VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA

proteggila per proteggerli

Documento congiunto redatto dal gruppo di lavoro
SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, Rete Interaziendale Milano Materna Infantile (RIMMI), Vivere Onlus, Cittadinanzattiva

DATA: 14 MARZO 2019

Chi ha elaborato il documento:

COORDINATORE

Prof Irene Cetin (Past President SIMP)

ESPERTI SIMP (Società Italiana di Medicina Perinatale)

Dr Luca Ramenghi (Presidente SIMP), Dr Luz M Vilca, Dr Elena Cesari, Prof Antonella Cromi

ESPERTI SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia)

Prof Giovanni Scambia (Presidente SIGO), Dr Annafranca Cavaliere

ESPERTI SITI (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica)

Prof. Paolo Bonanni (Coordinatore Tecnico-Scientifico Board del Calendario per la Vita), Dr Catia Borriello

ESPERTI AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani)

Dr Elsa Viora (Presidente AOGOI).

ESPERTI AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani)

Prof Nicola Colacurci (Presidente AGUI)

ESPERTI FNOPO (Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Ostetriche)

Silvia Vaccari (Vice Presidente FNOPO)

ESPERTI SIN (Società Italiana di Neonatologia)

Prof Fabio Mosca (Presidente SIN), Dr Lorenza Pugni

ESPERTI RIMMI (Rete Interaziendale Milanese Materno Infantile)

Prof Gian Vincenzo Zuccotti (Coordinatore RIMMI), Dr Chiara Mameli (Segretario del Tavolo Vaccinazione RIMMI)

ASSOCIAZIONE VIVERE ONLUS

Monica Ceccatelli, Vicepresidente Associazione Vivere ONLUS.

CITTADINANZATTIVA

Sabrina Nardi, Vice Coordinatore nazionale Tribunale per i Diritti del Malato (TDM)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Dr Silvia Corti, Ospedale Buzzi, Università degli Studi di Milano.

Sommario

SCOPO DEL DOCUMENTO 4

KEY POINTS SULLE VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA 5

KEY POINTS SULLE VACCINAZIONI IN ETA' FERTILE (in fase preconcezionale) E IN ALLATTAMENTO 6

INTRODUZIONE 7

EPOCA PRECONCEZIONALE E ALLATTAMENTO 7

Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 7

Vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia (MPR) 8

Morbillo 8

Rosolia 8

Parotite 8

Varicella 9

Vaccinazione anti-HPV 9

GRAVIDANZA 10

Vaccinazione Difterite-Tetano-Pertosse (dTpa) 11

Difterite 11

Tetano 11

Pertosse 12

Vaccinazione anti-influenzale 20

Co-somministrazione 24

IL DIALOGO CON LA GESTANTE 25

Come effettuare il counseling 26

Consigli pratici 27

Possibili domande e obiezioni delle donne 28

Dove inviare la donna per effettuare il vaccino 31

CONCLUSIONI 32

RISORSE 33

LINK DI APPROFONDIMENTO PER GLI OPERATORI 33

LINK DI APPROFONDIMENTO PER LE DONNE, COPPIA E COMUNITÀ 33

BIBLIOGRAFIA 34

ALLEGATO ..... Errore. Il segnalibro non è definito.

SCOPO DEL DOCUMENTO

Questo documento ha lo scopo di chiarire e diffondere tra gli operatori sanitari l'importanza delle vaccinazioni raccomandate in gravidanza, in epoca preconcezionale e in allattamento per la salute della donna e del bambino.

Il documento è stato preparato e approvato dalle principali società scientifiche in campo perinatale e di Sanità Pubblica, le associazioni professionali dei Medici e delle Federazioni Professionali dei Sanitari, le associazioni dei cittadini, che raccomandano le vaccinazioni (contro difterite, tetano, pertosse ed influenza) somministrate in gravidanza.

KEY POINTS SULLE VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA

- Le vaccinazioni anti-pertosse (dTpa) e anti-influenzale sono raccomandate in gravidanza.
- La vaccinazione (dTpa, anti-influenzale) in gravidanza è definita immunizzazione materna e ha come finalità la protezione della madre e del neonato/lattante .
- Entrambe le vaccinazioni sono sicure per la salute della madre e per il feto (*).
- Tali vaccinazioni devono essere ripetute ad ogni gravidanza, indipendentemente dallo stato vaccinale della donna; nella stessa donna va ripetuta in gravidanze consecutive anche distanziate da brevi intervalli di tempo.
- È opportuno includere la programmazione delle suddette vaccinazioni nell'agenda della gravidanza di tutte le donne.
- Il periodo migliore di somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre, idealmente intorno alla 28° settimana (Raccomandazione Ministeriale), o comunque tra 27 e 36 settimane, al fine di garantire un passaggio efficiente degli anticorpi materni al feto. E' opportuno raccomandare la vaccinazione dTpa durante la visita dopo l'ecografia di screening del II trimestre (cosiddetta "morfologica"). La vaccinazione è sicura in ogni trimestre della gravidanza; proponendola dopo la valutazione della morfologia fetale si elimina qualunque potenziale associazione temporale tra la vaccinazione e la presenza di possibili patologie malformative.
- Il periodo migliore per la somministrazione del vaccino anti-influenzale è all'inizio della stagione epidemica influenzale per le donne che si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza. I dati scientifici attualmente disponibili non riportano né effetti collaterali significativi per le donne o per i neonati, né indicazioni di rischio per la vaccinazione durante il primo trimestre; tuttavia la vaccinazione in tale epoca gestazionale non è prevista dalla normativa ministeriale italiana.
- Il vaccino anti-pertosse in uso in Italia per la immunizzazione materna è combinato e include tossoide della diferite - tossoide del tetano - pertosse acellulare (dTpa).
- Il vaccino anti-influenzale in uso in Italia per la immunizzazione materna è un vaccino inattivato senza adiuvanti.

- Non è indicato valutare lo stato immunologico per pertosse (né per tetano e difterite) mediante il dosaggio anticorpale nella donna poiché non è un dato che modifica la raccomandazione di vaccinare ad ogni gravidanza.
- Il vaccino anti-influenzale stagionale può essere somministrato in concomitanza con il dTpa senza rischi per la donna o per il feto.
- La pertosse è una malattia infettiva con alta morbosità e mortalità infantile nei primi mesi di vita. La vaccinazione materna permette di proteggere il neonato e il lattante nei primi 6 mesi di vita, prima dell'avvio del calendario vaccinale.
- L'influenza contratta in gravidanza può comportare importanti complicanze materne ma anche fetali e del neonato. Se contratta nei primi sei mesi di vita del neonato/lattante è connessa ad alta morbosità e mortalità. La vaccinazione in gravidanza all'inizio della stagione epidemica garantisce protezione per la donna e per il neonato/lattante fino ai 6 mesi di vita post-natale.

KEY POINTS SULLE VACCINAZIONI IN ETA' FERTILE (in fase preconcezionale) E IN ALLATTAMENTO

- Tutte le donne in età fertile dovrebbero essere protette dalle malattie infettive varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione (utilizzando il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia – MPR- somministrato con il vaccino contro la varicella o utilizzando il vaccino che include anche il virus della varicella – MPRV) (cfr: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019)
- Gli operatori sanitari devono quindi farsi promotori attivi dei vaccini MPR - V - MPRV nei confronti delle donne non immunizzate anche nei confronti di uno solo dei virus verso cui i vaccini combinati proteggono in previsione di una gravidanza o nell'immediato postpartum delle puerpere non immunizzate
- È raccomandata l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV per tutte le ragazze dal compimento del 12° anno. L'offerta rimane gratuita fino al compimento dei 18 anni (PNPV 2017-2019)
- È opportuno consigliare la vaccinazione anti-HPV alle donne in età fertile non vaccinate in precedenza, in particolare per le donne HIV positive

INTRODUZIONE

La donna in gravidanza ed il neonato/lattante sono i soggetti più vulnerabili ad alcune infezioni, che se contratte risultano associate ad elevata morbosità e mortalità. La mortalità infantile, seppur nettamente ridotta negli ultimi decenni, riconosce tra le cause più frequenti in epoca neonatale precoce quelle infettivologiche. Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica. Sono infatti in grado di prevenire, in modo efficace e sicuro, lo sviluppo di alcune malattie infettive, le loro complicanze e la loro diffusione. Hanno, inoltre, un impatto rilevante in termini di riduzione dell'incidenza delle malattie stesse e di possibili decessi ad esse correlati, nonché di diminuzione delle sequele a breve e lungo termine e dei costi legati all'assistenza durante e dopo la malattia.

Distinguiamo le vaccinazioni da effettuare in:

- epoca preconcezionale
- gravidanza
- allattamento

EPOCA PRECONCEZIONALE E ALLATTAMENTO

Tutte le donne in età fertile ed, in particolare, in epoca preconcezionale, in previsione di una gravidanza, dovrebbero essere protette dall'infezione per varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione. Esiste un rischio di danno embrio-fetale correlato a tali infezioni contratte per la prima volta in gravidanza, in particolare nelle fasi più precoci della gestazione. Il rischio per il neonato e per la madre in caso di varicella è elevato anche in fase peripartum. Qualora la donna non risulti immune contro tali infezioni, è importante vaccinarla in fase preconcezionale o subito dopo il parto.

Poiché sia il vaccino MPR che quello della varicella sono controindicati in gravidanza, è necessario che, al momento dell'inizio della gravidanza, la donna sia vaccinata regolarmente (con due dosi) da almeno un mese.

Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 in Italia prevede una politica di offerta attiva per MPR e varicella nelle donne in età fertile in fase preconcezionale. Viene inoltre raccomandata l'immunizzazione attiva tramite somministrazione del vaccino per rosolia (MPR) o varicella (o entrambe) nell'immediato post-partum, ovvero prima delle dimissioni ospedaliere, nelle donne non immunizzate.

Vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia (MPR)

Morbillo

Nel 2000, su un totale, a livello globale, di 1,7 milioni di morti infantili causate da malattie prevenibili con la vaccinazione, circa il 46% era attribuibile al morbillo, una malattia apparentemente banale che può causare numerose complicanze, anche serie, come l'encefalite e la panencefalite sclerosante subacuta, che possono condurre al decesso. Grazie alla vaccinazione ed all'avvio di un piano globale per l'eliminazione, il numero dei decessi associati al morbillo è diminuito dell'84% dal 2000 al 2016. Il morbillo continua, però, a circolare in Italia, come in altri Paesi, in quanto le coperture vaccinali non hanno ancora raggiunto la soglia raccomandata del 95% e, tra l'altro, si è verificato l'accumulo negli anni di numerosi soggetti suscettibili, oggi adulti.

Se contratto in gravidanza, il morbillo è associato ad un maggior rischio di complicanze (in particolare polmonite) e mortalità materna rispetto all'atteso. Alcuni studi hanno, inoltre, riscontrato un rischio aumentato di aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine; tale rischio sembra essere più elevato in caso di infezione nel primo e secondo trimestre di gravidanza. L'infezione in prossimità del parto può aumentare il rischio di morbillo neonatale, condizione gravata da una significativa letalità.

Rosolia

La rosolia è solitamente una patologia benigna che presenta raramente complicanze (per lo più artralgie e artriti transitorie). Diventa, però, pericolosa durante la gravidanza, soprattutto se la madre contrae l'infezione nel primo trimestre: infatti, più precoce è l'infezione, maggiore è il rischio di danno embrio-fetale (intorno al 90%). La rosolia, in questi casi, può essere responsabile di serie conseguenze nel prodotto del concepimento, quali aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, gravi malformazioni fetali, neonatali e della prima infanzia e nel bambino, come difetti della vista, sordità, anomalie cardiache e ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo. In Italia, nel periodo gennaio 2005 - febbraio 2018 sono stati notificati 173 casi di rosolia in gravidanza e 88 casi di rosolia congenita. Tra i casi di rosolia in gravidanza si è registrato un nato morto, un aborto spontaneo e 32 interruzioni volontarie di gravidanza. Tra i casi di rosolia congenita, 65 bambini hanno riportato almeno una manifestazione clinica, tra cui le più frequenti sono state: cardiopatia congenita, sordità/ipoacusia, cataratta, meningoencefalite e microcefalia.

Parotite

La parotite è un'infezione lieve nel bambino, mentre nell'adulto sono frequenti le complicanze quali encefalite, meningite, pancreatite e danni all'udito. Se contratta durante le prime 12 settimane di gravidanza è associata ad un'alta percentuale di aborto spontaneo (25%), ma non comporta il rischio di malformazioni nel feto.

Varicella

La varicella provoca nell'adulto, particolarmente nella donna in gravidanza, complicanze molto più frequenti che nel bambino, quali polmonite, superinfezioni batteriche, meningite o encefalite; inoltre, durante la prima metà della gravidanza, potrebbe causare malformazioni congenite con gravi lesioni della pelle, delle ossa, degli occhi e del cervello. Pertanto, in soggetti anamnesticamente negativi per la malattia, così come nei soggetti che non siano già stati vaccinati in precedenza, è opportuno utilizzare tutte le occasioni possibili per offrire attivamente la vaccinazione contro la varicella.

Anche se le vaccinazioni MPR, V e MPRV sono controindicate in gravidanza, sono documentate decine di migliaia di casi di vaccinazioni effettuate con MPR e varicella durante le fasi di una gravidanza non ancora conosciuta, e non è stato riscontrato alcun aumento di incidenza di malformazioni fetali o altre conseguenze sulla salute del nascituro. Quindi, l'eventuale somministrazione accidentale di uno di questi vaccini in corso di gravidanza non deve destare alcuna preoccupazione riguardo a gravi conseguenze sulla salute di gravida e bambino.

Vaccinazione anti-HPV

Secondo il PNPV 2017-2019, il dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni al compimento dei 12) rappresenta l'età raccomandata per l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV. Cionondimeno, benefici possono derivare anche dalla somministrazione del vaccino in età più avanzata. È opportuno consigliare la vaccinazione anti-HPV, alle donne in età fertile non vaccinate in precedenza, utilizzando, ad esempio, l'occasione dell'invito al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test o HPV test). Si rimanda alle strategie vaccinali attuate dalle singole Regioni (gratuità o regime di co-pagamento) per tutte le fasce d'età superiori ai 12 anni.

Studi su casi di vaccinazione anti-HPV in corso di gravidanza non conosciuta hanno dimostrato che non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni fetali.

GRAVIDANZA

La vaccinazione in gravidanza, definita anche immunizzazione, è in grado di fornire protezione verso talune infezioni, esprimendo la sua azione non solo sulla donna ma anche sul feto ed il neonato, attraverso il trasferimento di anticorpi materni per via transplacentare o attraverso l'allattamento materno.

I vaccini raccomandati in gravidanza e previsti nel Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 includono:

- difterite, tetano e pertosse (dTpa)
- influenza

I vaccini da somministrare in presenza di fattori di rischio sono:

- epatiti A e B
- febbre gialla
- meningococco

La raccomandazione di effettuare la vaccinazione per pertosse in gravidanza è stata definita da parte di Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) SAGE Committee, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), British Joint Committee on Vaccination (JCVI). Raccomandazioni simili sono state introdotte in 35 Paesi nel Mondo - come, ad esempio, Canada ed Australia- ed acquisite in Europa da Autorità Sanitarie di diverse Nazioni, inclusa l'Italia.

Vaccinazione Difterite-Tetano-Pertosse (dTpa)

Difterite

La difterite è una malattia a contagio interumano a notifica obbligatoria causata da ceppi tossinogenici di *Corynebacterium diphteriae*, batterio Gram positivo.

Nella forma classica si presenta come malattia respiratoria a carico delle vie aeree superiori con presenza di pseudomembrane che aderiscono alle mucose e possono portare alla morte per soffocamento (letalità 2-10%). La forma cutanea (più diffusa nelle aree tropicali) può manifestarsi con lesioni fino all'ulcerazione.

L'immunizzazione universale con vaccino contenente anatossina difterica è l'unica misura efficace di prevenzione della difterite ed è compresa in tutti i calendari vaccinali degli Stati membri Ue/ Eea dove raggiunge una copertura >95%. Il nostro calendario vaccinale italiano ne prevede la somministrazione al 3°, 5° e 11° mese di età e dosi di richiamo al 6° e 12°-18°anno. I livelli anticorpali in età adulta tendono, tuttavia, a diminuire diventando nel tempo non protettivi, per questo è importante effettuare un richiamo -booster del vaccino ogni 10 anni anche per evitare che la ridotta immunizzazione favorisca il contagio da individui provenienti da Paesi in cui la difterite è ancora endemica.

In Italia non sono più stati registrati casi di infezione da *Corynebacterium diphteriae* tossinogenico dal 1996 ma, dal 2015 ad oggi si è assistito ad un aumento delle segnalazioni di infezione; in totale sono stati notificati 8 casi tra i quali uno nel 2016 nel Nord Italia dovuto a batterio produttore di tossina responsabile di difterite cutanea e gli altri a batteri non produttori di tossina (Fonte: Epicentro-ISS).

Tetano

Il tetano è malattia infettiva acuta, non contagiosa, causata dal batterio Gram positivo anaerobio *Clostridium tetani*. Presente in natura in forma vegetativa o sotto forma di spore, è in grado di produrre una tossina neurotossica responsabile di contrazioni e spasmi diffusi in forme generalizzate, spesso letali (letalità dal 20 al 90%). Il tetano neonatale colpisce neonati di madri non vaccinate e viene solitamente contratto al momento del taglio del cordone ombelicale con strumenti non sterili e/o a seguito della mancata adozione di buone pratiche nella cura del moncone ombelicale.

Il vaccino, costituito dall'anatossina, cioè dalla tossina tetanica trattata in modo da perdere la sua tossicità ma conservare proprietà immunizzanti, è obbligatorio in Italia per tutti i nuovi nati dal 1968. Il calendario vaccinale prevede 3 dosi al 3°, 5° e 11° mese di età e dosi di richiamo al 6°anno e in adolescenza tra il 12° e il 18°anno. Successivamente devono essere effettuati richiami ogni 10 anni.

Il vaccino conferisce una protezione molto alta con un'efficacia superiore al 95%, ma il titolo anticorpale decresce rapidamente, pertanto è necessario eseguire i richiami indicati. Al contrario di quanto avviene per le malattie infettive a contagio interumano, il raggiungimento di coperture vaccinali elevate non consente di ottenere una protezione indiretta di popolazione e la presenza ubiquitaria delle spore rende impossibile l'eradicazione dell'agente infettivo.

L'ultimo caso di tetano neonatale in Italia risale al 1982, ma, nonostante i grandi successi raggiunti, l'incidenza di tetano in età adulta in Italia è circa 10 volte superiore alla media europea e statunitense. Tutti i casi di tetano dell'adulto osservati negli ultimi anni riguardano persone che non erano mai state vaccinate o che erano vaccinate in modo inadeguato.

Pertosse

La pertosse è una malattia respiratoria umana sostenuta da un coccobacillo Gram negativo che infetta le cellule epiteliali ciliate del tratto respiratorio umano, la *Bordetella Pertussis* (B.pertussis). La malattia, altamente contagiosa, trasmessa attraverso le goccioline di Flügge, colpisce tutti i gruppi di età, in particolare quelli infantili, rappresentando una delle cause di morte più rilevanti entro il primo anno di vita. Il periodo di incubazione di solito dura 7-10 giorni (range 1-3 settimane) e la malattia include tre stadi: stadio catarrale, stadio convulsivo (con la caratteristica tosse con "stridore") e stadio di convalescenza. Le caratteristiche cliniche sono correlate all'età di acquisizione dell'infezione, allo stato immunitario e alla precocità della terapia antibiotica. La gravità è correlata inversamente all'età del soggetto: nei bambini molto piccoli la pertosse può inizialmente presentare manifestazioni cliniche diverse dalla tosse - come apnea e cianosi - e determinare gravi complicanze respiratorie e neurologiche oltre che compromettere l'alimentazione del piccolo paziente. Le complicanze polmonari,in assoluto le più frequenti (circa il 10% dei casi), possono essere fatali; il danno a carico del sistema nervoso centrale può essere severo con conseguente ritardo mentale, cecità temporanea o permanente, sordità o paralisi dei nervi cranici. L'encefalite è una complicanza particolarmente temuta poiché è associata a morte o sequele permanenti. Negli immunizzati, indipendentemente dall'età del soggetto, la pertosse può avere un decorso aspecifico e meno grave, manifestandosi talvolta solo come tosse persistente, senza il caratteristico "stridore": in questi casi può non essere diagnosticata precocemente e divenire un'importante fonte di contagio, in particolare per i bambini durante il loro primo anno di vita, quando non hanno iniziato o completato il ciclo di vaccinazione primario. La diagnosi eziologica di pertosse richiede indagini laboratoristiche diverse in base al tempo trascorso dall'insorgenza della tosse. Nelle prime 2 settimane si basa sulla ricerca e isolamento di *Bordetella Pertussis* su campioni nasofaringei; fino a 4 settimane si può effettuare la ricerca molecolare mediante PCR; nei periodi successivi è indicata la ricerca sierologica di anticorpi contro la tossina pertussica. La terapia antibiotica con macrolidi può prevenire o mitigare le manifestazioni, se somministrata durante il periodo di incubazione o durante la fase catarrale iniziale; non cambia il decorso clinico durante la fase parossistica della malattia, pur

favorendo la eliminazione del batterio dal rinofaringe e, quindi, riducendo la trasmissione. La fase di convalescenza della malattia può durare per diversi mesi.

Epidemiologia

Negli ultimi 20 anni, la suscettibilità alla pertosse è aumentata includendo anche gli adolescenti e i giovani adulti.

Nel 2016 in Europa sono stati riportati 48.446 casi di pertosse. Il 68% dei casi notificati proviene da Germania, Paesi Bassi, Polonia e UK. L'incidenza è stata di 10,8 casi per 100.000 abitanti, dato in crescita rispetto agli anni precedenti, ma inferiore rispetto al 2012. La fascia di età con maggiore incidenza è stata quella al di sotto dell'anno, seguita da quella 10-14 anni e 1-4 anni. Si sono verificate 26 morti, di cui 16 sotto i 3 mesi. Ciò evidenzia come la fascia di età a maggior rischio sia quella dei neonati/lattanti che non hanno ancora ricevuto la vaccinazione.

Negli ultimi anni, anche in Paesi con alta percentuale di copertura vaccinale come Australia, Canada, Stati Uniti e Regno Unito, si è registrato un incremento di casi di pertosse nei neonati/lattanti nei primi 3 mesi di vita, e un conseguente aumento della mortalità per pertosse. La fonte di infezione è stata identificata nei contatti più vicini al neonato/lattante: i genitori in oltre metà dei casi e i fratelli nel 20%. Di fatto, l'immunità contro la pertosse, sia naturale che acquisita mediante vaccinazione, non dura per tutta la vita: si ritiene che la protezione immunitaria diminuisca dopo 4-12 anni. Questo è il motivo per cui la vaccinazione contro la pertosse deve essere ripetuta periodicamente.

In Italia mancano dati epidemiologici precisi sulla pertosse, a causa di una non ottimale sorveglianza e notifica da parte degli operatori sanitari, e per i frequenti casi in donne o non diagnosticati, oppure rilevati ma non notificati. La sotto-notifica può essere ascritta quindi a vari fattori, tra cui la difficoltà di porre diagnosi di pertosse a seguito di una presentazione clinica atipica (lieve), il mancato ricorso a conferma di laboratorio, la scarsa diffusione sul territorio di laboratori che offrono servizi di diagnostica di pertosse. Tutti questi aspetti contribuiscono alla scarsa percezione della diffusione della pertosse in Italia da parte degli operatori sanitari, dei pediatri di famiglia e dei medici di medicina generale. Le rilevazioni recentemente condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno confermato che la *B. pertussis* circola ampiamente nella popolazione italiana e che la pertosse è, quindi, diffusa nella popolazione adulta. Uno studio di sieroprevalenza ha confrontato le percentuali di soggetti adulti con infezione recente rilevate negli anni 1996-97 con quelle degli anni 2012-13. La maggiore prevalenza di soggetti con "pertosse recente" si è riscontrata nella fascia di età 20-29 anni; tuttavia, risulta di particolare interesse l'incremento di soggetti recentemente esposti alla malattia nella fascia di età > 60 anni, dove si è passati dal 18,6% degli anni precedenti al 38,8% ($p<0,0001$) del periodo 2012-13. A riprova di tali dati, nel periodo 2001-2014, sono stati registrati oltre 7000 ricoveri per pertosse: il 63,6% di questi si è verificato in soggetti <1 anno di età (tasso ospedalizzazione = 59/100.000). Nel 2016 sono stati notificati 965 casi di pertosse, con un'incidenza dell'1,6 per 100.000 abitanti, in aumento rispetto agli anni precedenti. Nel 2018 (dati noti aggiornati ad agosto) sono stati riportati 2 casi di morte in seguito ad infezione da pertosse nei primi 2 mesi di

vita: non era stata eseguita la vaccinazione in gravidanza. Questi 2 casi si sommano ad altri 6 decessi neonatali relativi ad un periodo strettamente precedente: tutti avevano meno di 3 mesi di età, 2 erano nati pretermine. In tutti i casi la diagnosi di ammissione era di bronchiolite, seguita da leucocitosi e polmonite bilaterale, e 5 su 6 bambini avevano sviluppato grave ipertensione polmonare. Quattro bambini non erano vaccinati, uno aveva ricevuto la prima dose, e in uno dei 2 prematuri la vaccinazione era stata differita. Nessuna delle mamme aveva ricevuto il vaccino per pertosse in gravidanza né nei due anni precedenti.

Poiché i dati epidemiologici evidenziano che la fonte di contagio in bambini di età inferiore ad 1 anno è usualmente da familiare adulto (circa 32% dalla madre, 19% dal padre e il 29% dai fratellini), la diffusione dell'infezione può essere fermata solo raggiungendo un'elevata copertura vaccinale nella popolazione e l'obiettivo principale della vaccinazione contro la pertosse è ridurre il rischio di malattie gravi nell'infanzia.

Strategie per la protezione neonatale da pertosse

La pertosse contratta da un adulto può essere trasmessa ai neonati/lattanti non ancora sottoposti a vaccinazione. I primi mesi di vita rappresentano il periodo senza protezione in cui sono maggiori i rischi di sviluppare l'infezione e le complicanze serie a carico delle vie respiratorie e del sistema nervoso centrale, ognuna delle quali può essere fatale per il neonato. Vaccinare i neonati alla nascita non è da considerare una opzione applicabile e valida poiché non vi è tempo per somministrare un numero di dosi sufficiente a proteggere il bambino nei primi mesi di vita, i più a rischio. Le strategie per proteggere i neonati/lattanti e ridurre il rischio di pertosse nel primo anno di vita sono, dunque, rappresentate da:

- immunizzazione passiva del neonato mediante vaccinazione materna con vaccino somministrato durante la gravidanza – STRATEGIA FONDAMENTALE
- immunizzazione passiva del neonato mediante vaccinazione materna durante l'allattamento e strategia "Cocooning" – ESCLUSIVAMENTE COME STRATEGIE COMPLEMENTARI

Immunizzazione passiva del neonato tramite vaccinazione materna

Effettuata in gravidanza, durante il terzo trimestre di gravidanza, idealmente intorno alla 28ª settimana, stimola la produzione di anticorpi materni, che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare e successivamente attraverso l'allattamento materno. Tale pratica risulta sicura ed altamente efficace nel proteggere dalla pertosse i neonati. Dato che la risposta anticorpale per la pertosse declina rapidamente, le raccomandazioni prevedono la vaccinazione di tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dallo stato immunologico e dal livello anticorpale materno. È raccomandata la vaccinazione nella stessa donna in ogni sua gravidanza, anche se strettamente consecutive. Se la donna non ha effettuato la vaccinazione in gravidanza, essa può essere somministrata in corso di allattamento materno al fine di ottenere il trasferimento di

anticorpi attraverso il latte, seppur sia stato dimostrato che il passaggio anticorpale al neonato sia inferiore rispetto a quello che si verifica qualora la vaccinazione sia stata effettuata in gravidanza. Pertanto, l'obiettivo resta la vaccinazione nel terzo trimestre di gravidanza poiché più efficace nel proteggere il neonato dalle complicanze della pertosse.

Tempi e Modalità della vaccinazione dTpa nella gestante

La vaccinazione per pertosse viene effettuata utilizzando il vaccino dTpa (difterite-tetano-pertosse).

Il periodo migliore di somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre, idealmente intorno alla 28° settimana (Raccomandazione Ministeriale), o comunque tra 27 e 36 settimane, al fine di garantire un passaggio efficiente degli anticorpi materni al feto.

La scelta di tale periodo si basa sull'evidenza che la concentrazione degli anticorpi specifici inizia ad aumentare circa 2 settimane dopo la vaccinazione materna. Così la quota di IgG specifiche che passano la placenta e che saranno presenti alla nascita dei nati a termine risulta ottimale. Tale quota non è sempre, dunque, sicuramente raggiunta nei nati pretermine.

Studi preliminari postulano la presenza di numerosi vantaggi per l'esecuzione della vaccinazione nel II Trimestre; in primis, l'anticipazione della somministrazione provvederebbe adeguati titoli anticorpali contro la pertosse sia nel nato pretermine, che nel nato a termine, inoltre, aumenterebbe il tempo a disposizione per il passaggio anticorpale durante l'epoca prenatale, e, di conseguenza, è ipotizzabile un maggiore accumulo di IgG nella circolazione fetale.

Gli studi relativi alla vaccinazione materna nelle prime fasi di gravidanza sono poco numerosi e non mostrano vantaggi ad una anticipazione della vaccinazione nel I trimestre. Comunque, qualora la vaccinazione dTpa venga effettuata nel I trimestre senza consapevolezza della gravidanza, cosi come nel periodo immediatamente preconcezionale, non vi sono ragioni per ritenere vi sia un rischio teratogeno aumentato. Il rischio può esser considerato invariato rispetto al rischio di base (della popolazione generale) sia per anomalie congenite che per aborto.

Sono attualmente in corso studi che hanno l'obiettivo di valutare la concentrazione e la persistenza degli anticorpi post vaccinazione nella circolazione materna e feto-neonatale in relazione all'epoca di somministrazione.

Nei casi in cui la vaccinazione materna per pertosse non sia stata eseguita in gravidanza, l'allattamento materno rappresenta un'altra modalità per stimolare la produzione materna di anticorpi specifici mediante vaccinazione. In tal caso il passaggio riguarda Immunoglobuline di tipo IgA ed, in quantità minore, di tipo IgG e IgM contenute nel colostro e nel latte materno: sono trasferite in alte concentrazioni al neonato mediante l'allattamento al seno, supportando la protezione dello stesso nei primi 6 mesi di vita. Tuttavia, la vaccinazione durante l'allattamento non deve in alcun caso essere scelta come alternativa alla vaccinazione in gravidanza.

“Cocooning” come strategia complementare

La strategia “Cocooning” prevede la vaccinazione dei contatti umani stretti (membri della famiglia) del neonato/lattante nei primi mesi di vita poiché essi potrebbero essere fonte di infezione. È indicata anche la vaccinazione degli operatori sanitari a tal fine. Recenti evidenze indicano che il Cocooning può avere un certo impatto sulla prevenzione della malattia in alcuni contesti, soprattutto se è possibile ottenere un'elevata copertura vaccinale in modo tempestivo. L'impatto generale e l'efficacia dell'immunizzazione materna è comunque migliore poiché richiede solo una dose, laddove la strategia “Cocoon” richiede di immunizzare genitori, familiari,e chiunque abbia contatto ocn il neonato, e pertanto si è rivelata di difficile attuazione in diversi paesi, e incapace di prevenire il contagio con certezza.

Caratteristiche dei vaccini per pertosse

I vaccini contro la pertosse attualmente in uso in gran parte dei paesi occidentali, inclusa l’Italia sono ”acellulari” essendo costituiti da antigeni purificati e non da estrazioni di “cellule intere” di *B.pertussis*. I vaccini acellulari contro la pertosse possono contenere da uno a cinque diversi antigeni in grado di evocare la produzione di anticorpi circolanti (IgG) diretti sia verso la tossina pertussica che verso componenti strutturali del batterio (pertactina, emoagglutinina filamentosa, fimbrie). Fin dal loro sviluppo nei primi anni ’90, i vaccini contro la pertosse sono stati combinati con quelli difterici e tetanici. Il razionale di tale associazione risiede nella necessità, per tutte e 3 le vaccinazioni, di richiami periodici da effettuare nel corso della vita. I vaccini disponibili per il richiamo contro la pertosse nell’adulto sono i trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare con contenuto antigenico ridotto (dTpa), e i vaccini quadrivalenti che, in aggiunta, includono anche la componente poliomielite inattivata (dTpa-IPV). Tutti i vaccini dTpa devono essere conservati in frigorifero alla temperatura di 2-8 °C evitando il congelamento, che li rende inattivi. La somministrazione del vaccino (0.5 ml) nell’adulto avviene per via intramuscolare solitamente nel muscolo deltoide. L’immunogenicità, l’efficacia clinica, l’efficacia di campo (“effectiveness”) dei vaccini dTpa sono state ampiamente studiate in molti Paesi del mondo, tanto da essere raccomandati in tutti i calendari vaccinali dei paesi occidentali. Le esperienze più rilevanti in termini numerici sulla vaccinazione dTpa in gravidanza sono quelle derivate dagli USA, Argentina e Regno Unito, condotte con vaccini a 3 o 5 componenti contro la pertosse.

Efficacia e sicurezza dei vaccini

Negli USA, a partire dal 2012 la vaccinazione dTpa in gravidanza è stata raccomandata dall’Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) per tutte le gestanti ad ogni gravidanza. L’efficacia di tale vaccinazione contro la pertosse neonatale si è confermata essere elevata e superiore dell’85% rispetto alla stessa vaccinazione post-partum. Negli stessi anni, l’introduzione della vaccinazione nel

Regno Unito ha ottenuto una rapida adesione, superiore al 60% delle gestanti, con una conseguente elevata efficacia che negli anni ha raggiunto il 91% nei lattanti sotto i 3 mesi di vita. In Argentina, la vaccinazione dTpa somministrata ad oltre un milione di gestanti ha addirittura drasticamente ridotto la letalità infantile dell'83.7%.

Due recenti revisioni, pubblicate entrambe nel 2017, supportano la sicurezza per madre, feto e neonato della vaccinazione per pertosse somministrata in gravidanza. La sicurezza della vaccinazione materna è stata valutata in termini di outcomes avversi ed in particolare relativamente a:

- complicanze materne
- complicanze ostetriche
- complicanze fetali e neonatali

Complicanze materne

Manifestazioni materne avverse correlate al vaccino comprendono eventi locali e sistemici susseguenti l'iniezione: reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore), mal di testa e stanchezza. Sono riportate reazioni locali minime e dolore nella sede anatomica di iniezione al momento della somministrazione.

Complicanze ostetriche

Le evidenze disponibili non hanno dimostrato l'associazione con rischio aumentato per complicanze ostetriche antenatali come, ma non solo, i disturbi ipertensivi (preeclampsia e eclampsia) o parto pretermine in casi sottoposti a vaccino rispetto ai casi che non lo hanno ricevuto. In riferimento al rischio di corioamniosite, uno studio osservazionale ha mostrato un aumentato rischio in donne che hanno ricevuto il vaccino rispetto a donne che non lo hanno effettuato (6.1% nelle vaccinate versus 5.5% nelle non vaccinate). Gli Autori ritengono plausibile che tale dato sia correlato ad un "residual confounding", poiché lo Studio non ha dimostrato una associazione tra vaccino per pertosse in epoca prenatale e aumentato rischio per parto prematuro, conseguenza clinica importante e da temere correlata alla corioamniosite. Tale complicanza non è stata evidenziata in 2 ulteriori studi osservazionali seppur di ridotta numerosità.

Complicanze fetali e neonatali

Le evidenze disponibili non hanno dimostrato l'associazione con un rischio aumentato per complicanze fetali e neonatali di rilievo come la perdita fetale o neonatale, il parto pretermine, i disturbi di crescita in utero - in termini di LBW (Low Birth Weight) e SGA (Small for Gestational Age) - e le anomalie congenite in casi sottoposti a vaccino alla fine del II trimestre o nel III trimestre di

gravidanza rispetto ai casi che non lo hanno ricevuto. In relazione alla correlazione tra vaccinazione dTpa in gravidanza e autismo, non vi sono evidenze di aumentato rischio.

Dato che gli anticorpi materni, a livelli protettivi verso la pertosse, persistono nel nato per 36-55 giorni, alcuni studi hanno messo in evidenza la potenziale interferenza da parte delle IgG di derivazione materna nell'inibire la risposta immune del nascituro verso gli stessi antigeni dopo vaccinazione primaria anticorpale neonatale ("BLUNTING immunologico", attenuazione dell'efficacia vaccinale). E' stato, successivamente, dimostrato che tale effetto non è più presente dopo la dose booster (richiamo). La rilevanza clinica di tale fenomeno non è nota, ma i dati epidemiologici di Paesi che hanno applicato la vaccinazione materna non mostrano un impatto negativo sulla protezione verso specifiche patologie come la pertosse.

Infine, è importante ricordare che, come per tutti i vaccini iniettabili, appropriati trattamenti e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili per il rischio di rare reazioni anafilattiche, successive alla somministrazione del vaccino. Eventuali reazioni vanno segnalate come previsto dalla farmacovigilanza.

Controindicazioni

Il dTpa non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota a:

- vaccini contro la difterite, il tetano o la pertosse;
- uno qualsiasi dei componenti del vaccino, o qualsiasi componente residuo proveniente dalla produzione del vaccino.

Come per qualsiasi somministrazione farmacologica, è opportuno effettuare e documentare una accurata anamnesi .

In via precauzionale, non va somministrato ai soggetti che hanno manifestato encefalopatia di origine sconosciuta entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di un vaccino antipertosse.

Come per gli altri vaccini, la vaccinazione deve essere rimandata in caso di grave malattia febbrile in fase acuta. La presenza di un'infezione di entità minore non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.

Se in seguito ad una precedente somministrazione del vaccino contenente il tossoide tetanico si è osservata la comparsa della sindrome di Guillain-Barré o di neuriti brachiali, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente tossoide tetanico deve essere basata su un'attenta considerazione dei potenziali benefici e dei possibili rischi.

Non deve essere somministrato a soggetti con patologia neurologica progressiva, epilessia incontrollata o encefalopatia progressiva fino a che non sia stato stabilito il regime di trattamento e fino a che le condizioni non si siano stabilizzate.

L’immunogenicità del vaccino può risultare ridotta in corso di trattamento immunosoppressivo o in caso di immunodeficienza. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione sino alla fine del trattamento o della malattia, se possibile. Tuttavia, la vaccinazione è raccomandata nei soggetti con infezione da HIV o nei soggetti con immunodeficienza anche se la risposta anticorpale può essere ridotta.

Vaccinazione anti-influenzale

Influenza

L'influenza è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme di diversa gravità e che, in alcuni casi, può comportare il ricovero in ospedale e anche la morte. Le complicanze gravi includono polmonite virale, polmonite batterica secondaria e peggioramento delle condizioni mediche sottostanti.

Esistono due tipi principali di virus dell'influenza: A e B. I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Tre sottotipi di HA (H1, H2 e H3) e due sottotipi di NA (N1 e N2) sono riconosciuti tra i virus dell'influenza umana. L'immunità alle proteine HA e NA riduce la probabilità di infezione e, insieme all'immunità alle proteine virali interne, riduce la gravità della malattia in caso di infezione. I virus dell'influenza B si sono evoluti in due lineaggi antigenicamente distinti dalla metà degli anni '80, rappresentati dai virus B/Yamagata/16/88 e B/Victoria/2/87-like. I virus di entrambi i ceppi B/Yamagata e B/Victoria contribuiscono variabilmente alla malattia influenzale ogni anno.

Nel corso del tempo, la variazione antigenica (deriva antigenica) dei ceppi si verifica all'interno del sottotipo di influenza A o B. La possibilità, sempre presente, di deriva antigenica, che può verificarsi in uno o più ceppi di virus dell'influenza, richiede che i vaccini antinfluenzali stagionali vengano riformulati ogni anno.

I soli virus di tipo A (che hanno anche serbatoio animale) possono inoltre andare incontro a variazioni antigeniche maggiori (spostamento antigenico o 'antigenic shift') derivanti dalla ricombinazione genica tra virus di origine umana e virus di origine animale. Se il virus risultante è antigenicamente diverso da quelli precedentemente circolanti nella specie umana, e ha acquisito facile trasmissibilità da uomo a uomo, si può generare una nuova pandemia influenzale, evento che si verifica in modo imprevedibile. In caso di pandemia, le donne in gravidanza risultano storicamente tra i gruppi a rischio più colpiti dai nuovi virus.

L'influenza è trasmessa principalmente dalle goccioline diffuse attraverso la tosse o gli starnuti e può anche essere trasmessa attraverso il contatto diretto o indiretto con le secrezioni respiratorie contaminate. Il periodo di incubazione dell'influenza stagionale è solitamente di due giorni, ma può variare da uno a quattro giorni. Gli adulti possono essere in grado di diffondere l'influenza ad altri da un giorno prima dell'inizio dei sintomi a circa cinque giorni dopo l'inizio dei sintomi. I bambini e le persone con un sistema immunitario indebolito possono essere più contagiosi.

Epidemiologia

L'influenza rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle complicanze della malattia, che ognuno sperimenta più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive.

In Europa, l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Casi sporadici possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è trascurabile.

Le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sulla composizione dei vaccini, per l'Emisfero Nord, contro i virus influenzali sono rese disponibili nel mese di febbraio di ogni anno per la stagione successiva.

Le epidemie influenzali annuali sono associate a elevata morbosità e mortalità. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verifichino dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiano ogni anno per complicanze dell'influenza.

Ogni anno il virus può cambiare e possono apparire continuamente delle nuove varianti. Le persone che soffrono di malattie croniche o con un sistema immunitario immaturo (i neonati) o depresso (le donne gravide) sono particolarmente a rischio.

Nella popolazione delle donne gravide l'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione materna, prematurità, parto cesareo, distress fetale, basso peso del nascituro e interruzione di gravidanza. Anche nei neonati al di sotto dei 6 mesi di vita l'influenza aumenta il rischio di malattia severa e complicanze.

Tempi e Modalità della vaccinazione anti-influenzale

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Set di dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, i dati derivanti dall'impiego su scala mondiale dei vaccini dell'influenza non indicano alcun evento avverso fetale e materno attribuibile al vaccino.

In Italia la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata e offerta gratuitamente alle donne che all'inizio della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza.

Può essere somministrato durante l'allattamento.

Data l'indicazione alla vaccinazione annuale per influenza, è raccomandata la ripetizione della vaccinazione in ogni gravidanza anche se ravvicinate nel tempo.

Caratteristiche dei vaccini per l'influenza

Il vaccino anti-influenzale si presenta come sospensione iniettabile in siringa preriempita. Si tratta di un vaccino inattivo senza adiuvanti. Induce anticorpi umorali contro le emoagglutinine entro 2 o 3 settimane. Questi anticorpi neutralizzano i virus influenzali.

Va conservato in frigorifero (2°C - 8°C). Non va congelato. Il vaccino è un prodotto termosensibile e fotosensibile pertanto deve essere garantita la catena del freddo ed occorre tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Efficacia e sicurezza dei vaccini

La vaccinazione in gravidanza ha un effetto protettivo sui neonati che si determina attraverso il passaggio di anticorpi protettivi dalla madre al feto dopo circa due settimane dalla vaccinazione. Tali anticorpi persistono nel neonato e conferiscono una protezione contro l'influenza pari a circa il 50-80%.

Diversi studi hanno dimostrato nei neonati nati da madri vaccinate una riduzione significativa del rischio di contrarre l'influenza, valutata sia clinicamente che sierologicamente, e del rischio di ospedalizzazione. Un trial randomizzato condotto in Bangladesh nel 2008 riporta una riduzione del rischio di influenza, confermata sierologicamente, del 63%. Uno studio osservazionale di coorte condotto in USA nel 2010 ha dimostrato una simile riduzione del rischio. Un altro lavoro americano di sorveglianza condotto tra il 2002 e il 2009 ha dimostrato una riduzione dell'ospedalizzazione per influenza dal 45% al 48%. Infine un recente studio americano di coorte condotto nel 2016 ha comparato l'incidenza dell'influenza al di sotto dei 6 mesi di vita nei neonati nati da donne vaccinate in gravidanza rispetto ai nati da donne non vaccinate tra dicembre 2005 e novembre 2014. Nello studio sono state incluse 245.386 donne e 249.387 neonati. Si è visto che, nei primi sei mesi di vita, i neonati di donne immunizzate in gravidanza con vaccino anti-influenzale hanno una riduzione del rischio di contrarre una sindrome influenzale (diagnosi clinica) del 64%, di influenza (diagnosi di laboratorio) del 70%, e di ospedalizzazione per influenza dell'81%.

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che i neonati da gestanti che avevano effettuato la vaccinazione anti-influenzale nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza, presentavano un rischio significativamente ridotto di prematurità e basso peso alla nascita, nonché di sviluppare infezioni delle alte vie respiratorie o otiti medie nei primi 12 mesi di vita.

La vaccinazione anti-influenzale, seppur raccomandata nel secondo e terzo trimestre, si è dimostrata sicura in qualsiasi periodo della gravidanza, e nelle donne affette da patologie croniche è consigliata anche nel primo trimestre.

La reazione avversa più frequentemente riportata dopo la vaccinazione, in tutte le popolazioni è stata il dolore al sito di iniezione (tra il 52,8% e il 56,5% nei bambini dai 3 ai 17 anni di età e negli adulti, 26,8% in bambini dai 6 ai 35 mesi di età e 25,8% negli anziani). Altre reazioni avverse più frequentemente riportate dopo la vaccinazione sono state mal di testa (27,8%), mialgia (23%) e malessere (19,2%). Di norma, la maggior parte delle reazioni verificatesi entro i primi 3 giorni dalla

somministrazione del vaccino, si sono risolte spontaneamente entro 1-3 giorni dall'insorgenza e la loro intensità è stata lieve.

La sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione può manifestarsi come risposta psicogena all'iniezione mediante ago.

Anche per questo vaccino è opportuno ricordare che appropriati trattamenti e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili per il rischio di rare reazioni anafilattiche, successive alla somministrazione del vaccino o episodi sincopali.

Controindicazioni

Rappresentano controindicazioni alla vaccinazione solo l'ipersensibilità grave (precedente reazione anafilattica) ai principi attivi, o ad uno qualunque degli eccipienti elencati o a qualunque componente che può essere presente in tracce come uova (ovalbumina, proteine del pollo), etc. Una forma lieve o moderata di allergia alle proteine dell'uovo non costituisce controindicazione alla vaccinazione. La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattia febbrile moderata o grave o di malattia acuta. Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo della coagulazione o da terapie che modificano significativamente la coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Co-somministrazione

E’ possibile somministrare il vaccino dTpa e il vaccino anti-influenzale contemporaneamente in gravidanza. Pur in mancanza di evidenze specifiche, la Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni 2018, approvata dal NITAG (National Immunization Technical Advisory Group) e dal Consiglio Superiore di Sanità, ha ribadito che le immunoglobuline specifiche anti-D in gravide non immunizzate con Fattore Rh negativo e partner Rh positivo possono essere somministrati simultaneamente a tutti i vaccini inattivati compreso dTpa in siti differenti o con qualsiasi intervallo tra le dosi.

IL DIALOGO CON LA GESTANTE

La vaccinazione materna per pertosse, al pari della vaccinazione anti-influenzale, rappresenta un intervento di prevenzione ad alto impatto sulla salute della donna in gravidanza e del neonato.

Nonostante i vantaggi che derivano dalla immunizzazione materna per pertosse ed influenza, la sua attuazione non è ancora entrata nella pratica routinaria e spesso è estremamente limitata a causa di barriere culturali e organizzative. Diversi sono i fattori che influenzano l'accettazione delle vaccinazioni nella donna in gravidanza: il livello di educazione, la condizione lavorativa e la parità, ma tra le principali motivazioni che portano la gestante a non vaccinarsi vi è la mancata raccomandazione da parte del personale sanitario e in generale la mancanza di informazioni sui benefici e la relativa sicurezza. Dal punto di vista delle donne, le vaccinazioni sono percepite come limitate per sicurezza ed efficacia, non necessarie o talora rischiose per se stesse o per il feto o per il neonato. Le gestanti ricevono, da medici di medicina generale, da ginecologi e da ostetriche, numerose indicazioni igienico comportamentali e prescrizioni di vario tipo e natura mentre nulla o quasi viene riportato in termini di prevenzione vaccinale. In tale scenario, le vaccinazioni, non vengono percepite come prioritarie, in particolare se non sono state raccomandate in maniera chiara dai professionisti dedicati, ginecologo e ostetrica. Analizzando l'atteggiamento dei sanitari, da studi effettuati in Paesi come il Belgio e l'Inghilterra, dove la copertura vaccinale durante la gravidanza per pertosse è raccomandata per ogni gravidanza, e quella anti-influenzale nella stagione opportuna, è emerso che l'informazione più efficace è quella fornita dal medico (ginecologo, medico di famiglia). Tra le ostetriche inglesi la gran parte riconosce l'utilità delle vaccinazioni sopracitate in gravidanza, ma una gran parte desidera avere maggior accesso alle prove di efficacia; solo 1 di loro su 4 si sente adeguatamente preparata per discutere di tale argomento. Ciò denota l'esigenza di una informazione e formazione specifica in fase *pre-service* ed *in-service*.

Quando si raccomanda la vaccinazione in gravidanza, è importante ricordare che **la donna si affida al medico e all'ostetrica, e che l'obiettivo principale è la salute del nascituro.** Le strategie di comunicazione per le donne in gravidanza dovrebbero concentrarsi sul far comprendere rischi/benefici della vaccinazione rispetto alla malattia, e di come la vaccinazione protegga il neonato. Tale informazione è un fattore determinante perché la gestante decida con consapevolezza di vaccinarsi.

Le vaccinazioni devono diventare routine della cura prenatale, e si deve eliminare la confusione concettuale sulle vaccinazioni sia nelle donne, che nella comunità e negli operatori sanitari che dovrebbero per primi vaccinarsi.

Le raccomandazioni fornite dagli operatori sanitari sono il fattore più significativo per la decisione di vaccinarsi da parte delle donne (studi dimostrano che la *compliance* delle donne aumenta da 5 a 50 volte)**.** È, quindi, importante essere consapevoli e aggiornati sulle raccomandazioni correnti, e andrebbe acquisita la modalità corretta per una comunicazione semplice, accessibile e quindi efficace.

Come effettuare il counseling

E’ molto utile impiegare, nel dialogo con la gestante, materiale illustrativo di supporto, impiegando gli opuscoli informativi disponibili sui siti delle Società scientifiche o Enti autorevoli come il Center for Disease Control and Prevention statunitense (https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant), il Public Health England o il Ministero della Salute italiano; anche le schede tecniche dei vaccini dovrebbero costituire un riferimento nel corso del dialogo sulla gestante, facendo presente che i dati e le informazioni in esse disponibili sono stati autorizzati a livello europeo dall’European Medicine Agency (EMA). L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ha realizzato una tabella di facile consultazione che raccoglie le informazioni relative alle vaccinazioni che possono essere somministrate alle donne durante la gravidanza, e quelle che sono controindicate e quelle che sono indicate nel post-partum.

Consigli pratici

Come effettuare la consulenza

- nel raccomandare i vaccini, è opportuno enfatizzare i benefici e la sicurezza degli stessi per la donna e per il feto
- personalizzare la comunicazione a seconda della tipologia di donna gravida (comunicazione empatica con bilancio adeguato tra dati pratici, tecnici ed epidemiologici). Ove necessario e possibile ricorrere al mediatore culturale
- informare la gravida su dove può effettuare il vaccino e fornire i recapiti (indirizzo, telefono) del centro vaccinale o altro dove viene inviata.
- indicare alla gravida l'epoca gestazionale in cui effettuare i vaccini
- fornire materiale di approfondimento (cartaceo, on-line).
- prescrivere la vaccinazione su ricetta bianca
- anticipare e ascoltare le possibili richieste e/o obiezioni della gravida ed essere pronti a rispondere
- se si offre solo uno dei due vaccini nel proprio studio, essere pronti a spiegare perché uno lo si offre e l'altro no
- a fine visita enfatizzare nuovamente l'importanza dell'immunizzazione e praticare ascolto attivo al fine di poter supportare la gravida per eventuali perplessità e dubbi

Quando effettuare la consulenza

La consulenza in merito alle vaccinazioni in gravidanza andrebbe inclusa nell'agenda della gravidanza di tutte le donne gravide. La consulenza dovrebbe essere effettuata precocemente. Non si consiglia però di proporla alla prima visita, data la mole di informazioni fornite alla gestante.

Suggeriamo pertanto di effettuare il counseling e proporre le vaccinazioni, in occasione della visita dopo l'ecografia di screening del II trimestre (cosiddetta "morfologica").

Inoltre le informazioni sulle vaccinazioni vanno fornite anche durante i corsi di accompagnamento alla nascita, in modo da consolidare le informazioni ricevute e potere rispondere a domande e preoccupazioni della gestante e del partner.

Suggeriamo di prescrivere:

- il vaccino dTpa contestualmente alla curva da carico di glucosio (laddove si effettui lo screening universale) o durante la visita pre o post ecografia di screening del II trimestre, in modo che venga percepita dalla gravida come un consueto esame/profilassi della gravidanza fisiologica.
- il vaccino anti-influenzale prima dell'inizio della stagione influenzale nelle donne che si troveranno nel secondo o terzo trimestre durante il periodo.

Suggeriamo, inoltre, di verificare nel corso delle visite successive l'effettiva somministrazione dei vaccini, in modo da verificare la *compliance*, ma soprattutto di approfondire le motivazioni per la non adesione alla prescrizione. In tal caso è opportuno risolvere i dubbi della donna, fornire materiale di approfondimento, se non già fatto precedentemente, e ripetere la raccomandazione. Verificare successivamente la *compliance*. E' importante la convinzione con cui si effettua la consulenza, nonché il supporto di dati epidemiologici e di sicurezza dei vaccini.

Potrebbe essere utile inserire un memo nella cartella della gravida per verificare l'adesione.

Possibili domande e obiezioni delle donne

- Cosa sono i vaccini?

I vaccini possono prevenire infezioni serie o mortali. In genere funzionano preparando il corpo a rafforzarsi per combattere contro i germi che causano infezioni.

- Perché dovrei vaccinarmi?

La vaccinazione conferisce protezione contro infezioni serie e potenzialmente mortali. È importante essere vaccinati anche fuori gravidanza. Ma in gravidanza certe infezioni possono avere una gravità maggiore che se contratte al di fuori della stessa. Inoltre le vaccinazioni raccomandate in gravidanza conferiscono una protezione fondamentale per il feto e neonato.

- Se sto programmando una gravidanza, quali vaccini dovrei e potrei fare?

Se si sta programmando una gravidanza è opportuno verificare di essere stati vaccinati per morbillo, rosolia, parotite e varicella. In caso negativo è opportuno vaccinarsi ed aspettare almeno un mese prima di concepire. È consigliata anche la vaccinazione anti-HPV, se non somministrata in precedenza. Tuttavia questa vaccinazione non è gratuita.

- Se sono gravida e non ho mai contratto il morbillo o la rosolia o la parotite o la varicella cosa posso fare?

Non è raccomandato vaccinarsi in gravidanza contro queste malattie. Ma la donna dovrebbe evitare persone con queste infezioni. Se dovesse avvenire un contatto con queste persone, dovrebbe rivolgersi al proprio medico di medicina generale, il ginecologo o ostetrica curante al più presto

- Se sono stata vaccinata contro morbillo, parotite, rosolia e/o varicella all'inizio di una gravidanza non ancora conosciuta, ci sono rischi per il feto?

No, sono documentate decine di migliaia di casi di vaccinazioni effettuate con MPR e varicella durante le fasi di una gravidanza non ancora conosciuta, e non è stato riscontrato alcun aumento di incidenza di malformazioni fetali o altre conseguenze sulla salute del nascituro

- Se ho contratto la varicella in passato devo vaccinarmi?

No. La malattia conferisce immunità permanente

- Quali sono I vaccini sicuri in gravidanza?

I vaccini che possono essere somministrati con sicurezza in gravidanza sono quelli contro l'influenza, il tetano, la difterite e la pertosse.

- Perché mi devo vaccinare contro l'influenza?

È importante che in gravidanza la donna si vaccini contro l'influenza per proteggere se stessa e il suo bambino. Infatti l'influenza contratta in gravidanza può essere più severa per la donna (maggior rischio di ospedalizzazioni). Inoltre con la vaccinazione la madre, trasferisce anticorpi al feto che, nei primi sei mesi di vita postnatale, avrà una protezione maggiore contro l'influenza, le malattie delle

alte vie respiratorie e le otiti. Si è visto inoltre che il vaccino anti-influenzale riduce significativamente il rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita.

- Quali sono gli effetti collaterali?

Normalmente i vaccini raccomandati in gravidanza non hanno effetti collaterali. A volte possono causare reazioni locali nel sito di iniezione (lieve eruzione cutanea), febbricola, mal di testa o malessere. In rari casi si hanno reazioni allergiche severe, che possono avvenire nei soggetti allergici gravi a componenti del vaccino, per cui il vaccino è controindicato. Per questi motivi viene effettuata una accurata anamnesi (raccolta della storia clinica) prima di procedere alla vaccinazione

- Il vaccino anti-influenzale è sicuro per la mamma e per il bambino?

Sì. Il vaccino contro anti-influenzale è sicuro sia per la mamma che per il bambino. Anzi, secondo studi scientifici accurati, il vaccino anti-influenzale risulta protettivo sia per la madre, sia per il neonato.

- Posso fare il vaccino anti-influenzale se sono allergica alle uova?

Sì. Ma se in passato ha manifestato un'allergia grave dopo ingestione di uova, avvisi il suo medico per effettuare la vaccinazione in ambiente idoneo e sotto osservazione.

- Come si trasmette la pertosse?

La pertosse è una malattia altamente contagiosa e si diffonde da persona a persona con gli starnuti, la tosse e in situazione di condivisione dello spazio di respiro, ad esempio quando il neonato sta sul petto della mamma. Gli adulti e i bambini più grandi con la pertosse spesso presentano sintomi non tipici che possono essere scambiati per comuni bronchiti con tosse. Per questo è consigliabile verificare lo stato vaccinale delle persone che si occuperanno del proprio bambino da vicino

- Come proteggersi?

La vaccinazione contro la pertosse è il metodo più efficace per evitare di contrarre la malattia.

- Perché è importante fare la vaccinazione durante la gravidanza?

Il vaccino contro la pertosse è raccomandato durante il terzo trimestre della gravidanza. In questo modo la mamma produce anticorpi che passano al bambino attraverso la placenta prima della nascita e continuano a passare attraverso l'allattamento materno. Questi anticorpi lo proteggeranno nei primi mesi di vita, finché non avrà ricevuto le prime due dosi di vaccino e comincerà a produrre i propri anticorpi.

- Come si chiama il vaccino contro la pertosse?

Il vaccino da eseguire è quello contro difterite-tetano-pertosse [acellulare] (dTpa) che conferisce la protezione verso tutte e tre queste malattie. Non esiste un vaccino monovalente contro la sola pertosse.

- Se ho già fatto questa vaccinazione, è necessario che io la ripeta?

Sì, poiché gli anticorpi indotti dalla vaccinazione raggiungono la quantità massima dopo circa 2 settimane e iniziano successivamente a diminuire. Il vaccino è pertanto raccomandato per ciascuna gravidanza anche se aveva fatto un richiamo recente, in modo che ogni feto e neonato abbiano la massima protezione possibile.

- Il vaccino contro la pertosse è sicuro per la mamma e per il bambino?

Sì. Il vaccino contro la pertosse è molto sicuro sia per la mamma che per il bambino. I più comuni effetti collaterali sono lievi, come rossore, gonfiore e dolore nel sito dell'iniezione e si risolvono in pochi giorni. Il vaccino non può causare pertosse perché è un vaccino acellulare e non contiene batteri vivi. I medici di medicina generale, i ginecologi e le ostetriche raccomandano di vaccinarsi contro la pertosse durante il terzo trimestre di gravidanza.

- Se ho già avuto la pertosse in passato, devo fare comunque la vaccinazione?

Sì, perché a differenza delle altre malattie infantili, l'immunità data dalla malattia **non è perenne**, ma si riduce progressivamente nel tempo.

Dove inviare la donna per effettuare il vaccino

La somministrazione dei vaccini può essere effettuata:

- presso i centri vaccinali territoriali
- presso il medico di Medicina Generale
- presso ospedali che abbiano attivato questo servizio

Le Regioni devono adeguare la propria normativa e organizzarsi in modo da permettere ai servizi presenti sul territorio di consentire alle donne in gravidanza l'accesso alle vaccinazioni secondo le indicazioni presenti nelle indicazioni ministeriali e riprese in questo documento.

Gli ospedali devono munirsi di adeguato protocollo interno che normi i tempi e le modalità di somministrazione dei vaccini, individuino spazi adeguati e formino il personale medico, ostetrico e infermieristico sul tema.

Gli Ordini dei Medici e dei Chirurghi delle varie sedi e le associazioni dei Medici di Medicina Generale dovrebbero diffondere la Circolare Ministeriale in merito alle vaccinazioni e integrare eventualmente le informazioni specifiche per la gravidanza con questo documento, ribadendo ai propri iscritti che le vaccinazioni dTpa e anti-influenzale sono raccomandate in gravidanza.

I Medici di Medicina Generale che somministrano vaccini alle popolazioni a rischio, devono somministrarlo anche alle donne gravide secondo i tempi indicati in questo documento, in linea con la Circolare Ministeriale.

CONCLUSIONI

Il PNPV 2017-2019 include il vaccino dTpa e quello anti-influenzale tra le vaccinazioni raccomandate in gravidanza. Come recentemente ribadito nella Circolare del Ministero della Salute, tutte le vaccinazioni incluse nel Calendario Nazionale sono state inserite tra i nuovi LEA. I medici di medicina generale devono quindi offrire gratuitamente e attivamente tutte le vaccinazioni previste nel PNPV.

Da un punto di vista organizzativo, non è possibile prevedere un'unica modalità operativa che garantisca di intercettare la gestante nel periodo adeguato per proporre la vaccinazione. Dovranno essere quindi identificate a livello territoriale le modalità più opportune per fare in modo che le gestanti ricevano un'adeguata informazione, a livello ambulatoriale e dei corsi di accompagnamento alla nascita – CAN- e possano consapevolmente aderire alle vaccinazioni proposte.

Il Ginecologo e l'Ostetrica devono comunque farsi parte attiva, insieme alla Sanità Pubblica e ad altre figure di riferimento per la gestante come i pediatri e i medici di medicina generale, per allestire un percorso volto all'offerta vaccinale in gravidanza.

E' fondamentale che tutti gli operatori sanitari siano essi stessi vaccinati, sia per ridurre il rischio di trasmissione alla gestante, sia come attivi promotori delle politiche sanitarie sulle vaccinazioni.

E' auspicabile una maggiore sensibilizzazione e formazione tra gli operatori sanitari circa le Raccomandazioni da fornire alle gestanti, nonché una facilità di accesso da parte delle donne a ricevere le vaccinazioni. Le donne in gravidanza necessitano di chiare informazioni e rassicurazioni, per poter comprendere che è di fondamentale importanza proteggere il proprio figlio e se stesse mediante l'immunizzazione in gravidanza.

Obiettivo comune ai sanitari e alle donne in attesa è "proteggere", affinché infezioni prevenibili non siano più causa di "near miss" o di aumentata mortalità e morbosità materno feto/neonatale. Questo documento è stato realizzato, pertanto, al fine di incrementare l'informazione e promuovere la diffusione delle vaccinazioni nella donna in età fertile, in vista di una gravidanza o nel postpartum, e in gravidanza.

RISORSE

LINK DI APPROFONDIMENTO PER GLI OPERATORI

https://www.salute.gov.it

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3448

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-pertussis.pdf

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf

https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group/Maternal-Immunization

https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant

http://www.trovanorme.salute.gov.it

https://reprotox.org

https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1

https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_vacpregnant.htm

http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=43&art=3051

https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html#tdap

LINK DI APPROFONDIMENTO PER LE DONNE, COPPIA E COMUNITÀ

https://www.salute.gov.it

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3448

https://www.vaccinarsi.org/

https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/index.html

https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_vacpregnant.htm

https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html#tdap

BIBLIOGRAFIA

ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. [No authors listed] Obstet Gynecol. 2018 Jun;131(6):e214-e217

Augustynowicz E, Lutyńska A, Piotrowska A, Paradowska- Stankiewicz I. The safety and effectiveness of vaccination against influenza and pertussis in pregnant women Przegl Epidemiol. 2017;71(1):55-67

Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. Pediatrics. 2018 Sep;142(3). pii: e20180120. Epub 2018 Aug 13

Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, Hudgens MG, Layton JB. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis

Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. Am J Prev Med. 2018 Aug;55(2):159-166

Blanchard-Rohner G, Eberhardt C. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. Swiss Med Wkly. 2017 Oct 27;147:w14526. eCollection 2017

Bozzola E, Spina G, Russo R, Bozzola M, Corsello G, Villani A. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. Ital J Pediatr. 2018 Jun 14;44(1):67

Brooks JI, Bell CA, Rotondo J, Gilbert NL, Tunis M, Ward BJ, Desai S. Low levels of detectable pertussis antibody among a large cohort of pregnant women in Canada. Vaccine. 2018 Sep 1 [Epub ahead of print]

Cavaliere. Position paper Nuove sfide nella prevenzione per mamma e neonato. Investire nelle vaccinazioni raccomandate in gravidanza. La pertosse. SIGO. 2018

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Feb 22;62(7):131-5.

D'Alessandro A, Napolitano F, D'Ambrosio A, Angelillo IF. Vaccination knowledge and acceptability among pregnant women in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2018 Jul3;14(7):1573-1579

Di Mattia G, Nicolai A, Frassanito A, Petrarca L, Nenna R, Midulla F. Pertussis: New preventive strategies for an old disease. Paediatr Respir Rev. 2018 May 19

Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. BMJ 2014;349:g4219

Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccines.

Edwards KM. Maternal immunisation in pregnancy to protect newborn infants. Arch Dis Child. 2018 Jun 16

Ford AJ, Alwan NA. Use of social networking sites and women's decision to receive vaccinations during pregnancy: A cross-sectional study in the UK. Vaccine. 2018 Aug 23;36(35):5294-5303

Fortner KB, Nieuwoudt C, Reeder CF, Swamy GK. Infections in Pregnancy and the Role of Vaccines. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018 Jun;45(2):369-388

Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Nov 22;17(1):390

Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, Ladhani S. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Sep;102(5):F456-F463. Epub 2017 May 3

Griffin JB, Yu L, Watson D, Turner N, Walls T, Howe AS, Jiang Y, Petousis-Harris H. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. Vaccine. 2018 Aug 16;36(34):5173-5179

Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, Smith B, Halperin BA, McNeil SA, Vanderkooi OG, Dwinnell S, Wilson RD, Tapiero B, Boucher M, Le Saux N, Gruslin A, Vaudry W, Chandra S, Dobson S, Money D. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. Clin Infect Dis. 2018 Jul 13

Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal Tdap immunization and protection of young infants. Clin Infect Dis 2013;56:539–44

Hill L, Burrell B, Walls T. Factors influencing women's decisions about having the pertussis-containing vaccine during pregnancy. J Prim Health Care. 2018 Mar;10(1):62-67

Kachikis A, Eckert LO. Englund J. Who's the Target: Mother or Baby? Viral Immunol. 2018 Mar;31(2):184-194. Epub 2018 Feb 23

Kerr S, Van Bennekom CM, Liang JL, Mitchell AA. Tdap Vaccination Coverage During Pregnancy - Selected Sites, United States, 2006-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Oct 20;66(41):1105-1108.

Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, Clark TA. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018 Apr 27;67(2):1-44.

Loubet P, Anselem O, Launay O. Immunization during pregnancy. Expert Rev Vaccines. 2018 May;17(5):383-393

Madhi SA, Nunes MC. Experience and challenges on influenza and pertussis vaccination in pregnant women. Hum Vaccin Immunother. 2018 Jul 19:1-6

Maisa A, Milligan S, Quinn A, Boulter D, Johnston J, Treanor C, Bradley DT. Vaccination against pertussis and influenza in pregnancy: a qualitative study of barriers and facilitators. Public Health. 2018 Sep;162:111-117. Epub 2018 Jul 11

Marshalla H, McMillana M, Andrewsb RM, Macartneyc K, Edward K. Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. Review. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2016, (12): 848–856 (SAFETY)

Massot E, Epaulard O. Midwives' perceptions of vaccines and their role as vaccinators: The emergence of a new immunization corps. Vaccine. 2018 Aug 16;36(34):5204-5209

Mazzilli S, Tavoschi L, Lopalco PL. Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. Ann Ig. 2018 Jul-Aug;30(4):346-363

McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2017 Mar;129(3):560-573.

Review Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. Vaccine. 2018 Aug 22.

Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, Marcos C, Matthews S, Meijer C, Poscia A, Postma M, Saka O, Szucs T, Begg N. A report on the status of vaccination in Europe. Vaccine. 2018 Aug 9;36(33):4979-4992. Epub 2018 Jul 4. Review

Shimizu H, Seki K, Shiga K, Nakayama T, Mori M. Safety and efficacy of DTaP-IPV vaccine use in healthcare workers for prevention of pertussis.Vaccine. 2018 Aug 25

Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The Epidemiology of Nationally Reported Pertussis in the United States, 2000-2016. Clin Infect Dis. 2018 Aug 30

Strassberg ER, Power M, Schulkin J, Stark LM, Mackeen AD, Murtough KL, Paglia MJ. Patient attitudes toward influenza and tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in pregnancy. Vaccine. 2018 Jul 16;36(30):4548-4554. Epub 2018 Jun 12

Villena R, Vidal P, Carrillo F, Salinas M. Pertussis vaccination in pregnancy: Security and effectiveness in the protection of the infant. Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chil Pediatr. 2017;88(3):318-323

Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, Franck V, Hanssens L, Miller J, Bekkat-Berkani R, Kandeil W, Prado-Cohrs D, Vyse A. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? Ann Med. 2018 May;50(3):193-208. Epub 2018 Jan 17.

Wiley K, Regan A, McIntyre P. Immunisation and pregnancy - who, what, when and why? Aust Prescr. 2017 Aug;40(4):122-124. Epub 2017 Aug 1. Review.

Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy.Pediatrics. 2016 Jun;137

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants [published correction appears in N Engl J Med. 2009;360(6):648]. N Engl J Med. 2008;359(15):1555–1564pmid:18799552

Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(2):104–111pmid:20921345

Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, et al; New Vaccine Surveillance Network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(6 suppl 1):S141–S148pmid:21492825

Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med. 2014;371(10):918–931pmid:25184864

Gabutti G, Rota MC, Bonato B, Pirani R, Turlà G, Cucchi A, Cavallaro A. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. Eur J Pediatr. 2012 Nov;171(11):1651-5

Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, Prato R, Tozzi A E, Zanetti A, Zuccotti G. Pertussis. Current perspectives on epidemiology and prevention. Hum Vaccin Immunother. 2015 Jan; 11(1): 108–117

ECDC, Annual Epidemiological Report for 2016, Pertussis

Sitografia

ACOGCommitteeOpinion:https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group/Maternal-Immunization

CDC https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019: https://www.salute.gov.it

Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza: http://www.trovanorme.salute.gov.it

REPROTOX: https://reprotox.org

ALLEGATO

Vaccini	Tipo di vaccino	Raccomandazione	Dosi e timing della somministrazione in gravidanza e in puerperio
Vaccini raccomandati a tutte le donne in gravidanza			
Influenza	Inattivato	In gravidanza all'inizio della stagione epidemica influenzale	1 dose somministrata nel secondo o terzo trimestre di gravidanza – non controindicato nel primo trimestre
dTpa	Inattivato/anatossine	In gravidanza indipendentemente dalla pregressa vaccinazione	1 dose tra la 27° e la 36° settimana
Vaccini raccomandati alle donne in gravidanza con fattori di rischio e in circostanze speciali			
Epatite A	Inattivato	Raccomandata in caso di fattori di rischio (rischio occupazionale, malattie croniche o post-esposizione) o viaggi in aree endemiche	2 dosi (0, 6 mesi)
Epatite B	Ricombinante	Raccomandata in caso di fattori di rischio (rischio occupazionale, malattie croniche) o permanenza prolungata in paesi altamente endemici	3 dosi (0, 1, 6 mesi)
Pneumococco	Coniugato/Inattivato PCV13 /PPV23	Raccomandata in caso di fattori di rischio (malattie croniche)	1 dose PCV13 + 1 dose PPV23 distanziate di almeno 2 mesi
Meningococco	Coniugato/Ricombinante MenC, Men ACWY MenB	Raccomandata in caso di fattori di rischio (rischio occupazionale o malattia), contatto stretto con caso affetto o epidemia, o viaggio in area endemica	Men C e Men ACWY 1 dose Men B 2 dosi
Poliomielite	Inattivato	Viaggio in zona endemica o rischio occupazionale	1 dose prima del viaggio nell'area a rischio
Febbre tifoide	Inattivato (polisaccaride)	Viaggio in area endemica	1 dose prima del viaggio nell'area a rischio
Febbre gialla	Vivo attenuato	Viaggio in area endemica (solo in caso di rischio molto alto di esposizione)	1 dose prima del viaggio nell'area a rischio
Encefalite giapponese	Inattivato	Viaggio in area endemica	2 dosi (0,7 giorni)
Encefalite centroeuropea	Inattivato	Viaggio con attività all'aria aperta in area endemica	2 dosi (0,14 giorni)
Rabbia	Inattivato	Somministrazione prima dell'esposizione se viaggio a rischio Somministrazione dopo l'esposizione se è avvenuto un contatto a rischio	2 dosi (0,7 giorni)
Vaccini raccomandati in fase preconcezionale e durante il puerperio, controindicati durante la gravidanza			
Trivalente (morbillo, parotite e rosolia)	Vivo attenuato	Controindicato durante la gravidanza, però non sono stati segnalati eventi avversi in caso di inavvertita somministrazione durante la gravidanza.	Deve essere somministrata almeno 1 dose (2 dosi il ciclo completo) nel post-partum in tutte le donne sieronegative per rosolia
Varicella	Vivo attenuato	Controindicato durante la gravidanza, però la somministrazione inavvertita in gravidanza non è stata associata a casi di varicella congenita	Devono essere somministrate 2 dosi nel pospartum in tutte le donne sieronegative per varicella, con un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi