



POSITION PAPER

**Nuove sfide nella prevenzione per mamma e neonato.
Investire nelle vaccinazioni raccomandate in gravidanza.
La pertosse.**

***dr.ssa Anna Franca Cavaliere
prof. Giovanni Scambia***

www.sigo.org

Gentilissimi,

*La SIGO nel 2018 ha redatto il Position Paper “**Nuove sfide nella prevenzione per mamma e neonato. Investire nelle vaccinazioni raccomandate in gravidanza. La pertosse**”, documento in linea con le vaccinazioni raccomandate dal Ministero della Salute nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e da Organizzazioni e Società internazionali.*

Il Ginecologo si trova impegnato in prima persona nel fornire alle gestanti informazioni sulla prevenzione delle patologie materno-fetali e sulle vaccinazioni per una scelta consapevole in un momento particolare qual è la gravidanza.

Riteniamo che sia necessario un lavoro di squadra tra tutti gli specialisti che seguono o hanno occasione di incontrare la donna durante la gravidanza per il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione inclusa quella vaccinale .

Un documento condiviso costituisce un messaggio di coesione di tutta la comunità scientifica, un armonia di intenti nel diffondere e trasferire alle donne le evidenze sul valore della vaccinazione in gravidanza per la tutela di mamma e neonato.

*Pres. SIGO
Prof. Giovanni Scambia*

L'idea di condivisione del documento

tra 12 Società Scientifiche che rappresentano Ginecologi-Ostetrici, Igienisti, Neonatologi, Pediatri, Infettivologi, Immunologi, Diabetologi e Medici di Medicina Generale,

nasce dall'incontro e dalla coesione del seguente team di donne che lavorano per passione nell'ambito della Salute e che credono fermamente nella prevenzione primaria affinché un individuo sano resti tale.

Rita Carsetti – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS – Roma

Anna Franca Cavaliere - Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli" IRCCS – Roma

Viviana Moschese – Policlinico Tor Vergata – Roma

Caterina Rizzo - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS – Roma

Antonietta Spadea - Accoglienza, Tutela e Promozione della Salute ASL RM1 - Roma

Executive Summary

Questo documento comprende le informazioni più recenti nel campo della malattia da pertosse e della prevenzione – mediante vaccinazione somministrata alle donne in gravidanza - di morbilità e mortalità neonatale precoce correlata a tale infezione.

1. Introduzione

La mortalità infantile, sebbene si sia ridotta nell'ultima decade, vede una quota consistente in epoca neonatale precoce e tra le cause sono incluse quelle infettivologiche. La donna in gravidanza ed il neonato sono più vulnerabili ad alcune infezioni, che risultano associate ad elevata morbilità e mortalità. Non è acquisizione scientifica recente che 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 al seno.

In relazione al concepimento e alle azioni di prevenzione, si distinguono vaccinazioni da effettuare in:

- a) epoca preconcezionale
- b) gravidanza
- c) allattamento

Si tratta di Raccomandazioni presenti da lungo tempo, basate su evidenze scientifiche, espresse da Autorità Internazionali e Nazionali, che relativamente alla donna in gravidanza, riportano, oltre ai vaccini indicati, anche quali vaccini sono controindicati o non indicati nella gestante. Tutte le donne in età fertile ed, in generale, in epoca preconcezionale, in previsione di una gravidanza, devono essere protette per varicella, morbillo, rosolia e parotite, 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. Nel caso una donna non risulti immune contro tali infezioni, è importante immunizzarla subito dopo il parto.

I vaccini disponibili per la somministrazione alla donna in gravidanza includono:

- vaccini raccomandati routinariamente: influenza, difterite tetano e pertosse (dTpa)

- vaccini somministrati solo in presenza di fattori di rischio: epatiti A e B, febbre gialla e meningococco

Relativamente alla vaccinazione per pertosse in gravidanza, la raccomandazione ad effettuarla è stata acquisita, tra l'altro, da parte di World Health Organization (WHO), 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 and Immunisation (JCVI), Strategic Advisory Group of Experts (SAGE).

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.

In riferimento alle vaccinazioni per le donne in età fertile, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 in Italia prevede una politica di offerta attiva per morbillo-parotite-rosolia (MPR) e varicella in fase preconcezionale, per rosolia o varicella (o entrambe) nel post-partum, e per influenza e difterite-tetano-pertosse in gravidanza.

In particolare è riportato in tale documento: ...

” Di grande rilievo è anche la vaccinazione durante la gravidanza contro difterite, tetano, pertosse. Infatti, la pertosse contratta nei primi mesi può essere molto grave o persino mortale, la fonte di infezione può essere spesso la madre, e la protezione conferita passivamente da madri infettate da bacillo della pertosse o vaccinate molti anni prima è labile e incostante. Per tali motivi vaccinare la madre nelle ultime settimane di gravidanza consente il trasferimento passivo di anticorpi in grado di immunizzare il neonato fino allo sviluppo di una protezione attiva da vaccinazione del bambino. Il vaccino si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza, sia per il feto.”

2. Il problema: la 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 infettiva, trasmessa attraverso le goccioline di Flügge, colpisce tutti i gruppi di età, in particolare quella infantile, rappresentando una delle cause di morte più rilevanti entro 1 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 “grido”) 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 paziente: nei bambini molto piccoli la pertosse può inizialmente presentare manifestazioni cliniche diverse dalla tosse -come apnea e cianosi- e determinare gravi complicanze respiratorie, neurologiche, e nutrizionali. Le complicanze polmonari, in assoluto le più frequenti (circa il 10% dei casi), possono essere fatali; il danno a carico della corteccia cerebrale può essere severo con conseguente ritardo mentale, cecità temporanea o permanente, sordità o paralisi dei nervi; l'encefalite è particolarmente allarmante 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 "grido": in questi casi non viene diagnosticata divenendo 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 (Figura 1). 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 non cambia il decorso clinico della malattia, pur favorendo l'eliminazione del batterio dal rinofaringe e, quindi, riducendone la trasmissione. La fase di convalescenza della malattia può durare per diversi mesi. Negli ultimi 20 anni, la suscettibilità è aumentata includendo adolescenti e giovani adulti. Le stime dell'OMS suggeriscono che nel 2008 si sono verificati in tutto il mondo circa 16 milioni di casi di pertosse, il 95% dei quali nei paesi in via di sviluppo, e circa 195,000 bambini sono morti a causa della malattia. Negli ultimi anni, anche in Paesi con alta percentuale di copertura vaccinale come l'Australia, il Canada, gli Stati Uniti, Regno Unito, si è registrato un incremento di casi di pertosse nei neonati entro i primi 3 mesi di vita, e un conseguente aumento della letalità. La fonte di infezione è stata identificata nei contatti più vicini al neonato: i genitori in oltre metà dei casi e i fratelli nel 20%. Di fatto, l'immunità contro la pertosse, sia naturale che acquisita dall'immunizzazione, 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 da parte degli operatori sanitari, e frequenti sotto-diagnosi e/o sotto-notifica. La sotto-notifica può essere ascritta a vari fattori, tra cui la difficoltà di porre diagnosi di pertosse a seguito di una presentazione clinica atipica (lieve) (Figura 1), 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 percezione non ottimale 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 la pertosse sia 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 pazienti <1 anno di età (tasso ospedalizzazione = 59/100.000). 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 vi era stata vaccinazione in gravidanza. Questi 2 casi si sommano a 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.

3. La soluzione: la vaccinazione contro la pertosse in gravidanza

La pertosse contratta da un adulto può essere trasmessa ai neonati 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 cerebrale, ognuna delle quali può essere fatale. Non essendo ancora praticabile la vaccinazione alla nascita, le strategie per proteggere i neonati e ridurre il rischio di pertosse nel primo anno di vita sono rappresentate da:

- immunizzazione passiva del neonato con vaccino somministrato durante la gravidanza o in allattamento
- strategia "Cocoon" come strategia complementare in famiglia

3.1 Vaccinazione materna e Immunizzazione passiva del neonato

La vaccinazione effettuata in gravidanza, tendenzialmente durante il terzo trimestre di gravidanza, stimola la produzione di anticorpi materni che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare. Tale pratica risulta sicura ed altamente efficace nel proteggere dalla pertosse i nati. Sulla base del dato che la risposta anticorpale per la pertosse declina rapidamente, le Raccomandazioni prevedono che tutte le donne in gravidanza ricevano il vaccino nel terzo trimestre, indipendentemente dallo stato immunologico e dal livello anticorpale materno. E' supportata la ripetizione nella stessa donna in ogni sua gravidanza, anche se strettamente consecutive. In caso di non immunizzazione in gravidanza, il vaccino può essere somministrato in corso di allattamento al seno al fine di ottenere il trasferimento di anticorpi attraverso il latte. L'obiettivo resta la vaccinazione nel terzo trimestre di gravidanza poiché più efficace nel proteggere il neonato. Un recente Studio ha evidenziato che sarebbe 85% più efficace rispetto alla vaccinazione post-partum al fine di prevenire la pertosse nei primi 2 mesi di vita.

3.2 Basi immunologiche dellagravidanza e del neonato e vaccinazione prenatale

La finalità della vaccinazione materna è di aumentare la concentrazione di anticorpi specifici per incrementare la quantità del loro passaggio passivo al feto e ridurre la suscettibilità alle infezioni nel tempo in cui lo stesso raggiunge il periodo della vaccinazione. L'assenza di esposizione ad antigeni nella vita prenatale, fa sì che il neonato disponga di un sistema adattativo immune immaturo e non è, pertanto, capace di determinare una risposta protettiva consona contro agenti esterni e patogeni. Subito dopo la nascita, il neonato ha a sua disposizione anticorpi di derivazione materna, trasferiti mediante passaggio transplacentare e attraverso l'allattamento al seno, i cui livelli si riducono in un tempo di circa 6 mesi. La risposta immunologica in gravidanza è il risultato di una combinazione di segnali e risposte che originano sia dal sistema immunitario materno che da quello feto-placentare. Le modificazioni della fisiologia e del sistema immunitario materno determinano una mirabile tolleranza del prodotto del concepimento pur, nello stesso tempo, aumentano la suscettibilità materna per alcune malattie infettive.

Di fatto, in gravidanza il sistema immune risulta essere "modulato" piuttosto che "soppresso": è conservata sia la capacità di indurre risposte immuni che la sua memoria, sia dopo infezione naturale che vaccinazione, proprio come non in gravidanza. Nello specifico, le modificazioni del sistema Th1-Th2 fanno sì che i T-helper agiscano mediante risposta Th2 (immunità umorale) piuttosto che Th1 (immunità cellulo-mediata), stimolando i linfociti B e sopprimendo linfociti T citotossici e aumentando la produzione di anticorpi che possono essere trasferiti al feto.

Non è indicato nella gestante valutare lo stato immunologico per pertosse mediante dosaggio anticorpale o valutare il valore delle IgG poiché tale dato non modifica le Raccomandazioni a somministrare sempre il vaccino nel Terzo Trimestre di gravidanza. Gli Studi relativi alla persistenza anticorpale dopo somministrazione di vaccino per pertosse, dimostrano che la cinetica anticorpale della gestante riproduce, sostanzialmente, il comportamento di qualsiasi adulto sano non in gravidanza: risponde con un picco anticorpale massimo nel primo mese dopo vaccinazione per pertosse e vede un declino dei livelli anticorpali specifici dopo 1 anno. Un recentissimo Studio canadese effettuato su 1752 campioni di plasma (da bio-banca) di donne nel secondo Trimestre di gravidanza, evidenzia che in oltre il 95% dei casi il titolo anticorpale per le IgG era basso (inferiore a 35 IU/ml).

L'indicazione ad effettuare la vaccinazione per pertosse ad ogni gravidanza si basa, quindi, sull'evidenza che gli anticorpi vanno incontro ad un rapido declino cosicché la concentrazione degli stessi non è adeguata a garantire la protezione del neonato.

Sia le donne vaccinate prima della gravidanza che quelle vaccinate in una precedente gravidanza (anche se molto ravvicinata), quindi, non garantiscono alti ed adeguati livelli anticorpali efficaci per la protezione passiva nel neonato.

3.3 Tempi e modalità della vaccinazione differite-tetano-pertosse nella gestante

Evidenze recenti supportano l'idea che la placenta stessa ha proprietà immunologiche di difesa e capaci di interazione e modulazione della risposta materna. Le immunoglobuline materne ed esclusivamente IgG (Immunoglobuline di tipo G) attraversano il sinciziotrofoblasto ed arrivano al feto. Il passaggio maggiore si realizza nel III trimestre di gestazione ed in particolare nelle ultime 4 settimane di gravidanza; a termine di gestazione, la concentrazione di IgG nella circolazione fetale è usualmente maggiore in confronto a quella materna, in accordo con un il meccanismo di trasporto attivo. Diversi fattori possono influenzare tale passaggio tra cui l'integrità placentare: talune patologie materne non infettive, oppure, in riferimento alla immunizzazione, l'epoca in cui viene somministrata la vaccinazione alla donna, la concentrazione totale di IgG materne e loro tipologia. La vaccinazione per pertosse viene effettuata utilizzando il vaccino dTpa (difterite-tetano-pertosse) (vedi capitolo 3.5).

In merito all'epoca di gravidanza in cui viene consigliato effettuare la vaccinazione per pertosse/ dTpa, sebbene il timing ottimale di somministrazione evolve rapidamente, i dati correnti supportano che la vaccinazione sia effettuata nel periodo compreso tra 28 e 32 settimane gestazionali (III Trimestre) ed idealmente alla 28a settimana, poiché fornisce il più alto livello di anticorpi nella circolazione materna e fetale. Questo è il timing da preferire ma

la somministrazione del vaccino si è visto essere efficace anche quando effettuata fino a 2 settimane prima del parto.

Il razionale su cui si basa la scelta del tale periodo ottimale è basato sul presupposto che la concentrazione degli anticorpi specifici, inizia ad aumentare circa 2 settimane dopo l'immunizzazione materna, così da rendere ottimale la quota di IgG specifiche che passano la placenta, saranno presenti alla nascita dei nati a termine. Tale quota non è sempre, dunque, sicuramente raggiunta nei nati pretermine.

Vi sarebbero vantaggi in una vaccinazione nel II Trimestre poiché ha la finalità di determinare adeguati titoli anticorpali contro la pertosse sia nel nato pretermine oltre che nel nato a termine, e poiché permette la possibilità di un maggior tempo a disposizione per il passaggio anticorpale durante l'epoca prenatale, e, di conseguenza, un maggiore accumulo di IgG nella circolazione fetale.

Gli studi relativi a vaccinazione materna nelle prime fasi di gravidanza sono poco numerosi e non supportano la scelta ad effettuarla in tale periodo. In relazione al rischio teratogeno per esposizione inavvertita al vaccino per pertosse/ dTpa in fase periconcezionale: qualora la vaccinazione sia stata effettuata nel I trimestre senza consapevolezza della gravidanza, così come nel periodo immediatamente preconcezionale, non vi sono ragioni per ritenere vi sia un rischio teratologico aumentato. Il rischio può essere considerato invariato rispetto al rischio di base (della popolazione generale) sia per anomalie congenite che per aborto.

I dati derivati da una esperienza inglese e correlata ad un programma di vaccinazione in emergenza mostra che vi è protezione significativa anche con somministrazione al più tardi entro 14 giorni prima della nascita. Secondo l'"Australian Technical Advisory Group on Immunisation", se il vaccino è somministrato in gravidanza prima della 28° settimana, non è necessario ripeterlo. Negli USA, a partire dal 2012 la vaccinazione dTpa in gravidanza è stata raccomandata dall'"American Committee of Immunization Practice" per tutte le gestanti ad ogni gravidanza. L'efficacia di tale vaccinazione contro la pertosse neonatale si è confermata essere 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 bambini 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%. Nei casi in cui la somministrazione di vaccino per pertosse non sia avvenuta in gravidanza, l'allattamento al seno rappresenta un'altra valida 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: saranno trasferite in alte concentrazioni al neonato mediante l'allattamento al seno, supportando la protezione dello stesso nei primi 6 mesi di vita. Tale

protezione viene espressa per patologie respiratorie con somministrazione del vaccino antinfluenzale, e, in generale, con identico meccanismo, per le infezioni enteriche nelle madri a cui si somministra il vaccino specifico.

Gli anticorpi materni a livelli capaci di fornire protezione verso la pertosse, persistono nel nato per 36-55 giorni.

“BLUNTING immunologico”. Alcuni studi hanno messo in evidenza la potenziale interferenza da parte delle IgG di derivazione materna ipotizzando una responsabilità di inibire la risposta immune del nascituro verso gli stessi antigeni dopo vaccinazione primaria anticorpale neonatale. E' dimostrato che tale effetto non è più presente dopo la dose booster. La rilevanza clinica di tale fenomeno non è nota ma i dati epidemiologici di paesi che hanno implementato l'immunizzazione materna non mostra un impatto negativo sulla protezione verso specifiche patologie come la pertosse.

3.4 “Cocooning” come strategia complementare

La strategia “Cocoon” prevede la vaccinazione dei contatti umani stretti (membri della famiglia) del neonato nei primi mesi di vita poiché essi potrebbero essere la fonte dell'infezione. E' indicata anche la vaccinazione degli operatori sanitari a tal fine. Recenti evidenze indicano che il Coocon può avere un 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 in termini di costi dell'immunizzazione materna è comunque migliore poiché richiede solo una dose, laddove il “Cocoon” richiede, come minimo, dosi multiple per genitori e familiari e pertanto la sua attuazione si è rivelata difficile in diversi paesi.

3.5 Caratteristiche dei vaccini per pertosse

I vaccini contro la pertosse attualmente in uso in gran parte dei paesi occidentali, inclusa l'Italia sono detti “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 acellulari contro la pertosse sono stati combinati con quelli difterici e tetanici. Il rationale di tale associazione risiede nella necessità, per tutte e 3 le vaccinazioni, di richiami periodici da effettuare nel corso della vita. Gli unici vaccini disponibili per il richiamo contro la pertosse nell'adulto sono quindi i trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare con contenuto antigenico

ridotto (dTpa) rispetto a quelli formulati per uso pediatrico (DTPa). 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 è per via intramuscolare 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. I vaccini a 3-5 componenti hanno dimostrato di avere una efficacia maggiore di quelli a 1-2 componenti come dimostrato in 2 diverse metanalisi pubblicate. Le esperienze più rilevanti in termini numerici sulla vaccinazione dTpa in gravidanza sono quelle derivate dagli USA, Argentina e Regno Unito, condotte esclusivamente con vaccini a 3 o 5 componenti contro la pertosse.

3.6 Sicurezza dei vaccini

In riferimento alla sicurezza della immunizzazione in gravidanza per pertosse si può far riferimento a 2 recenti Review pubblicate entrambe nel 2017. I dati relativi alla sicurezza per madre, feto e neonato supportano motivazioni convincenti per l'utilizzo del vaccino in gravidanza per pertosse. La somministrazione del vaccino dTpa viene effettuata ad epoca in cui il feto è a rischio ridotto di danno da risposta infiammatoria o effetti teratogeni.

La sicurezza della vaccinazione materna viene 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 considerano eventi locali e sistemici susseguenti iniezione. Le evidenze disponibili non hanno dimostrato l'associazione con un rischio aumentato per effetti seri sulla madre correlate alla iniezione del vaccino per pertosse/ dTpa. 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 un rischio aumentato per serie 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 corioamniotiti, uno studio osservazionale ha mostrato un più alto 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” (Adjusted Relative Risk 1.9, 95% CI 1.13-1.26), 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 alle corioamniotiti. 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.

3.7 Co-somministrazione

E' possibile somministrare il vaccino dTpa e il vaccino antinfluenzale nella stessa paziente gravida. 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.

4. Il dialogo con la gestante

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

Nonostante i vantaggi che derivano dalla immunizzazione 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. Vi sono diversi fattori che influenzano l'accettazione materna della vaccinazione per pertosse come il livello di educazione, la condizione lavorativa e la parità ma diversi studi riconoscono che tra le principali motivazioni vi è la mancanza di certezza e consapevolezza circa la sicurezza di tale immunizzazione in

gravidanza. Dal punto di vista delle pazienti, le vaccinazioni sono percepite come limitate per sicurezza ed efficacia, non necessarie o talora percepite come rischiose per se stesse o per il feto o per il neonato. La mancanza di conoscenza dei rischi di malattia e sicurezza dei vaccini e l'efficacia degli stessi, è stata anche spesso citata come barriera durante la gravidanza, che sottolinea la necessità di una più chiara istruzione in questo settore. Le gestanti ricevono numerose indicazioni igienico comportamentali e prescrizioni che indicano o consigliano loro cosa fare e cosa non fare e si forniscono loro informazioni. In tale scenario, le vaccinazioni, non vengono percepite come prioritarie in particolare se non sono state raccomandate in maniera chiara dal medico o dall'ostetrica. Analizzando l'atteggiamento dei sanitari, da studi effettuati in paesi come tra cui il Belgio e l'Inghilterra, dove la copertura vaccinale durante la gravidanza per pertosse è raccomandata per ogni gravidanza e quella antinfluenzale nella stagione opportuna, si rileva che l'informazione più efficace era quella fornita dal medico (ginecologo, generalista) mentre era meno presente da parte delle ostetriche. Tra le ostetriche inglesi la gran parte riconosceva l'utilità delle vaccinazioni sopracitate in gravidanza ma una gran parte desiderava avere maggior accesso alle prove di efficacia; solo 1 di loro su 4 si sentiva adeguatamente preparata per discutere di tale argomento. Quando si raccomanda l'immunizzazione in gravidanza, è importante ricordare che la donna si affida al medico e alla 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 immunizzazione rispetto alla malattia, e di come la vaccinazione protegge il neonato. Tale informazione è un fattore determinante perché la gestante decida di vaccinarsi. Le vaccinazioni devono diventare routine della cura prenatale e si deve eliminare la confusione tra sanitari e pazienti su cosa fare. Le raccomandazioni fornite dai operatori sanitari sono il fattore più significativo per la decisione di vaccinarsi da parte delle donne. È importante essere consapevoli delle raccomandazioni correnti e si deve acquisire la modalità corretta per comunicare con sicurezza e convinzione alla paziente. 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 somministrati alle donne durante la gravidanza, come quello per influenza, difterite-tetano-pertosse e vaccini controindicati in gravidanza (come i vaccini con virus vivi attenuati) o

vaccini che dovrebbero essere somministrati durante il periodo post-partum. Tra le evidenze, è da mettere in risalto che la compliance alla vaccinazione da parte delle pazienti è elevata (da 5 a 50 volte superiore) se la raccomandazione è fornita dal medico o dal personale sanitario qualificato, il quale dovrebbero assicurarsi in fase prenatale che la donna sia protetta per Varicella e Rosolia e Morbillo e, se dovesse risultare in gravidanza (mediante test specifici) recettiva per queste ultime malattie, sottoposta a queste vaccinazioni nel periodo post-partum.

5. PNPV e il contesto delle vaccinazioni sul territorio nazionale

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 (PNPV) ha introdotto diverse novità tra cui la vaccinazione dTpa in gravidanza. Tale decisione è verosimilmente da riferire all'evoluzione negativa dell'epidemiologia della pertosse in Italia precedentemente enunciata. Quadri epidemiologici altrettanto insoddisfacenti si riscontrano prendendo in esame i livelli di sieroprotezione della popolazione italiana contro la difterite e il tetano. Tali patologie sono mediate da tossina e richiedono, pertanto, la protezione individuale non essendo possibile stabilire una protezione di gruppo. Ogni anno vengono notificati in Italia circa 50 casi di tetano, l'80% circa dei quali nei soggetti di età > 64 anni, soprattutto nelle donne e con un numero medio di 21 decessi/anno. Le coperture vaccinali e la sieroprotezione diminuiscono con l'aumentare dell'età: si stima che oltre il 74% dei soggetti di età superiore a 65 anni non sia protetta contro il tetano. Per quanto riguarda la difterite, uno studio recentemente condotto in Europa ha documentato che in Italia la percentuale di individui non sieroprotetti contro tale malattia è pari a circa il 45% nei soggetti adulti per arrivare al 73% nella fascia di età 65 – 74 anni. Il PNPV 2017-2019 include il vaccino dTpa e quello antinfluenzale tra le vaccinazioni raccomandate in gravidanza e mediante Circolare del Ministero della Salute è stato recentemente ribadito che tutte le vaccinazioni incluse nel Calendario nazionale sono state inserite tra i nuovi LEA e resta impregiudicato l'obbligo per i medici di offrire gratuitamente e attivamente tutte le vaccinazioni previste nel PNPV.

In data 7 agosto 2018, la Circolare Ministeriale "Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza" ribadisce *"l'importanza delle vaccinazioni come strumento di promozione della salute della donna in età fertile, in previsione e durante la gravidanza, proteggendo se stessa e il nascituro da alcune specifiche patologie infettive."* Tale documento è stato aggiornato dalla Circolare 0034074 del 21/11/2018 ad oggetto "Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – ERRATA CORRIGE". In merito alla vaccinazione per pertosse è riportato: *"Di grande rilievo è la vaccinazione dTpa durante ogni gravidanza anche se la donna in gravidanza sia già stata vaccinata o sia in regola con i*

richiami decennali o abbia contratto la pertosse. Infatti, la pertosse contratta nei primi mesi di vita può essere molto grave o persino mortale, la fonte di infezione è frequentemente la madre, e la protezione conferita passivamente da madri infettate dal bacillo della pertosse o vaccinate molti anni prima è labile e incostante. Per tali motivi, vaccinare la madre nelle ultime settimane di gravidanza consente il trasferimento passivo di anticorpi in grado di proteggere il neonato fino allo sviluppo di una protezione attiva attraverso la vaccinazione del bambino. Il periodo raccomandato per effettuare la vaccinazione è il terzo trimestre di gravidanza, idealmente intorno alla 28a settimana, al fine di consentire alla gestante la produzione di anticorpi sufficienti e il conseguente passaggio transplacentare. In considerazione del fatto che gli anticorpi anti-pertosse si riducono progressivamente con il trascorrere del tempo, è raccomandato effettuare la vaccinazione dTpa ad ogni gravidanza: questo potrà garantire il passaggio di un alto livello di IgG ad ogni nascituro. Il vaccino dTpa si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza, sia per il feto.”

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 far sì che le gestanti ricevano una adeguata informazione e possano consapevolmente aderire alle vaccinazioni proposte.

Il Ginecologo deve farsi parte attiva, insieme alla Sanità Pubblica e a tutte le figure di riferimento, come i medici di medicina generale, i neonatologi, i pediatri, le ostetriche e tutti gli specialisti che incontrano la gestante, per allestire un percorso volto all'offerta vaccinale.

6. Conclusioni

Le vaccinazioni opportune e raccomandate in gravidanza devono essere considerate un indispensabile ed efficace strategia per proteggere la gestante, il feto ed il neonato.

In particolare, in gravidanza si devono raccomandare le seguenti vaccinazioni:

- vaccino per pertosse/ dTpa
- vaccino stagionale antinfluenzale

Dato l'aumento del numero dei casi specifici, il vaccino per pertosse (dTpa), somministrato alla madre, deve essere considerato la migliore strategia per proteggere i nati nei primi mesi di vita dalla infezione da Bordetella Pertussis e dalle correlate possibili complicanze, talora

serie e talora letali, che colpiscono il nascituro non ancora vaccinato-non ancora vaccinabile.

Non vi sono evidenze di rischi per la donna, nè di aumento di complicanze ostetriche e/o perinatali; non vi sono effetti avversi per il feto nè per il neonato, che, al contrario, risulterà protetto grazie al passaggio transplacentare delle Immunoglobuline materne in epoca prenatale (immunizzazione passiva).

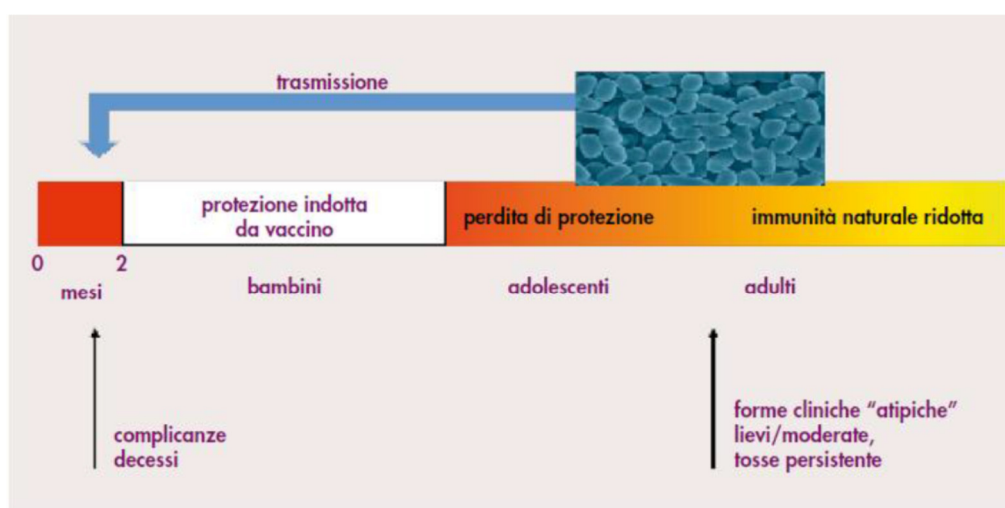
E' auspicabile una maggiore sensibilizzazione e formazione tra gli operatori sanitari circa le Raccomandazioni da fornire alle gestanti, nonchè una facilità di accesso da parte delle donne a ricevere le vaccinazioni. Le pazienti in gravidanza necessitano di chiare informazioni e rassicurazioni affinchè comprendano che possono proteggere il proprio figlio e se stesse mediante vaccinazione in gravidanza.

Obiettivo comune a sanitari e donne in attesa è "proteggere" affinchè infezioni prevenibili non siano più causa di "near miss" o di aumentata mortalità e morbilità.

Questo documento è stato realizzato, pertanto, al fine di aumentare l'immunizzazione per pertosse mediante vaccinazione con dTpa nelle gestanti.

Questa la Nostra sfida!

Figura 1: Il ciclo di trasmissione della pertosse



Key points

- La vaccinazione in gravidanza ha come finalità la protezione del neonato (immunizzazione passiva), oltre che della donna
- Il vaccino (dTpa) in uso in Italia per la vaccinazione materna non è monovalente ma combinato ed include: tossoide della difterite - tossoide del tetano - pertosse acellulare
- Il vaccino va somministrato a tutte le gestanti nel terzo trimestre, idealmente alla 28a settimana
- L'immunizzazione va effettuata in ogni gravidanza: nella stessa donna la vaccinazione va ripetuta in gravidanze consecutive anche se ravvicinate
- Non è indicato valutare lo stato immunologico per pertosse (né per tetano e difterite) mediante dosaggio anticorpale nella donna poiché non è un dato che modifica la raccomandazione suddetta
- Il vaccino antiinfluenzale stagionale può essere somministrato in concomitanza con il vaccino dTpa

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]

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 Jul 3;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

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
- Gopal DP, Barber J, Toeg D.* Pertussis (whooping cough). *BMJ.* 2019 Feb 22;364:l401.
- 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
- 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, Tivoschi 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.

Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, McIntyre P. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2349 Published online September 10, 2018.

Sitografia

ACOG Committee Opinion: <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>

CDC "Mumps during pregnancy"

https://healthywa.wa.gov.au/~/_/media/Files/HealthyWA/Original/Factsheets/Mumps%20info%20sheet%2020151221.pdf

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>