

# **INFECTION ON NEONATES/INFANTS (PART II) AND VACCINES**

**Editor :**

**Dominicus Husada  
Dwiyanti Puspitasari  
Leny Kartina**

# INFECTION ON NEONATES/INFANTS (PART II) AND VACCINES

Editor : Dominicus Husada  
Dwiyanti Puspitasari  
Leny Kartina

Diterbitkan oleh:  
Ikatan Dokter Anak Indonesia  
Cabang Jawa Timur

Cetakan Pertama, 2018  
ISBN: 978-602-51534-1-9

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang.  
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini  
dengan cara dan bentuk apapun tanpa seijin penulis.

- the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine* 2003;21:3442-5.
8. Demirjian A dan Lew O. safety and efficacy of neonatal vaccination. *Eur J immune* 2009.39(1); 36-46.
  9. Crowe JE. Influence of Maternal antibodies on Neonatal Immunization against Respiratory Viruses. *Vaccines*. 2001;33:1720.
  10. Ismoedijanto. Efektifitas suntikan tunggal imunisasi toksoid tetanus pada ibu hamil: upaya memberi kekebalan kepada bayi terhadap tetanus neonatorum. Disertasi, Universitas Airlangga, 1993.
  11. Nigro G, Adler SAP, La Torre R, Best AL. passive immunization during pregnancy for congenital Cytomegalovirus infection *NWJM* 2005, 353: 1350-1362.
  12. Omer SB. Maternal immunization. *NEJM* 2017, 376:1256-67.
  13. Barss VA. Immunization during pregnancy Update Jan 2018.
  14. Chu HY and Englund JA: Maternal Immunization. *Vaccines*, *CID*. 2014; 59.
  15. CDC: guideline ofr vaccinating pregnant women *MMWR* 2011;60;25.
  16. SOGC: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Immunization in pregnancy *JOSG* 2009, 236; 1085-92.
  17. WHO e Learning course: VACCINE SAFETY BASIC 2008.
  18. Jones, CE, Calvert A, Le Doare, K. Vaccination in pregnancy – recent development. *PIDJ*, 2018, 37; (2): 191.

## ***Vaccine in Preterm Infant***

**Dominicus Husada**

### **PENDAHULUAN**

Bayi prematur semakin sering dijumpai sejalan dengan kemampuan teknologi kedokteran untuk mempertahankan kehidupan. Saat ini diperkirakan lebih dari 10% bayi lahir dalam keadaan prematur di seluruh dunia. Pemberian imunisasi pada bayi prematur sering menimbulkan pertanyaan bukan saja dari kalangan orang tua namun juga para praktisi kesehatan sendiri. Aspek keamanan vaksin, respon imun dan proteksi vaksin dalam kaitan dengan perkembangan sistem imun itu sendiri menjadi pokok bahasan dalam banyak diskusi tentang bayi prematur.

Bayi prematur dan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) menghadapi risiko lebih besar untuk mengalami infeksi, termasuk penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan imunisasi (PD3I) sehingga pemberian imunisasi sebaiknya tidak ditunda. Untuk banyak vaksin rekomendasi pemberian vaksin mengikuti jadwal yang sama dengan bayi aterm. Dengan demikian tidak diperlukan koreksi usia kronologis dan tidak perlu melihat berat badan lahir.

Dalam praktik di lapangan sering dijumpai penundaan vaksinasi bayi prematur oleh klinisi. Faktor penyebab praktik tersebut antara lain adalah kurang pengertian baik di kalangan klinisi maupun orang tua sang bayi, menyangkut aspek efikasi dan keamanan vaksin. Beberapa kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) juga dijumpai pada bayi prematur.

Di Philadelphia dijumpai hanya 43% bayi prematur menerima kunjungan petugas kesehatan terjadwal. Adanya penyakit kronik serta ketiadaan fasilitas asuransi membuat kehadiran bayi menurun. Sebaliknya, berat badan rendah meningkatkan kepatuhan. Kunjungan bayi ke sarana kesehatan maupun kunjungan petugas kesehatan ke rumah bayi berkaitan erat dengan cakupan imunisasi pada bayi.

Secara umum pemberian vaksin pada usia awal kehidupan memberikan hasil yang kurang baik, kecuali untuk vaksin hepatitis B dan tuberkulosis. Sebenarnya kematangan sistem imun bergantung antara lain pada perkembangan kematangan pranatal dan pascanatal. Aspek pranatal lebih berperan mengingat kecepatan maturasi pascanatal setara dengan bayi aterm. Maturasi pascanatal dimulai saat bertemu dengan antigen dari luar. Respon imun juga sangat dipengaruhi ketidakmatangan imunologis pada bayi prematur.

Respon imun pada bayi prematur mengikuti usia gestasi dan berat lahir. Beberapa faktor lain juga dapat mempengaruhi produksi antibodi, seperti keadaan klinis, pengobatan yang diterima, komposisi dan jadwal vaksin; sekalipun demikian di bawah pengaruh beberapa faktor tersebut vaksin tetap mampu menginduksi respon imun protektif pada bayi prematur pada sebagian besar kasus.

### **KEPATUHAN MENGIMUNISASI BAYI PREMATUR**

Di Ontario, ketepatan waktu pemberian imunisasi pada usia 2 dan 4 bulan di kelompok prematur serta pada usia 2 bulan pada kelompok yang sangat prematur sangat rendah. Hal serupa dijumpai pula di Perancis. Di Australia vaksin ditunda lebih dari

sebulan pada 15% responden dokter spesialis anak untuk DTP usia 2 bulan serta 43% pada usia 6 bulan. Faktor risiko keterlambatan yang terungkap pada penelitian retrospektif Nestander terhadap 135964 partisipan adalah bahwa tindakan melengkapai imunisasi pada bayi lebih buruk pada bayi LBW dan VLBW, serta bayi dengan riwayat kondisi kronis. Semakin rendah berat lahir bayi risiko tertundanya imunisasi semakin besar review sistematis oleh Sisson mendapatkan 14 penelitian mengenai ketepatan waktu imunisasi bayi prematur. Usia gestasi yang rendah dan berat badan lahir menjadi penentu keterlambatan tersebut. Guideline Polandia menyarankan pemberian imunisasi tepat waktu bagi kelompok prematur dengan memperhatikan beberapa hal umum yang juga dicantumkan dalam tulisan ini.

Penelitian Ochoa di Lima Peru pada bayi kurang dari 1500 gram yang diikuti selama 12 bulan mendapatkan rerata usia saat menerima vaksin DPT pertama pada 4,3 bulan pada usia kurang dari 1000 gram dan 3,1 bulan pada kelompok 1000-1500 gram. Hanya 35% bayi prematur menerima 3 dosis polio oral dan vaksin pentavalen pada usia 7 bulan. Sekitar 81% bayi telah menerima vaksin tersebut pada usia 9 bulan. Di California, dari 127 833 bayi aterm dan prematur yang diikuti, angka tepat waktu pada 6 bulan pertama pada kelompok di bawah 1000 gram lebih rendah 17-33% dan pada kelompok 1500-2500 gram lebih rendah 3-15% dibandingkan bayi dengan berat lahir yang normal. Pada usia 12 bulan angka imunisasi pada kelompok di bawah 1000 gram tetap lebih rendah secara bermakna. Hasil serupa diperoleh di Belanda sekalipun didapatkan variasi antar daerah dan etnisitas. Sekalipun demikian, angka di tahun 2010 sudah meningkat pesat dibandingkan data 2006.

Kent di Inggris (2016) menganalisis perbedaan pemberian dengan skema 2-4, 2-3-4, dan 2-4-6, yang seluruhnya diikuti booster pada usia 12 bulan. Pemberian dengan skema 2-4-6-12 bulan akan menghasilkan kadar antibodi terendah dibandingkan dua kelompok lain sekalipun hampir seluruh partisipan mampu mencapai kadar protektif.

Secara umum GMT antibodi, terutama imunoglobulin G, pada kelompok prematur lebih rendah dibandingkan bayi aterm untuk imunisasi dasar. Beberapa *guidelines* menyarankan pemberian skema 3+1 untuk bayi prematur dan bukan 2+1 yang dapat digunakan untuk bayi aterm.

## WAKSIN ROTAVIRUS

Bayi prematur dan BBLR juga menghadapi risiko terkena infeksi rotavirus lebih tinggi dibandingkan bayi aterm. Berat lahir di bawah 2500 gram mempunyai *odds ratio* (OR) 2,6. Ada 2 vaksin rota di pasar dan keduanya telah cukup banyak diteliti. Omenaca meneliti 1009 bayi prematur dengan vaksin valensi tunggal. Ia memperoleh hasil konversi yang baik baik pada kelompok 27-30 maupun 31-36 minggu. Hasil pada kelompok 31-36 minggu lebih tinggi daripada kelompok yang lebih muda. Goveia meneliti vaksin 5 valen pada 2070 bayi prematur 25-36 minggu dan memperoleh bukti 100% pengurangan angka masuk rumah sakit dan kunjungan ke sarana kesehatan karena gastroenteritis rotavirus dibanding plasebo. Vaksin juga memberi proteksi 73% terhadap berbagai tingkat severitas. Hasil setara ditunjukkan pula pada penelitian Roue sekalipun hanya 41,9% bayi prematur menerima 3 dosis lengkap vaksin rotavirus. Pemberian vaksin rotavirus pada bayi prematur disarankan sesuai dengan jadwal bayi aterm. Evaluasi

oleh Monk (2014) dan Thrall (2015) menemukan bahwa vaksin rotavirus di NICU cukup aman dan tidak menimbulkan infeksi nosokomial.

## SUPLEMENTASI OLIGOSAKARIDA

Karena dugaan penyebab respon imun yang rendah pada bayi prematur adalah karena ketidakefektifan respon imun humoral dan seluler, beberapa peneliti menambahkan oligosakarida netral sebagai suplemen untuk bayi. Pemberian dilakukan sejak beberapa hari setelah lahir. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya peran suplementasi tersebut terhadap respon imun.

## ASPEK KEAMANAN

Aspek keamanan vaksin yang paling menonjol berhubungan dengan apnea dan atau bradikardia setelah pemberian DwPT. Hasil beberapa penelitian masih kontroversial namun sebagian ahli menganggap risiko DaPT tidak seberat DwPT. Bayi dengan riwayat gejala kardiorespiratori sebelumnya mempunyai kemungkinan 5-8 kali lipat lebih besar untuk mendapatkan serangan ulang setelah imunisasi. Satu penelitian retrospektif lain mendapatkan apnea transien atau bradikardi pada 13% dari 59 bayi prematur yang menerima vaksin pentavalen atau heksavalen. Risiko tidak dapat diprediksi berdasarkan usia gestasi maupun berat lahir namun lebih ditentukan oleh kondisi klinik pada saat imunisasi. Hasil serupa diperoleh dari penelitian di Edmonton Kanada. Menurut Klein, episode lebih nyata pada bayi yang mengalami gejala dan tanda serupa dalam periode 24 jam sebelumnya, bayi kecil, dan bayi dengan persoalan yang serius saat lahir. Meinus menyebutkan faktor risiko adalah usia gestasi yang rendah, bronkopulmonari displasia, pengobatan dengan

metilxantine, serta desaturasi oksigen yang persisten sebelum imunisasi. Penelitian oleh Carbone serta satu lagi oleh Willinska memperoleh hasil sebaliknya ketika risiko kelompok bayi prematur yang diimunisasi dan tidak ternyata serupa dalam hal apnea, bradikardia, dan kejadian serius lain. Berbagai studi mempunyai perbedaan metodologi dan kelemahan yang dikandungnya sehingga menyulitkan perbandingan yang ideal.

Pada saat ini *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan pengamatan ketat bayi berat lahir rendah hingga 72 jam setelah vaksinasi. Rekomendasi Perancis mengatakan bayi di bawah usia gestasi 33 minggu sebaiknya memperoleh vaksinasi pertama di rumah sakit dengan 48 jam pengamatan kardiorespirasi pascaimunisasi. Pada saat ini hanya 15% bayi prematur menerima imunisasi sebelum pulang ke rumah.

Penelitian Jmaa di Edmonton Kanada mengevaluasi pemberian ibuprofen setelah imunisasi di usia 2 bulan pada bayi dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu. Ibuprofen mampu menurunkan kejadian kardiorespiratori. Kadar CRP pascaimunisasi baik pada kelompok yang diberi ibuprofen maupun tidak sama-sama meningkat. Belum diketahui pengaruh ibuprofen terhadap peningkatan antibodi pascaimunisasi tersebut.

Vaksin polivalensi dibuktikan tidak menambah risiko komplikasi dan efek samping pada bayi prematur. Imunogenisitas yang cukup membuat jadwal pemberian vaksin polivalensi setara dengan bayi aterm. Sekalipun demikian, booster pada usia 12 bulan ke atas pada bayi prematur sangat penting.

Terhadap sinyalemen bahwa kadar logam berat pada bayi prematur dapat berbahaya, penelitian Pichichero menemukan bahwa waktu paruh dalam darah dari etil merkuri yang diberikan

intramuskular dalam vaksin lebih pendek dibandingkan metil merkuri per oral pada dewasa. Kadar merkuri pada urine bisa dikatakan tidak terdeteksi.

## RESPON TERHADAP NYERI

Bayi sangat prematur, *moderate – late preterm*, dan aterm ternyata mempunyai respon terhadap nyeri pada usia 3 bulan yang berbeda. Sensitivitas otak terhadap nyeri dapat dipengaruhi perkembangan otak yang diinduksi stres maupun paparan nyeri pada usia yang sangat dini. Prematuritas berhubungan dengan skor nyeri yang lebih rendah serta perbaikan detak jantung yang lebih cepat. Paparan nyeri pada kelompok ini menghasilkan kortisol yang lebih rendah. Berbeda dengan kortisol, respon wajah dan detak jantung pascaimunisasi pada bayi prematur setara dengan bayi aterm pada imunisasi di usia 4 bulan. Dapat dikatakan bahwa respon terhadap nyeri pada bayi prematur sama dengan bayi aterm.

## PENUTUP

Kekhawatiran yang berlebih menjadi penyebab angka imunisasi tepat waktu yang rendah bagi bayi prematur. Memperhatikan risiko mendapat penyakit infeksi, terutama PD3I, yang besar, berbagai pedoman menyarankan pelaksanaan imunisasi tepat waktu. Pemberian imunisasi pertama untuk kelompok prematur BBLR disarankan dilakukan sebelum bayi dipulangkan dengan melakukan monitor kardiorespirasi ketat sedikitnya selama 48 jam. Dari semua vaksin yang disebutkan di atas, hanya hepatitis B yang memerlukan ekstra dosis guna memperoleh efek proteksi vaksin yang memadai bagi bayi prematur.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy M, Ward JI, et al. Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics* 2009;123(3):951-8.
2. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Hum Vaccin.*2010;6(6):494-505.
3. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin.*2010;6(6):506-11.
4. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr.*1998;87:336-8.
5. Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, Samuelson J, Barkin R, Douglas S, Polin R. Response of preterm infants to DPT immunizations. *J Pediatr.*1985;107:184-8.
6. Botham SJ, Isaac D. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *J Paediatr Child Health* 1994;30:533-5.
7. CA American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:93-8.
8. CA 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 infant: a randomised multi center study. *Pediatrics* 2008;121:e1085-90.
9. Crawford NW, Yeo V, Hunt RW, Barfield C, Gelbart B, BATTERY JP. Immunisation practices in infants born prematurely: neonatologists' survey and clinical audit. *J Paediatr Child Health.*2009;45(10):602-9.
10. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety-review of literature. *Dev {Period Med.*2014;XVIII:3.
11. D'Agostino JA, Passarella M, Saynisch P, Martin AE, Macheras M, Lorch SA. Preterm infant attendance at health supervision visits. *Pediatrics* 2015;136(4):e794
12. D'Alo GL, Zorzoli E, Capanna A, Gervasi G, Terracciano E, Zaratti L, et al. Frequently asked questions on seven rare adverse events following immunization. *J Prev Med Hyg.*2017;58:E13-26.
13. 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.
14. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34:6681-90.
15. Duan K, Guo J, Lei P. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in preterm infants: a meta analysis. *Indian J Pediatr.* 2017;84(2):101-10.
16. Erener-Ercan T, Aslan M, Vural M, Erginoz E, Kocazeybek B, Ercan G, et al. Tetanus and diphtheria immunity among term and preterm infant-mother pairs in Turkey, a country where maternal and neonatal tetanus have recently been eliminated. *Eur J Pediatr.*2015;174(3):339-44.

17. Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesari L, Bianchi C, Cimino C, Mosca F, Proncipi N. Immunogenicity, safety, and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5, and 11 months post-natally to pre and full term infants. *Vaccine* 2005;23:1703-8.
18. Faldella G, Allesandroni R, Magini GM, Perrone A, Sabatini MR, Vancini A, Salvioli GP. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*.1998;16:1646-9.
19. Ferreira CSM, Perin MCAA, de Moraes-Pinto MI, Simao-Gorge RM, Goulart AL, Weckx LY, et al. Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birth weight preterm infants. *Braz J Infect Dis*.2017;https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.12.001
20. Gagneur A, Pinqueur D, Aubert M, Soubeyrand B, Balu L, Brissaud O, et al. Kinetics of decline maternal measles virus neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *Clin Vaccine Immunol*.2006; 15:1845-50.
21. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vacc Immunother*.2015; 11(11):2556-63.
22. Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, Rinki M, DeHovitz R, Beeler J, et al. Humoral and cell mediated immune responses to an early 2 dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis*.2004;190:83-90.
23. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Viele Sage F, Dommergues MA, et al. Is the new vaccination schedule recommended in France adopted to premature babies? *Arch Paediatr*.2014;21:1062-70.
24. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*.2008;371:75-84.
25. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Irzler RF, Boslego JW, Heaton PM, DiNubile MJ. Safety and efficacy of the pentavalent human bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*.2007;26:1099-104.
26. Grunau RE, Tu MT, Whitfield MF, Oberlander TF, Weinberg J, Yu W, et al. Cortisol, behavior, and heart rate reactivity to immunization pain at 4 months corrected age in infants born very preterm. *Clin J Pain* 2010;26(8):698-704.
27. Ishikawa T, Tsuji A, Fujino M, Kusano R, Sugiyama R, Oomori S, et al. Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. *Pediatr Int*.2013;55(2):163-8.
28. Jmaa WB, Hernandez AI, Sutherland MR, Cloutier A, Germain N, Lachance C, et al. Cardio-respiratory events and inflammatory response after primary immunization in preterm infants <32 weeks gestational age: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J*.2017;36(10):988-94.
29. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Scorrer T, Pollard AJ, Clarke P, et al. Schedules for pneumococcal vaccination of preterm infants: an RCT. *Pediatrics* 2016;138(3):e20153945.
30. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, DeMaio J, West DJ, Jawad AF, Watson B. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics*.1997;99:534-6.
31. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*.2008;121:463-9.



32. 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. *Pediatr Infect Dis J*.1996;15:525-9.
33. Langkamp DI, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*.1996;128:654-9.
34. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunization in low birth weight children. *Arch Paediatr Adolesc Med*.2001;155:167-72.
35. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, Yeung CY. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*.1992;121:962-5.
36. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturation following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-*Haemophilus influenzae* type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr*.2006;6:20.
37. Leineweber B, Grote V, Schaad UB, Heininger U. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J*.2004;23:361-3.
38. Leuridan E, Hens N, Hulse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *Br Med J*.2010;340:c1626.
39. Lian WB, Ho Sk, Yeo CL. Hepatitis B vaccination is effective for babies weighing less than 1800 g. *J Paediatr Child Health*.2006;42(5):268-76.
40. Linder N, Tallen-Gozani E, German B, Duvdevali P, Ferber A, Sirota L. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22:1509-14.
41. Martinon-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omenaca F, et al. 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 13) in preterm versus term infants. *Pediatrics* 2015;135:e876-86.
42. Martinon-Torres F, Wysocki J, Center KJ, Czajka H, Majda-Stanislawski E, Omenaca F, et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J*.2017;36(3):326-32.
43. Meinius C, Schmalisch G, Hartenstein S, Proquitte H, Roehr CC. Adverse cardiorespiratory events following primary vaccination of very low birth weight infants. *J de Pediatria* 2012;88(2):137-42.
44. Monk HM, Montsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133(6):e1555-60.
45. Montague EC, Hilinski JA, Williams HO, McCracken CE, Giannopoulos HT, Piazza AJ. Respiratory decompensation and immunization of preterm infants. *Pediatrics* 2016;137(5):e20154225.

46. Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosilribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics*.1995;96:216-9.
47. Nestander M, Dintaman J, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Immunization completion in infants born at low birth weight. *J Pediatr Infect Dis Soc*.2017;doi:10.1093/jpids/pix079.
48. Ochoa TJ, Zea-Vera A, Bautista R, Davila C, Salazar JA, Bazan C, et al. Vaccine schedule compliance among very low birth weight infants in Lima, Peru. *Vaccine* 2015;33(2):354-8.
49. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette Guerin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(12):1337-41.
50. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Garcia-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunization with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/Haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Ob Gyn*.2010;ID802503.
51. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, Dal-Re R. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type B vaccine; first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*.2005;116:1292-8.
52. Omenaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011;128:e290-8.
53. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, Han HH. ROTA-054 Study Group. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomised phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*.2012;31:487-93.
54. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the ACIP. *MMWR* 2006;55:1-13.
55. Perin MCAA, Schlindwein CF, de Moraes-Pinto MI, Simao-Gurge RM, Mimica AFMA, Goulart AL, et al. Immune response to tetanus booster in infants aged 15 months born prematurely with very low birth weight. *Vaccine*2012;30:6521-6.
56. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP based combined immunization in very low birth weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004;145:58-66.
57. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Alonso MM, Mentaberri MVF, Zareba G, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborns after receipt of thimerosal containing vaccine. *J Pediatr*.2009;155(4):495-9.
58. Piquier D, Adde-Michel C, Ploin D, Leveque C, Marrer S. Vaccination rate of preterm infants at 6 and 24 months of age: a pilot study. *Arch Pediatr*.2009;16:1533-9.
59. Raymond SL, Rincon JC, Wynn JL, Moldawer LL, Larson SD. Impact of early life exposures to infections, antibiotics, and

- vaccines on perinatal and long term health and disease. *Front Immunol.*2017;8:729.
60. Roue JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol.*2014;21:1404-9.
  61. Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264-71.
  62. Sanchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RJ, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr.*1997;130:746-51.
  63. Saroha M, Faridi MMA, Batra P, Kaur I, Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vacc Immunother* 2015;11(12):2864-71.
  64. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics.*1999;103:e60.
  65. Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunization with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr.*2005;164:432-5.
  66. 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. *Pediatr Infect Dis J.*2002;21:182-6.
  67. Sisson H, Gradiner E, Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: an integrative review of the literature. *J Clin Nurs.*2017;26:4094-104.
  68. Slack MH, Shapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M, Southern J, Andrews N, Miller E. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2004;89:57-60.
  69. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.*2002;110:285-91.
  70. Tan CX, Chan SM, Lee LY, Ong C, Phua KB, Aw MM, et al. Serologic responses after hepatitis B vaccination in preterm infants born to hepatitis B surface antigen-positive mothers. Singapore experience. *Pediatr Infect Dis J.*2017;36(8):e208-10.
  71. Thrall S, Doll MK, Nhan C, Gonzales M, Perreault T, Lamer P, Quach C. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in NICU. *Vaccine* 2015;33(39):5095-102.
  72. Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, et al. Immune response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int.*2012;54(1):64-7.
  73. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, Smits GP, van der Klis FRM, Berbers GAM, van Elburg RM. Lower transplacental antibody transport for measles, mumps, rubella, and varicella zoster in very preterm infants. *PloS ONE* 2014;9(4):e94714.
  74. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, Berbers GAM, Lafeber HN, van Elburg RM. Neutral and acidic

- oligosaccharides supplementation does not increase the vaccine antibody response in preterm infants in a randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2013;8(8):e70904.
75. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, Sanders EAM, Berbers GAM, van Elburg RM. Response on pneumococcal vaccine in preterm infants after neutral and acidic oligosaccharides supplementation. *Pediatr Infect Dis J.*2015;34(9):976-82.
  76. 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 Paediatr.*2008;97:1243-9.
  77. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, Vermeylen D, Leloux G, Dirix V, et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccine. *Clin Vac Immunol.*2010;17(2):258-62.
  78. Waitz M, Hopfner R, Hummler HD, Heininger U. Hepatitis B postexposure prophylaxis in preterm and low birth weight infants. *Am J Perinatol Rep.*2015;5:e67-72.
  79. Wilinska M, Warakomska M, Gluszczak-Idziakowska E, Jackowska T. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. *Dev Period Med.*2016;XX:4.
  80. Wilson K, Hawken S, Holdt Henningsen K, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, et al. On time vaccination coverage in premature infants in Ontario, 2002-2009. *Can J Publ Health.*2012;103(5):e359-62.
  81. Woestenberg PJ, van Lier A, van der Maas NAT, Drijfhout IH, Oomen PJ, de Melker HE. Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm infants in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.*2014;33(2):190-8.