrare nella stessa seduta
	Somministrare in seduta separata
	Vaccini per categorie a rischio

**Note:**

<sup>\*)</sup> Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

Figura 4. La vaccinazione anti-epatite B secondo il calendario vaccinale italiano 2017-2019. (da [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf), mod.). Per le altre note e approfondimenti, fare riferimento al file di origine.

seguita da una dose a distanza di un mese e, successivamente, come per tutti gli altri bambini, ulteriori tre dosi a 3, 5, 12 mesi utilizzando il vaccino esavalente (Fig. 4)<sup>21</sup>. Pertanto, il problema vaccino contro l'epatite B è in realtà un problema che non sussiste in Italia grazie al calendario vaccinale in vigore.

### La risposta al vaccino per l'*Haemophilus influenzae* tipo b

Studi effettuati negli anni '90 con vaccino monovalente anti-Hib hanno dimostrato che la produzione anticorpale contro l'Hib appare ridotta dopo le prime somministrazioni in bambini pretermine, soprattutto se nati prima delle 30 settimane<sup>22,23</sup>. A conclusione delle tre dosi che compongono il calendario vaccinale anti-Hib la differenza non era più evidente<sup>23</sup>. Considerando la grande severità delle infezioni da Hib nei bambini più piccoli, però, la conclusione degli autori era di non rimandare comunque in nessun caso l'inizio della prima somministrazione<sup>17,23</sup>. Studi successivi, effettuati con un lungo follow-up su soggetti pretermine<sup>24</sup> hanno poi dimostrato che nonostante i livelli anticorpali fossero più bassi nei bambini pretermine rispetto ai nati a termine, tuttavia si mantenevano all'interno del range protettivo. Non era pertanto considerato necessario alcun intervento aggiuntivo o alternativo.

Per quanto riguarda gli studi effettuati con vaccino esavalente, lo studio di Omeñaca et al.<sup>25</sup> con Infanrix Hexa® ha dimostrato una ridotta risposta anticorpale dei bambini nati pretermine per Hib (92,5% vs 97,8%) ed epatite B (93,4 vs 95,2%). Questi risultati hanno fatto sì che la scheda tecnica del vaccino riporti il suggerimento di effettuare nei pretermine una dose aggiuntiva, di usare cioè un calendario a 4 dosi.

### I vaccini esavalenti possono essere utilizzati nei nati pretermine: evidenze scientifiche e practice in Toscana

È molto utile a questo proposito guardare i risultati dell'esperienza di campo con la vaccinazione esavalente in Toscana: dall'inizio del 2007 al febbraio 2017, le relative coperture sono state sempre superiori al 90%. Inoltre, dal 2007 è attiva un'accurata sorveglianza delle malattie infettive batteriche pediatriche,

effettuata presso l'ospedale Meyer con tecnologie molecolari, pertanto estremamente sensibili. Tutti i casi di malattie batteriche invasive (meningite, sepsi) vengono inviati all'ospedale pediatrico Meyer.

Negli anni 2007-2015 è stato utilizzato in Toscana il vaccino Infanrix Hexa® con calendario a 3 dosi sia in nati a termine che pretermine.

Dal 2015 viene utilizzato Hexyon®, che viene somministrato in tutti i bambini, indipendentemente dal fatto che siano nati a termine o pretermine, con una scheda a tre dosi, ovvero 2 + 1 a 3, 5, 12 mesi di età.

Negli anni 2007-2017 (febbraio) sono nati in Toscana oltre 310.000 bambini. Stimando<sup>26</sup> una percentuale di nati pretermine di 6,8% e di 0,9% rispettivamente per i nati prima della 37<sup>a</sup> o prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione, negli anni 2007-2017 sono nati in Toscana oltre 21.000 pretermine < 37 settimane e oltre 2.700 pretermine < 32 settimane. In teoria, se il titolo anticorpale indotto fosse stato troppo basso per essere protettivo in una significativa percentuale di nati pretermine, ci saremmo dovuti attendere un significativo aumento di casi di malattia invasiva da Hib nei nati pretermine. In realtà negli anni dal 2007 al 2017 si sono verificati soltanto due casi di malattia invasiva da Hib (una meningite con esiti permanenti e una sepsi), rispettivamente in una bambina figlia di genitori contrari alle vaccinazioni e in una bambina con difetto immunitario (ipogammaglobulinemia), che nonostante tutte le vaccinazioni non aveva prodotto nessun anticorpo specifico. Nessuno dei due casi era nato pretermine (Ricci S. e Azzari C. *Hexavalent vaccination in preterm babies: are dedicated schedules really needed? Ten years surveillance study on over 300.000 newborns. Submitted*). Nonostante che il vaccino Infanrix Hexa® presenti una limitazione sui pretermine, per i quali è prescritto un calendario a 4 dosi<sup>27</sup> in realtà l'esperienza sul campo effettuata su oltre 280.000 nati di cui 19.000 pretermine e in presenza di una accettabile copertura vaccinale hanno dimostrato che anche questo vaccino potrebbe essere utilizzato con lo stesso schema a tre dosi utilizzato per i nati a termine (vedere tabella vaccini esavalenti).

Peraltro, anche altri paesi, come ad esempio la Spagna<sup>28</sup> o la Polonia<sup>29</sup>, viene raccomandato l'utilizzo del vaccino esavalente in 3 dosi senza fare accenni a calendari differenziati per i pretermine.

Relativamente poi all'utilizzo di Hexyon® nei pretermine, utilizzato dal febbraio 2016 il problema non si

pone non solo per la mancanza di limitazioni o controindicazioni in scheda tecnica <sup>30</sup>, ma anche per il fatto che il vaccino Hexyon® contiene un dosaggio di antigene Hib più elevato e, come dimostrato negli studi di confronto in neonati a termine, induce risposte anticorpali protettive in una percentuale più elevata di bambini <sup>30</sup>. Questa differenza è già visibile dopo la seconda somministrazione (al 6° mese) <sup>31 32</sup>.

### La risposta al vaccino anti-pertosse

Molti studi condotti nel passato hanno dimostrato un buon profilo di immunogenicità e sicurezza per le componenti difterite, tetano e pertosse, così come anche per IPV, con una riduzione però della risposta a polio 3 in confronto ai polio 1 e 2 <sup>22 23 33</sup>. Per i vaccini esavalenti, nessun problema viene riscontrato nei neonati pretermine nella risposta contro difterite, tetano, pertosse e polio <sup>27 30</sup>.

In sostanza, considerato quanto detto sullo sviluppo del sistema immunitario del pretermine nel precedente paragrafo, considerate le raccomandazioni nazionali e internazionali, i lavori della letteratura fino a oggi pubblicati e l'esperienza di campo, si può concludere che i pretermine devono essere vaccinati senza ritardo e con lo stesso calendario utilizzato per i bambini nati a termine. Naturalmente, dato il rischio elevato di mortalità e morbilità associato alla nascita pretermine, il completamento del programma vaccinale con la dose dell'11°-12° mese è fondamentale. Inoltre, per ridurre il rischio di eventi avversi è sempre bene assicurarsi che il bambino pretermine non abbia problemi respiratori o circolatori, per i quali anche il pianto potrebbe causare crisi di apnea. Tuttavia, per riportare le parole della Società Italiana di Pediatria "È stato anche esautivamente riportato che questi eventi (apnea, bradicardia con desaturazione, n.d.a.) non hanno un effetto grave sul decorso clinico" <sup>34</sup>.

Inoltre, studi sulla persistenza a lungo termine della memoria immunitaria e degli anticorpi indotti a seguito della vaccinazione primaria in neonati vaccinati con Hexyon® o con Infanrix Hexa® (descritti nei relativi RCP) hanno mostrato, in entrambi i casi, un mantenimento dei livelli anticorpali al di sopra dei livelli di protezione accettati (soglie anticorpali di sieroprotezione) verso tutti gli antigeni contenuti nei rispettivi vaccini.

### La cosomministrazione con altri vaccini

Relativamente alla cosomministrazione, entrambi gli esavalenti possono essere somministrati con tutti gli altri vaccini, come dimostrato dai relativi studi di sviluppo e confronto. In aggiunta, nel *Pink Book*, la guida sulle vaccinazioni redatta dal CDC, si ribadisce come tutti i vaccini possano essere somministrati nella stessa seduta vaccinale, a meno che non sia esplicitamente indicato, in scheda tecnica, che la somministrazione è da evitare. Questo aspetto è fondamentale, dobbiamo infatti ricordare che nei vaccini, come nei farmaci, la *missing information* sulla cosomministrabilità di un vaccino non significa che tale associazione sia *off label*.

### Conclusioni

Pertanto, in considerazione delle evidenze disponibili, dei programmi di sorveglianza e di *effectiveness*, della *practice* consolidata in Italia e a livello internazionale, possiamo concludere che:

1. I neonati (a termine o pretermine) hanno un sistema immunitario capace di rispondere in modo adeguato ai vaccini e che il numero di antigeni in questi contenuti è di gran lunga inferiore alle potenzialità dell'organismo dei bambini.
2. Tutti i vaccini esavalenti disponibili:
  - sono indicati in tutti i nuovi nati, a prescindere dall'età gestazionale, con schedula 2 + 1, in linea con il PNPV;
  - determinano risposta immunitaria protettiva e duratura contro sei malattie (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo B) con un grande risparmio di iniezioni;
  - possono essere somministrati con gli altri vaccini pediatrici nella stessa seduta.
3. La somministrazione nei pretermine con la stessa schedula 2 + 1 non ha determinato, secondo quanto risulta da un'osservazione decennale su oltre 300.000 neonati vaccinati con Infanrix Hexa® o con Hexyon®, un incremento di casi di Hib in soggetti pretermine.

È importante infine ricordare che le malattie per le quali il vaccino esavalente determina protezione non sono affatto scomparse ed è quindi necessario rispettare il calendario di vaccinazione e in particolar modo l'età raccomandata.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Diphtheria reported cases. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/time-series/tsincidence/diphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/time-series/tsincidence/diphtheria.html)
- 2 World Health Organization. Immunization, vaccines and biological. Pertussis. [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/)
- 3 Poland GA, Schaffner W, Hopkins RH Jr. Immunization guidelines in the United States: new vaccines and new recommendations for children, adolescents and adults. *Vaccine* 2013;31:4689-93.
- 4 Center for Disease Control and Prevention. Pregnancy and whooping cough get the whooping cough vaccine while you are pregnant. <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/get-vaccinated.html>
- 5 Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev Biol Stand* 1998;95:125-32.
- 6 Rechavi E, Lev A, Lee YN, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med* 2015;7:276ra25.
- 7 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 2014.
- 8 Cohn M, Langman RE. The protecton: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol Rev* 1990;115:9-147.
- 9 Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124-9.
- 10 <http://microbesonline.org/cgi-bin/genomeInfo.cgi?Id=293653> accessed April 28 2017
- 11 Mortensen R, Nissen TN, Fredslund S. Identifying protective *Streptococcus pyogenes* vaccine antigens recognized by both B and T cells in human adults and children. *Sci Rep* 2016;6:22030.
- 12 Center for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. General recommendations. Invalid contraindications to vaccination. Preterm birth. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html> accessed April 28, 2017.
- 13 Crawford NW, Buttery JP. Preterm infants immunization. *Pediatr Child Health* 2010;20:297-301.
- 14 Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-5.
- 15 Patel DM, Butler J, Feldman S, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr* 1997;131:641-3.
- 16 Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e14>
- 17 Saari TN and Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
- 18 Blondheim O, Bader D, Abend M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F206-F208.
- 19 Belloni C, Chirico G, Pistorio A, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:336-8.
- 20 Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999;158:293-7.
- 21 Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. P.53. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) accessed 28 Aprile 2017.
- 22 Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, et al. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995;96:216-9.
- 23 Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:525-9.
- 24 Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, et al. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504.
- 25 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.
- 26 Rapporti ISTISAN. Esiti dei neonati di basso peso nelle terapie intensive neonatali partecipanti all'Italian Neonatal Network nel 2008. p.1. [http://www.iss.it/binary/publ/cont/11\\_44\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/11_44_web.pdf)
- 27 Infanrix Hexa. Scheda tecnica. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000296/WC500032505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf)
- 28 Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, et al. en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2017 recommendations. *An Pediatr (Barc)* 2017;86:98.e1-98.e9.
- 29 Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety - review of literature. *Dev Period Med* 2014;18:360-6.
- 30 Hexyon. Scheda tecnica. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx\\_125771\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx_125771_it.pdf)
- 31 EMA. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (p. 5/10). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf)
- 32 Vesikari T, Silfverdal S-A, Jordanov E. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PTP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11-12 month schedule. [http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/01000/A\\_Randomized,\\_Controlled\\_Study\\_of.20.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/01000/A_Randomized,_Controlled_Study_of.20.aspx)
- 33 D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenzae, and polio immunizations. *Pediatrics* 1995;96:18-22.
- 34 Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Neonatologia. Chiarimenti circa la schedula del vaccino esavalente Infanrix Hexa nei lattanti nati prematuri. <https://www.sip.it/wp-content/uploads/2016/03/Chiarimenti-su-vaccino-esavalente-e-prematuri-1.pdf>