



**Vaccini
in gravidanza**

Proteggere madre e bambino

Superare diffidenze
e pregiudizi, cogliere
l'opportunità

Numero
monografico

**Coordinamento
Scientifico**

Carlo Maria Stigliano
Pierluigi Lopalco
Elsa Viora

Contributori

Claudio Crescini
Pierluigi Lopalco
Daniela Fantini
Roberta Giornelli
Stefano Greggi
Riccardo Morgera
Antonio Ragusa
Carlo Maria Stigliano
Elsa Viora

AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

**Rivista *di* ostetricia
ginecologia pratica
e medicina perinatale**

VOL. XXXII N. 1/2018

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani
e dell'European Society of Breast Echography

Indice

2	Premessa
3	Introduzione
4	Modificazioni del sistema immunitario in gravidanza
7	Vaccinare in gravidanza: Istruzioni per l'uso
12	Le Raccomandazioni del Ministero della Salute sulle vaccinazioni in gravidanza
15	Aspetti di counselling
17	Schema vaccinale per una protezione ottimale di madre e bambino
18	Conclusioni
18	Bibliografia

Colophon

Comitato Scientifico

Antonio Chiàntera
Valeria Dubini
Felice Repetti
Carlo Sbiroli
Carlo Maria Stigliano

Direttore Responsabile

Cesare Fassari

Coordinamento redazionale

Arianna Alberti
Pubblicità
Edizioni Health
Communication
Via Vittore Carpaccio, 18
00147 Roma
Tel. 06.594461
Fax 06.59446228

Editore

Edizioni Health
Communication
Via Vittore Carpaccio, 18
00147 Roma
Tel. 06.594461
Fax 06.59446228
redazione@hcom.it

Reg. Trib. di Milano
del 30.07.1986 n. 425

Chiuso in redazione:
dicembre 2018



Coordinamento Scientifico

Carlo Maria Stigliano
Pierluigi Lopalco
Elsa Viora

Contributori

Claudio Crescini
Pierluigi Lopalco
Daniela Fantini
Roberta Giornelli
Stefano Greggì
Riccardo Morgera
Antonio Ragusa
Carlo Maria Stigliano
Elsa Viora

Vaccini in gravidanza per proteggere madre e bambino

Superare diffidenze e pregiudizi, cogliere l'opportunità

PREMESSA

Alcune malattie infettive, come tetano, difterite, pertosse, influenza stagionale, sono potenzialmente in grado di dare luogo a **gravi complicanze**, a volte con esito letale, soprattutto nei soggetti più vulnerabili, come le donne in gravidanza ed i neonati. Possono avere un impatto negativo sull'esito non solo per l'evoluzione delle complicanze stesse, ma anche per le cure che richiedono, spesso con necessità di ricovero ed elevati costi diretti e indiretti.

La forma di prevenzione più efficace per queste malattie è la vaccinazione. Le vaccinazioni in gravidanza non dovrebbero più essere un "tabù", in quanto la medicina basata sulle evidenze ha raccolto prove a sufficienza sulla sicurezza e sui vantaggi della pratica vaccinale per mamme e bambini. **I vaccini offerti alla donna in gravidanza non contengono microrganismi vivi,**

pertanto non possono nuocere al prodotto del concepimento¹.

Nel momento in cui la donna gravida si vaccina, non solo è protetta essa stessa in un momento di particolare vulnerabilità ma, nel contempo, garantisce una buona protezione al bambino, sia perché rappresenta una barriera al contagio, sia in virtù del passaggio degli anticorpi specifici per via transplacentare. Nonostante l'evidente beneficio, offrire la vaccinazione ad una donna gravida non significa ottenere automaticamente la sua fiduciosa adesione. Negli ultimi anni infatti, i vaccini sono stati oggetto di accesi dibattiti a causa della diffusione di *fake news* ed opinioni negative da parte di soggetti che non svolgono la professione di medico, né sono correttamente informati, pur tuttavia sono in grado di divulgare timori e dubbi, che nel *web* vengono amplificati a dismisu-



Alcune malattie infettive, come le malattie esantematiche, la pertosse, la difterite, il tetano o l'influenza, se contratte in epoca neonatale possono avere un'evoluzione infausta

ra e diventano "virali" in brevissimo tempo. La cura per questo tipo di "virus" è l'informazione corretta e la conoscenza della medicina basata sulle evidenze.

Da qui, la necessità di dedicare questo numero speciale a cura di esperti del settore, al tema dei vaccini in gravidanza, che vengono approfonditi non solo sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia, ma anche del **counselling**. Un aspetto, quest'ultimo, di non secondaria importanza, per vincere le riserve e le paure, evidentemente infondate, relativamente alla possibilità che il vaccino possa nuocere alla mamma ed al bimbo che ella porta in grembo. Diverse sono le figure professionali (pediatri, ginecologi, ostetriche, medici di famiglia, igienisti, assistenti sanitari) coinvolte nel difficile compito di informare, consigliare e rassicurare le future mamme – e tutto il nucleo familiare – su sicurezza ed efficacia dei vaccini in gravidanza, fugando i loro dubbi con risposte di semplice comprensione, basate sulle evidenze scientifiche.

INTRODUZIONE

Durante la gravidanza l'organismo femminile è soggetto ad **importanti fenomeni di adattamento del sistema immunitario** e dell'**assetto ormonale** che sono causa di una **maggiore vulnerabilità ad alcune malattie infettive**, come la malaria, la toxoplasmosi o la listeriosi, nonché di una maggiore gravità e probabilità di sviluppo di complicanze in caso di altre malattie infettive, come l'influenza stagionale². **Le complicanze a seguito di malattie infettive sono riconducibili anche alle importanti modificazioni a carico dell'apparato cardiovascolare** (aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della gettata sistolica) e **respiratorio** (riduzione della capacità polmonare residua). Alcune complicanze di infezioni virali, come la polmonite, possono pertanto evolvere verso un esito infausto della gravidanza, o verso una condizione di rischio per la vita della madre². Anche il neonato, in assenza di specifici anticorpi trasmessi dalla madre, è più vulnerabile ad alcune infezioni, finché non raggiunge l'età per essere vaccinato e non completa il ciclo vaccinale. **Alcune malattie infettive, come le malattie esantematiche, la pertosse, la difterite, il tetano o l'influenza, se contratte in epoca neonatale possono avere un'evoluzione infausta**, essendo l'immunità adattiva specifica (acquisita) ancora in fase di maturazione³. Recenti evidenze hanno dimostrato che la **vaccinazione in gravidanza (immunizzazione materna)**, offre una protezione diretta alla gestante, riduce la possibilità di trasmissione materno-fetale dell'infezione e fornisce una immunità passiva al neonato, dapprima attraverso il passaggio transplacentare degli anticorpi (IgG) e successivamente attraverso il latte materno. **Le vaccinazioni con virus inattivi, come quella contro l'influenza stagionale e quelle a componenti antigeniche batteriche, come il dTap (difterite - tetano - pertosse), sono raccomandate in molti Paesi, compresa l'Italia.** Altre vaccinazioni possono essere prese in considerazione su base individuale e in relazione al contesto ambientale.

I dati di letteratura dimostrano che **i vaccini con virus inattivi sono sicuri** e dotati di un profilo rischio/beneficio, oltre che costo/efficacia, decisamente favorevole anche in gravidanza^{4,5}, mentre la vaccinazione con **virus vivi attenuati** è generalmente controindicata, a causa del rischio ipotetico di danno al feto, dovuto alla replicazione del virus. Tuttavia, se un vaccino con virus vivo attenuato viene inavvertitamente somministrato ad una donna in stato di gravidanza, o se la donna rimane gravida entro 28 giorni dalla vaccinazione, non ci sono indicazioni all'interruzione di gravidanza⁶.



MODIFICAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO IN GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta un fenomeno fisiologico unico in natura, consistente nella simbiosi tra due individui semi-allogeni; il feto porta infatti un corredo genetico per metà di derivazione paterna. Anni di studi e ricerche hanno solo parzialmente chiarito questo “paradosso immunologico”^{4,7}. Inizialmente, per spiegare la tolleranza della semi-allogenicità del feto, si era ipotizzato che la gravidanza fosse caratterizzata da uno stato di depressione immunitaria, tuttavia, questa ipotesi non è stata successivamente confermata, prova ne sia il fatto che la risposta immunitaria e la memoria immunitaria, dopo vaccinazione o infezione, sono simili nelle donne gravide e in quelle non gravide⁵. Studi successivi hanno evidenziato che il sistema immunitario va incontro piuttosto ad una rimodulazione, che varia a seconda dell'epoca gestazionale⁵.

Le modificazioni del sistema immunitario che intervengono in gravidanza possono essere suddivise sommariamente in due fasi⁴:

- nel 1° trimestre prevale la risposta pro-infiammatoria, per garantire l'impianto e per tollerare la parziale allogenicità del feto;
- nel 2° e 3° trimestre, prevale la risposta anti-infiammatoria, in preparazione al parto.

I meccanismi alla base delle modificazioni della risposta immunitaria sono sia di tipo locale (interfaccia materno-fetale) che sistemico (periferico). In entrambi è **fondamentale lo shift**

BOX DI APPROFONDIMENTO

Modificazioni locali



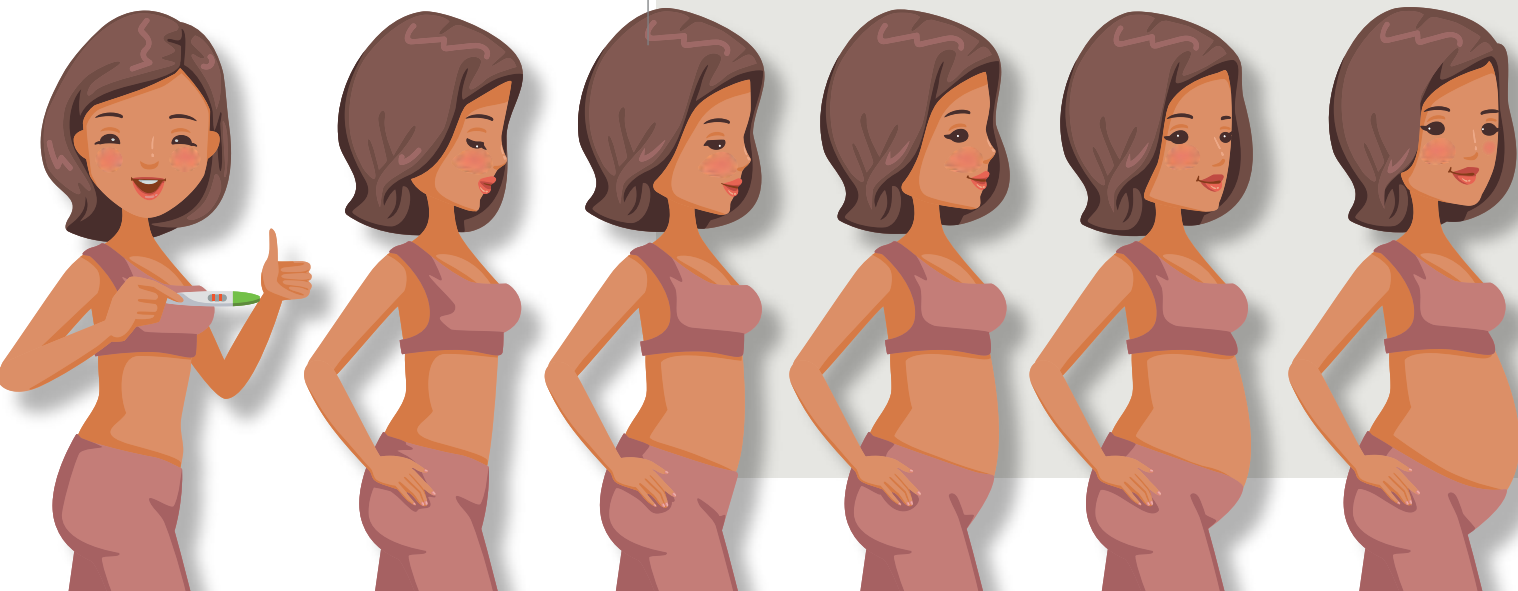
A livello dell'**interfaccia materno-fetale si instaurano complessi meccanismi di modulazione della risposta immunitaria**, soprattutto a carico dell'immunità innata rispetto a quella adattativa. Questi processi subiscono l'influenza ormonale e del clima citochinico locale e inducono uno stato di “**tolleranza attiva**” della madre nei confronti del feto.^{4,5}



All'inizio della gravidanza, l'endometrio subisce un processo di **decidualizzazione**, caratterizzato dalla proliferazione delle cellule stromali che iniziano a produrre prolattina, a modificare la matrice extra-cellulare ed il **pattern** di espressione di molecole di adesione e sostanze immunomodulatrici. Ne deriva una consistente modificazione del traffico cellulare locale e della distribuzione delle popolazioni cellulari con **predominanza di cellule natural killer (NK), linfociti T, e macrofagi**.



Nel primo trimestre di gravidanza, i **natural killer uterini (uNK)**, costituiscono il 70% della popolazione linfocitaria a livello locale. Le cellule uNK si caratterizzano per una diminuzione dell'attività citolitica ed un'aumentata espressione di recettori inibitori, raggiungendo il massimo picco entro il 3° mese di gestazione. Il profilo delle cellule uNK è diverso rispetto a quello delle cellule NK periferiche, la loro funzione è complessa e ancora non del tutto chiara; molto probabilmente esse rivestono un ruolo importante nella protezione contro le infezioni e nella modulazione della risposta immunitaria, al tempo stesso intervengono nei complessi meccanismi di regolazione che presiedono al-



le prime fasi di impianto ed ai fenomeni di placentazione mediante la secrezione di svariate citochine⁹. Un altro sottogruppo di cellule immunocompetenti presenti nella decidua materna, con un ruolo rilevante nella risposta immunitaria gravidica, è rappresentato dai *linfociti T*.

Ricordiamo che **le cellule Th1 secernono IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF- α** (*pattern secretorio di tipo 1*). Le citochine di tipo Th1 attivano i macrofagi e sono implicate nelle reazioni cellulo-mediate (immunità cellulare), importanti nella resistenza alle infezioni da patogeni intracellulari e nelle reazioni di citotossicità e di ipersensibilità ritardata. **Le cellule Th2 secernono IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13** (*pattern secretorio di tipo 2*) e sono maggiormente coinvolte nella produzione anticorpale (immunità umorale) e nella resistenza alle infezioni da patogeni extra-cellulari. Le cellule Th1 e Th2 svolgono attività mutualmente inibitoria. **A seconda del prevalere del pattern secretorio di tipo 1 o di tipo 2, la risposta immunitaria risulta diversamente modulata: durante la gravidanza risulta potenziata la risposta umorale (Th2), mentre è attenuata la risposta cellulo-mediata (Th1)**. Inoltre, i diversi pattern secretori hanno un ruolo importante nell'impianto, nel mantenimento della gravidanza e nel travaglio; ad esempio, la diminuzione di IL-10 ed il contemporaneo incremento di IL-2 correlano con l'aborto spontaneo e il parto prematuro (Tab. 1)¹⁰.

L'ipotesi attualmente più accreditata si basa sul fatto che, sia a livello deciduale che nel sangue periferico, durante la gravidanza predomini il pattern secretorio di tipo 2 (*shift* Th1/Th2), sotto l'influenza prevalente, ma non esclusiva, di fattori ormonali. Una volta indotto, lo *shift* Th1/Th2 si mantiene per tutta la gestazione fino alle fasi finali, allorquando si verificano ulteriori modificazioni in prossimità del parto.

Nella fase tardiva della gravidanza, si assiste ad una progressiva diminuzione dei *LT helper* e dei *NK*, che tendono a incrementare nuovamente nel puerperio^{11,12}.

TABELLA 1

Pattern secretori e ruolo delle citochine in gravidanza

Mod. da: Monochio, et al. Riv Med Lab. 2001¹⁰.

Cellule Th1 (produzione IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF α)

- Favoriscono l'impianto dell'ovulo fecondato
- Favoriscono l'inizio del travaglio
- Proteggono il feto nei confronti di infezioni virali e da *Toxoplasma gondii*
- Correlano con la poliabortività

Cellule Th2 (produzione IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL13)

- Favoriscono la regolare progressione della gravidanza
- Contrastano il parto pretermine o l'aborto spontaneo
- Migliorano alcune malattie autoimmuni durante la gravidanza (SM, AR)

Modificazioni periferiche



Alle **modificazioni locali** descritte, corrispondono **modificazioni del sistema immunitario materno a livello periferico**, anch'esse **sotto il controllo di ormoni e citochine**. La rilevanza di tali modificazioni è documentata anche dall'effetto della gravidanza sull'attività di malattia di alcune patologie autoimmuni. I casi più emblematici sono rappresentati dall'artrite reumatoide (AR) e dalla sclerosi multipla, che tendono a migliorare, e dal lupus eritematoso sistemico (LES), che tende ad aggravarsi^{2,5,13,14}.



A livello periferico, il numero totale dei linfociti materni rimane sostanzialmente stabile per tutta la durata della gravidanza, con una diminuzione relativa dei NK. Anche nei NK periferici si osserva una diminuita attività citolitica, così come a livello deciduale. Sebbene lo *shift* Th1/Th2 sia decisamente più consistente a livello dell'interfaccia materno-fetale, esistono evidenze crescenti che tale polarizzazione caratterizzi anche le cellule del sangue periferico della madre, come dimostrano i dati ottenuti in condizioni di poliabortività, ove tale *shift* non si realizza¹³.



Figura 1 Regolazione endocrina della risposta immunitaria.

Mod. da: Ragusa et al. Lupus. 2004¹⁵

FIGURA 1

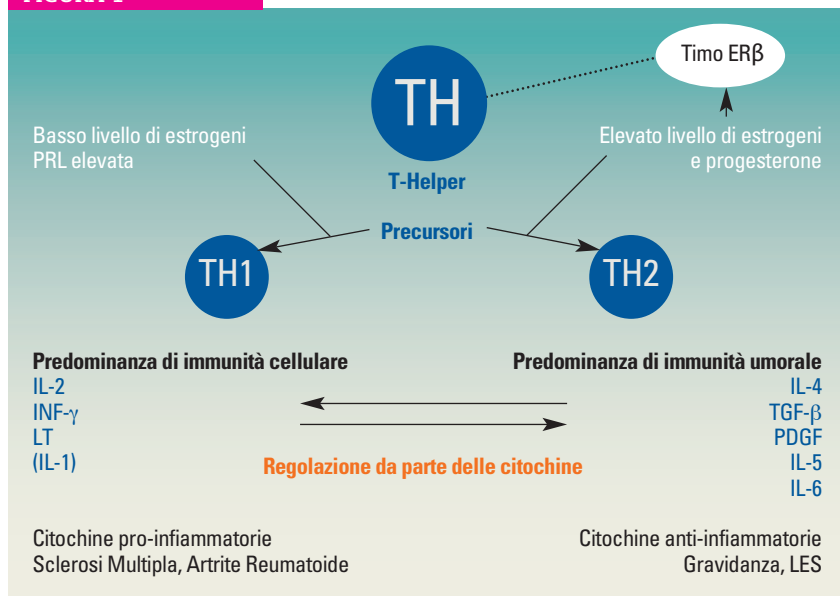
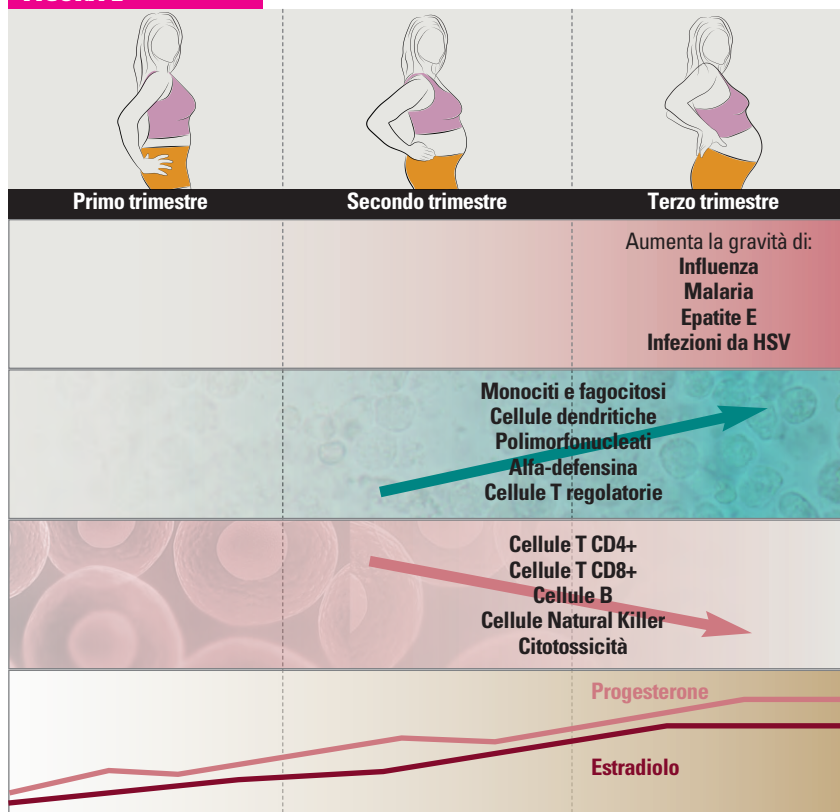


FIGURA 2



Th1/Th2 (pattern secretorio di tipo 2), che garantisce la tolleranza immunologica madre-bambino fino al momento del parto.

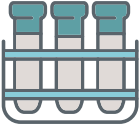
Il pattern secretorio di tipo 2 potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta alle infezioni virali respiratorie o agli autoantigeni, spiegando l'aumentata suscettibilità ad alcune infezioni e la loro maggiore gravità in gravidanza, come ad esempio l'influenza stagionale⁴. Ogni perturbazione del delicato equilibrio tra le varie popolazioni cellulari immunocompetenti, sia a livello periferico che deciduale, unitamente al difettoso funzionamento di uno o più dei molteplici meccanismi che presiedono alle strategie di protezione del feto nei confronti del sistema immunitario materno a livello placentare, rappresentano altrettante potenziali cause di uno sfavorevole esito gestazionale⁸.

Un ruolo particolarmente importante nella rimodulazione del sistema immunitario in gravidanza è sostenuto dagli ormoni sessuali (Fig. 1 e 2)^{5,15}.

L'estradiolo è in grado di potenziare diversi aspetti sia dell'immunità cellulare che umorale⁵. In generale, basse concentrazioni di estradiolo promuovono l'immunità cellulo-mediata, in particolare la risposta Th1, mentre elevate concentrazioni di estradiolo incrementano la risposta dei Th2 e l'immunità umorale⁵. Il progesterone è in grado di determinare una soppressione della risposta immunitaria materna e di alterare il rapporto Th1/Th2, con uno *shift* verso la risposta Th2^{5,15}.

Figura 2 Variazioni dei livelli ormonali e del sistema immunitario (SI) in gravidanza. Nel 2° e 3° trimestre di gravidanza, diminuisce l'attività delle cellule T, dei NK e probabilmente delle cellule B, mentre i livelli di -defensine (peptidi che lisano le membrane dei batteri), monociti, cellule dendritiche,

polimorfonucleati aumenta. Questi eventi sono correlati agli aumentati livelli di ormoni sessuali femminili e ad essi è verosimilmente riconducibile la maggiore suscettibilità in gravidanza di alcune infezioni. Mod. da: Kourtis et al. NEJM, 2014².



VACCINARE IN GRAVIDANZA: ISTRUZIONI PER L'USO

■ L'INFLUENZA E LE SUE COMPLICANZE IN GRAVIDANZA

L'influenza rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi in fase acuta e delle complicanze. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verificano dai 4 ai 50 milioni di casi di influenza e che 15.000/70.000 cittadini europei muoiono ogni anno per complicanze dell'influenza⁶.

I soggetti più a rischio di contrarre la patologia e di sviluppare complicanze, compresa una maggiore mortalità, sono, oltre agli anziani e alle persone con patologie croniche, le donne gravide ed i neonati nei primi mesi di vita¹⁶.

L'influenza contratta in corso di gravidanza determina un forte aumento dei decessi e dei tassi di ospedalizzazione per complicanze cardiopolmonari rispetto a quanto accade nella popolazione generale. Il 5% di tutti i decessi correlati all'influenza da H1N1 (nota anche come suina), nel corso della pandemia del 2009 si è verificato in corso di gravidanza, anche se le donne gravide rappresentavano solo l'1% della popolazione complessiva degli affetti. All'aumentato rischio di morte per influenza contratta in gravidanza, si aggiungono i rischi di esito gravidico avverso: aborti, nati morti, decessi neonatali, nascite pretermine, basso peso alla nascita¹⁶⁻²⁰. I neonati fino a 6 mesi, a causa dell'imaturità del sistema immunitario e cardiorespiratorio, sono maggiormente vulnerabili e soggetti a complicanze che richiedono il ricovero ospedaliero (polmonite, laringo-tracheo-bronchite, encefalopatia) e ad una mortalità più elevata²¹. Negli anni 2006-2012, attraverso procedure di *record-linkage** di flussi sanitari in 10 regioni (Lombardia, Piemonte, Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia), che coprono il 77% dei nati nel Paese, è stato stimato un rapporto di mortalità materna (MMR) pari a 9,2 decessi ogni 100.000 nati vivi.²² La sepsi risulta essere la quarta causa di mortalità materna diretta, responsabile del 7% di tutti i decessi. Il MMR specifico pari a 0,31 per 100.000 nati vivi comprende le morti dirette e indirette da sepsi



avvenute entro 42 giorni dall'esito della gravidanza²². Tra queste vanno considerate anche le morti indirette che includono anche i decessi dovuti all'influenza e alle infezioni respiratorie, che talvolta configurano quadri clinici di difficile identificazione e gestione clinica.

■ VACCINO ANTINFLUENZALE

Il vaccino antinfluenzale è efficace sempre, ma va offerto nel periodo stagionale di epidemia.

Le donne gravide raggiungono la sieroprotezione con tassi anticorpali simili a quelli delle donne non gravide, sebbene possano esserci alcune differenze individuali nella risposta anticorpale. Il vaccino somministrato durante la gravidanza protegge sia la mamma, riducendo il rischio di ricovero almeno del 50%, che il bambino, riducendo significativamente i casi di malattia e di otite nei primi due mesi di vita. I bambini nati da madri vaccinate hanno una riduzione del 61% della probabilità di ammalarsi di influenza nei primi 6 mesi e l'81% di riduzione dei ricoveri per le complicanze dell'influenza¹⁹. I dati di letteratura dimostrano una riduzione del rischio di prematurità e basso peso alla nascita in neonati nati da gestanti che

* *record-linkage*: integrazione delle informazioni provenienti da fonti di dati diverse, che permette la ricostruzione del percorso assistenziale e della storia clinica del paziente, per una corretta valutazione comparativa dell'efficacia, appropriatezza ed equità delle cure erogate e delle prestazioni fornite.

nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza avevano effettuato la vaccinazione anti-influenzale, così come una riduzione significativa del rischio di contrarre la malattia nei mesi successivi alla nascita e una riduzione del rischio di sviluppare infezioni delle alte vie respiratorie e otiti medie nei bambini al di sotto dei 12 mesi di vita⁶.

Diverse ricerche, fra cui uno studio condotto in Italia²³, hanno dimostrato la sicurezza della vaccinazione antinfluenzale in tutti i trimestri di gravidanza, tuttavia nel nostro paese è raccomandata e offerta gratuitamente a tutte le donne a partire dal secondo trimestre di gravidanza, ripetendo la somministrazione ad ogni gravidanza durante l'autunno-inverno⁶. L'OMS raccomanda la vaccinazione antinfluenzale in tutte le gravide dal 2005, mentre in Europa è raccomandata dal 2009, anno in cui si è verificata una pandemia influenzale (A/H1N1), particolarmente virulenta e con elevato tasso di mortalità. A livello internazionale, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata durante l'intera gravidanza, in Italia Il Ministero della Salute la raccomanda a tutte le donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (Ministero della Salute Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G.Prog. Manuale di formazione per il governo clinico: la sicurezza dei pazienti e degli operatori. 2012).

Le controindicazioni al vaccino antinfluenzale in gravidanza sono le stesse che valgono al di

fuori della gravidanza: sindrome di Guillain-Barre o neuropatia occorse entro 6 settimane da una precedente somministrazione o una reazione allergica grave a una precedente somministrazione o a un componente del vaccino²⁴.

■ DIFTERITE

L'agente patogeno è il *Corynebacterium diphteriae*. Si trasmette per contatto diretto con secrezioni naso-faringee e/o lesioni cutanee o, più raramente, con oggetti contaminati da secrezioni di un soggetto infetto. L'effetto patogeno, prodotto dalla tossina difterica, si manifesta a livello cardiaco con miocarditi, scompenso, aritmie; a livello dell'apparato respiratorio con la formazione di pseudo-membrane nella faringe e nella laringe, ingrossamento dei linfonodi ed edema dei tessuti molli. Se la malattia si localizza a livello laringeo è possibile il restringimento delle vie aeree con difficoltà respiratorie fino all'ostruzione ed alla morte. E' letale nel 5-10% dei casi, soprattutto <5 anni. Colpisce tutte le età, con una incidenza massima tra i 2 e i 5 anni. Grazie alla copertura vaccinale sono pochi i casi in Europa (ultimo caso in Italia nel 1996)²⁵.

■ TETANO

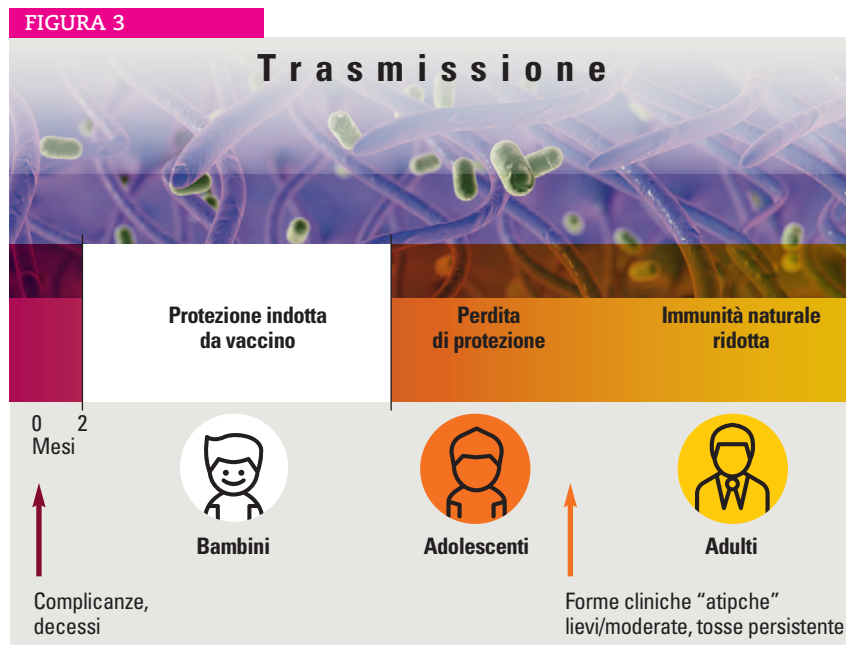
L'agente patogeno è il *Clostridium tetani*. Si trasmette mediante contatto con terriccio e materiale contaminato da spore tramite ferite, abrasioni ed altre soluzioni di continuo della pelle. Situazioni a rischio sono rappresentate anche da morsi di animali, ustioni, uso di droghe endovena e, ormai meno frequentemente, recisione di cordone ombelicale con strumenti contaminati (tetano neonatale). Nella sua forma più classica si manifesta con ipertono muscolare, spasmi, contrazioni parossistiche della muscolatura, possono inoltre comparire febbre alta, sudorazione profusa, tachicardia, instabilità pressoria e, nei casi più gravi, aritmie cardiache. Gli spasmi dei muscoli laringei e della muscolatura toracica possono causare asfissia e morte. Grazie alla vaccinazione, l'incidenza attuale in Italia è <1 caso su 1 milione di abitanti, registrandosi casi sporadici soprattutto fra adulti e anziani non protetti dalla vaccinazione²⁵.

■ PERTOSSE

La pertosse è causata dal batterio *Bordetella pertussis*. Si tratta di una malattia estremamente contagiosa, che si trasmette prevalentemente per via respiratoria attraverso le goccioline di saliva emesse con la tosse, gli starnuti o anche semplicemente parlando²⁶ (Fig. 3). La fonte più comune di infezione per il neonato sono la madre e i familiari²⁷. Il batterio esercita la sua azio-

Figura 3
Ciclo di trasmissione della pertosse.

Mod. da: Tozzi, et al. RIAP. 2012)²⁶



ne patogena sia direttamente, sia attraverso il rilascio di tossine che aumentano la produzione di muco nelle vie aeree, danneggiandole. Si caratterizza per parossismi violenti di tosse e stridore inspiratorio (motivo per cui è anche nota come tosse canina). Particolarmente pericolosa nei bambini al di sotto del primo anno di vita, può essere responsabile di morte per asfissia e di gravi complicanze che avvengono nel 5-6% dei casi. Tra le più temibili ricordiamo la broncopneumonia e l'encefalopatia che, oltre a risultare letale in quasi un terzo dei casi può lasciare danni neurologici permanenti in circa la metà dei sopravvissuti²⁸.

■ VACCINAZIONE ANTI-PERTOSSE E NUOVO PROFILO DEI SOGGETTI A RISCHIO

La vaccinazione contro la pertosse ha portato ad un progressivo calo dei casi di malattia negli ultimi decenni, ma, proprio in ragione della vaccinazione, anche ad una modificazione dell'epidemiologia e dell'esposizione ai rischi²⁹. L'uso diffuso del vaccino nell'infanzia protegge la popolazione pediatrica, mentre la popolazione di adolescenti e adulti, che hanno perso l'immunità vaccinale si ammalano di più (la protezione dal vaccino ha una durata limitata 5-7 anni, ma anche l'immunità acquisita dopo l'infezione naturale tende a sparire nel tempo), anche i neonati che non hanno ricevuto anticorpi materni sono più a rischio^{29, 30}.

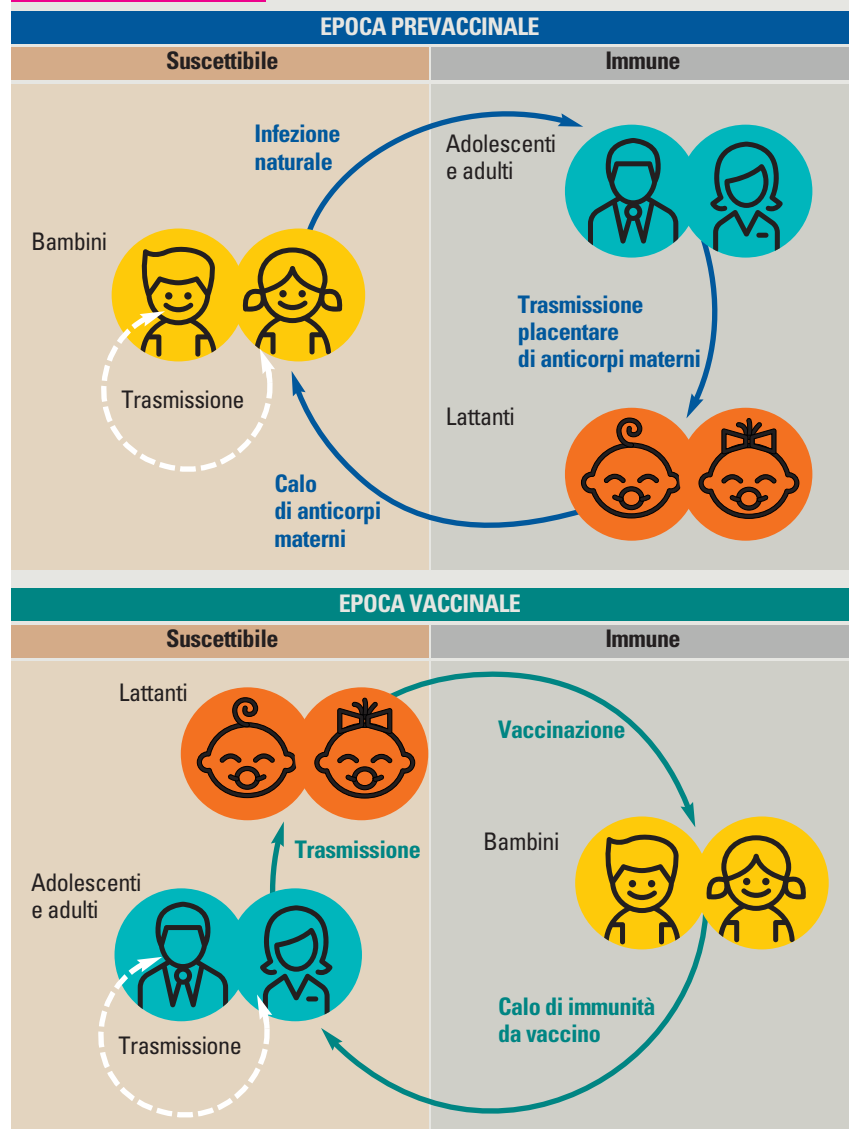
In epoca pre-vaccinale (prima del 1961), le donne in gravidanza avevano di regola un alto tasso anticorpale specifico (malattia naturale + richiami naturali), che proteggeva loro stesse e forniva al neonato una protezione passiva nelle prime epoche della vita. In epoca attuale, con l'introduzione del vaccino e in assenza di un richiamo durante l'adolescenza e nelle età successive, è stata abbattuta significativamente la quota di malattia nei bambini vaccinati, ma la maggior parte delle donne resta esposta al rischio di contagio in gravidanza e, allo stesso tempo, non è in grado di conferire al neonato la dovuta protezione attraverso il passaggio delle immunoglobuline transplacentari. Il bambino resta quindi esposto al rischio di contagio della malattia nell'età di massima gravità e rischio, quando ancora non è protetto dalla vaccinazione^{29,30} (Fig. 4).

Figura 4 Evoluzione epidemiologica della pertosse a seguito dell'introduzione del vaccino. In epoca pre-vaccinale la malattia colpiva in percentuale maggiore i bambini; gli adulti erano esposti a booster ricorrenti grazie alla libera

circolazione del patogeno, per cui le mamme trasmettevano una migliore protezione ai neonati grazie al passaggio transplacentare di anticorpi. L'uso diffuso del vaccino ha protetto la popolazione pediatrica, ma oggi il batterio circola comunque fra adolescenti e

adulti che hanno perso l'immunità vaccinale; in questo modo restano a rischio principalmente i neonati che non hanno ricevuto anticorpi materni e che sono più vulnerabili alla patologia e alle complicanze. Mod. da: Hewlett, 2005. NEJM³⁰.

FIGURA 4



■ VACCINAZIONE COMBINATA ANTI DIFTERITE-TETANO-PERTOSSE

Per difterite, tetano e pertosse sono disponibili diversi vaccini combinati contenenti tossoide difterico, tossoide tetanico e frazioni purificate di Bordetella pertussis (vaccino acellulare). I tossoidi antigenici contenuti nei vaccini, dopo trattamento di detossificazione chimica e attraverso il calore, hanno mantenuto il potere immunogeno delle rispettive tossine, ma hanno perso quello tossico. La vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse è disponibile in due forme: il DTPa, approvato per i bambini di età <7 anni e i vaccini con componenti dTpa per adolescenti e adulti. I vaccini con componenti dTpa, raccomandati nei soggetti dai 7 anni in su, contengono dosi ridotte delle componenti antigeniche.

Nello specifico, l'attuale PNPV 2017-2019 raccomanda il vaccino dTpa in singola dose per il richiamo degli adulti (da effettuare ogni 10 anni), nei soggetti di cui non si conosce lo stato di vaccinazione, nelle donne gravide (ad ogni gravidanza, preferibilmente a 27-36 settimane di gestazione), indipendentemente dall'intervallo temporale in cui si è effettuata una precedente dose di dTpa, oppure dopo il parto nelle donne che non hanno ricevuto il dTpa in gravidanza.

Il dTpa è sicuro in gravidanza^{5,31-33}. Una revisione sistematica del 2017, di studi principalmente osservazionali sul dTpa, somministrato a donne in gravidanza, non ha evidenziato alcun aumento degli esiti negativi nella madre, nel bambino o nella gravidanza, anche tra le donne³⁴.

Trattandosi di un vaccino inattivato, quindi non controindicato in gravidanza "per principio", l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha da tempo promosso la campagna per la vaccinazione di tutte le gravide dalla fine del secondo o nel terzo trimestre di gravidanza (almeno 15 giorni prima del parto), indipendentemente dallo stato di immunizzazione noto. Questa strategia si è dimostrata altamente efficace nel prevenire casi gravi di pertosse in gravide e neonati, oltre che sicura anche nei casi che avevano ricevuto in tempi recenti (anche solo due anni) altre dosi del vaccino³⁵. Il dTpa è raccomandato alle donne in gravidanza in molti Paesi^{36,37}. Anche in Italia, in Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017-2019), rac-

TABELLA 2

Stato vaccinale	N Casi (%)	N Controlli (%)	EV multivariabile*, % (IC 95%)
Totale	240 (%)	535 (%)	
Non vaccinati	104 (43.3)	177 (33.1)	Riferimento
Pre-gravidico	24 (10.0)	67 (12.5)	50.8 (2.1-75.2)
1°-2° trimestre	5 (2.1)	27 (5.1)	64.3 (-13.8-88.8)
3° trimestre	17 (7.1)	90 (16.8)	777 (48.3-90.4)
Post-parto	90 (37.5)	174 (32.5)	4.9 (-49.3-39.5)

Tabella 2 Efficacia della Vaccinazione dTpa nella prevenzione della pertosse.

Mod. da: Skoff et al. Clin Inf Dis. 2017³⁴

*EV: efficacia (effectiveness) vaccinale multivariata ottenuta a seguito dell'inclusione delle seguenti variabili nel modello finale: famiglia di almeno 2 componenti, livello di istruzione materno, membri della famiglia con diagnosi di pertosse, età del neonato (settimane).

comanda la vaccinazione delle donne durante il terzo trimestre di gravidanza. Un ampio studio caso-controllo (240 casi vs 535 controlli), ha confermato l'efficacia della vaccinazione anti-pertosse in gravidanza: solo il 17% delle madri dei lattanti che avevano contratto la pertosse aveva eseguito la vaccinazione in gravidanza, contro il 71% delle madri dei lattanti che non si erano ammalati (Tab. 2).³⁴

Altri studi hanno confermato efficacia e sicurezza del vaccino antipertosse somministrato in gravidanza^{28,38-40}. I vaccini di nuova generazione "acellulari", che contengono cioè solo alcune parti proteiche dei patogeni inattivati, hanno dimostrato pari efficacia ma una maggiore sicurezza⁴¹.

Il momento migliore per la vaccinazione è tra la 28° e la 32° settimana. In questa finestra temporale, infatti, è massima la quantità di anticorpi materni che riesce a passare la placenta e a raggiungere il feto^{5,28,33}.

■ CONTROINDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE

Unica controindicazione alla vaccinazione, anche in gravidanza, è la storia di reazione allergica grave a seguito di una precedente somministrazione o a un componente del vaccino. Non costituiscono invece controindicazioni l'anamnesi di pertosse o di recente somministrazione di vaccino antitetanico⁴².

FIGURA 5

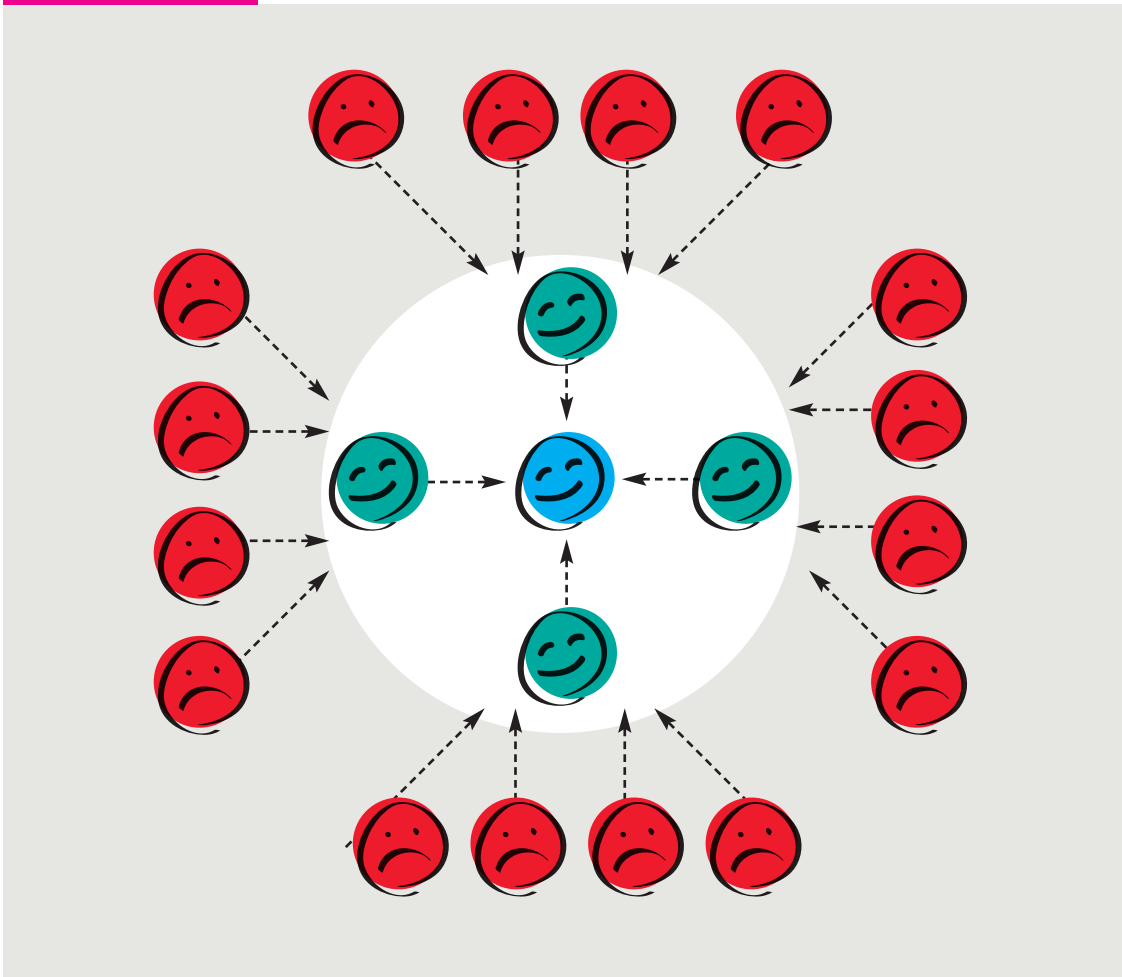


Figura 5

La strategia del bozzolo
(cocoon strategy).

Mod. da: Wiley, et al.
Vaccine 2013²⁷

-  Infetto
-  Immune
-  Suscettibile

LA STRATEGIA DEL BOZZOLO ("COCOON STRATEGY")

La strategia del bozzolo ("Cocoon Strategy") promossa dall'Accademia Americana di Pediatria, prevede che le madri non vaccinate in gravidanza con dTpa dovrebbero esserlo prima della dimissione insieme a tutti i contatti stretti, per garantire al neonato nelle prime fasi della vita, quelle in cui è più esposto al rischio, una protezione indiretta (Fig. 5).²⁷

La strategia del bozzolo è stata sperimentata con successo in alcune realtà internazionali ed è menzionata nella Proposta di Calendario Vaccinale per gli adulti e gli anziani della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e

Sanità Pubblica. Tra i vantaggi offerti da tale strategia, vi è non solo la protezione dalla pertosse, ma anche l'aumento delle coperture dei richiami per tetano e difterite nell'adulto. L'introduzione di questa strategia in Italia presenta alcune criticità, emerse anche in altre esperienze internazionali, in quanto richiede il coordinamento e la collaborazione di diverse realtà operative (per esempio, Dipartimento Materno-Infantile, Servizi Vaccinali, ecc.), spesso dislocate in sedi differenti. Inoltre, è necessario affrontare superare le resistenze e la diffidenza di più persone sane, l'aspetto forse più spinoso.



LE RACCOMANDAZIONI DEL MINISTERO DELLA SALUTE SULLE VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA

I vaccini raccomandati in gravidanza sono quelli contro l'influenza stagionale e il vaccino combinato difterite-tetano-pertosse (dTpa). Il vaccino antinfluenzale è in realtà sicuro in tutte le fasi della gravidanza, tuttavia si raccomanda la sua somministrazione nel 2°-3° trimestre a scopo precauzionale, se in questa fase della gravi-

danza la gestante si trova nella stagione epidemica. Il dTpa è raccomandato nel 3° trimestre, idealmente alla 28° settimana. Alcune vaccinazioni non sono raccomandate per motivi precauzionali o per l'assenza di un rischio consistente di infezione, altre per mancanza di dati (HPV), molte possono semplicemente essere rimandate, mentre sono controindicati i vaccini con virus vivi attenuati (Tab. 3).

TABELLA 3

VACCINI CONSIGLIATI DI ROUTINE IN GRAVIDANZA

Vaccini inattivati	Raccomandazione	Note
	Consigliato per tutte le donne in gravidanza, in qualsiasi fase della gravidanza, in particolare quelle che saranno nel secondo o terzo trimestre di gravidanza durante la stagione influenzale.	Vi è evidenza dagli studi clinici e studi osservazionali che non vi è alcun aumento del rischio di difetti congeniti o effetti negativi per il feto di donne che sono state vaccinate contro l'influenza durante la gravidanza. La vaccinazione protegge sia la madre, in quanto la gravidanza aumenta il rischio di una forma grave e complicata di influenza, sia il suo bambino appena nato nei primi mesi dopo la nascita.
Difterite, tetano-pertosse (dTpa)	dTpa è raccomandato come singola dose durante il terzo trimestre di ogni gravidanza (27-32 settimane)	La vaccinazione contro la pertosse durante il terzo trimestre di gravidanza si è dimostrata essere più efficace nel ridurre il rischio di pertosse neonatale rispetto alla materna dopo il parto. Gli studi effettuati non hanno evidenziato un aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza legati alla vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza.

VACCINI NON ROUTINARIAMENTE RACCOMANDATI IN GRAVIDANZA

Vaccini batterici inattivati	Raccomandazione	Note
vaccino contro difterite- tetano (dt)	Non raccomandato di routine Può essere dato in determinate circostanze, come ad esempio per la gestione di una ferita a rischio di tetano	Il vaccino anti tetanico e il vaccino antidifterico sono stati ampiamente utilizzati nelle donne in gravidanza senza un aumento del rischio di anomalie congenite nei feti di donne che erano stati vaccinati durante la gravidanza.
vaccino colera (orale)	Non consigliato di routine	Ci sono dati limitati sulla sicurezza del vaccino del colera orale in gravidanza.
Haemophilus influenzae tipo b (Hib) vaccino	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia invasiva da Hib (ad esempio con asplenia)	I dati disponibili sono limitati, ma suggeriscono che è improbabile che l'uso del vaccino Hib in donne in gravidanza abbia effetti negativi sulla esiti della gravidanza.
vaccini meningococcico coniugato (MenC-MenACWY)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia invasiva meningococcica	Ci sono dati limitati sulla sicurezza dei vaccini coniugati meningococcici in gravidanza. Dove clinicamente indicato, il vaccino meningococco coniugato (MenC-IVenACWY) può essere somministrato a donne in gravidanza.
vaccino meningococcico B (MenB)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia invasiva meningococcica	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti negativi.
vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13)	Non consigliato di routine	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti negativi.

TABELLA 3 SEQUE

vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia pneumococcica invasiva (IPD) (ad esempio con asplenia, immunocompromissione, cerebrospinale perdita di liquido) che non hanno ricevuto PPV23 negli ultimi 5 anni (e purché non hanno ricevuto 2 dosi precedenti)	PPV23 è stato somministrato in gravidanza, nel contesto di studi clinici con nessuna evidenza di effetti negativi; tuttavia, i dati sono limitati. Dove clinicamente indicato, PPV23 può essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile con fattori di rischio noti per IPD (compresi i fumatori) dovrebbero essere vaccinate prima della gravidanza, secondo le raccomandazioni.
Vaccino polisaccaridico contro il tifo (TyphimVi)	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza che viaggiano in paesi endemici dove la qualità dell'acqua e servizi igienico-sanitari è scadente	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata direttamente valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti negativi.
vaccini virali inattivati	Raccomandazione	Note
Vaccino dell'epatite A	Non raccomandata di routine può essere somministrato a donne in gravidanza suscettibili che viaggiano in zone di moderata ad alta endemicità o coloro che sono ad aumentato rischio di esposizione attraverso fattori di stile di vita, o in cui gli esiti gravi possono essere previsto (ad esempio preesistente malattia epatica)	Sono disponibili dati limitati. Epatite A vaccino deve essere somministrato a donne in gravidanza che sono non-immuni e ad aumentato rischio di epatite A.
Vaccino dell'epatite B	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza suscettibili, per le quali sarebbe altrimenti raccomandato, ad esempio, come profilassi post-esposizione in una donna incinta non immune con una significativa esposizione ad una fonte HBsAg-positiva	Sono disponibili dati limitati. Il vaccino per l'epatite B vaccino deve essere somministrato a donne in gravidanza che sono non-immuni e ad aumentato rischio per l'epatite B.
Vaccino per l'Encefalite giapponese (EG)	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza ad alto rischio di contrarre EG	Sono disponibili dati limitati ed incerti. L'infezione EG è associata ad aborto spontaneo, e le donne che sono ad alto rischio di EG dovrebbero essere valutate per la necessità di vaccinazione. Dove il rischio di malattia EG è alto, le donne in gravidanza devono essere vaccinate con il vaccino inattivato.
vaccino della poliomielite inattivato (IPV)	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza ad alto rischio di esposizione al poliovirus (ad esempio, viaggi in paesi endemici)	I dati disponibili limitati suggeriscono che è improbabile che l'uso del vaccino della poliomielite inattivato nelle donne in gravidanza abbia effetti negativi sull'esito della gravidanza. IPV deve essere somministrato a donne in gravidanza quando chiaramente indicato.

VACCINI NON RACCOMANDATI IN GRAVIDANZA

vaccini virali inattivati	Raccomandazione	Note
Vaccino contro il Papillomavirus umano (HPV)	Non consigliato	Anche se la vaccinazione HPV non è raccomandata durante la gravidanza, le evidenze da studi clinici e dati limitati provenienti da studi osservazionali in cui vaccino contro l'HPV è stata inavvertitamente somministrato durante la gravidanza, indicano che non vi è alcun aumento del rischio di effetti negativi sul feto. In caso di gravidanza, il completamento di un corso di 3 dosi di vaccinazione deve essere posticipata fino a dopo il parto.
Vaccini vivi attenuati virali	Raccomandazione	Note
vaccino contro la febbre gialla	Non consigliato	Le donne in gravidanza devono essere avvisate di non andare in aree rurali endemiche per i febbre gialla. Tuttavia, quando viaggio in un paese a rischio è inevitabile, queste donne dovrebbero essere vaccinate. Il vaccino contro la febbre gialla è stato somministrato a un gran numero di donne in gravidanza senza esiti negativi.

TABELLA 3 **SEGUE****VACCINI CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA**

Vaccini vivi attenuati batteriche	Raccomandazione	Note
vaccino BCG	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Il vaccino BCG non ha dimostrato di causare danni al feto.
vaccino orale tifo	controindicato	Ci sono pochi dati disponibili (studi su animali), che suggeriscono che non vi è un aumento del verificarsi di danni al feto con vaccino orale vivo attenuato. È preferibile utilizzare il vaccino inattivato polisaccaridico (vedi sopra).
Vaccini vivi attenuati virali	Raccomandazione	Note
Vaccino Morbillo-parotite-rosolia (MMR) o vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV)	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Nonostante le preoccupazioni che il virus vivo attenuato della rosolia possa causare anomalie congenite, il vaccino anti rosolia (sia monovalenti o come MMR) è stato dato alle donne in gravidanza (di solito involontariamente) senza danni al feto. Anche se il virus della rosolia può infettare il feto, per vaccino somministrato all'inizio della gravidanza, non vi è alcuna prova che provochi la sindrome da rosolia congenita nei bambini nati da madri suscettibili. la vaccinazione contro la rosolia inavvertitamente effettuata in gravidanza non è un'indicazione per l'interruzione di gravidanza. Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione. È raccomandato vaccinare le donne suscettibili nel post-partum.
vaccino contro il rotavirus	controindicato	I vaccini contro il rotavirus non sono registrati o raccomandati per l'uso negli adolescenti o adulti.
vaccino contro la varicella	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. La Sindrome da varicella congenita non è stato identificato nelle donne che sono state inavvertitamente vaccinate con il vaccino della varicella all'inizio della gravidanza. Le donne in età fertile dovrebbero evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione.
vaccino contro l'herpes zoster	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Le donne in età fertile è improbabile che ricevano la vaccinazione: il vaccino anti zoster è registrato per l'uso in persone 50 anni di età. Se sono state inavvertitamente vaccinate donne in età fertile. Dovrebbero evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione.



ASPETTI DI COUNSELLING

Il *counselling* vaccinale non può prescindere dalla conoscenza dei **fattori determinanti dell'esitazione vaccinale**, ovvero quell'insieme di credenze contestuali o individuali, che concorrono a determinare il rifiuto e la mancanza di fiducia nei vaccini in generale, o in un vaccino in particolare²⁴. Questi aspetti sono stati approfonditi da un gruppo di lavoro dell'OMS (*Strategic Advisory Group of Experts -SAGE*), che ha elaborato il seguente modello (Fig. 6).⁴²

Per dissipare i dubbi e le false credenze sui vaccini non si può prescindere da un ascolto attivo, mirato ad accogliere tutte le perplessità, che devono essere sviscerate e restituite in forma corretta. È utile spiegare, in modo semplice e comprensibile, il significato di Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), in contrapposizione alle esperienze personali, alle opinioni di persone non esperte, o alle informazioni trovate in rete senza alcuna base scientifica solida. L'informazione deve essere completa, cioè deve fornire anche informazioni sui rischi del non vaccinarsi, quindi delle complicità delle patologie e della probabilità che queste si verifichino. È molto utile confrontare poi i rischi dei vaccini con quelli delle patologie protette da vaccini. In genere le persone sono portate a credere che gli effetti indesiderati capiteranno sicuramente a loro, mentre le complicità delle patologie protette dal vaccino capiteranno agli altri. Questo tipo di *bias* si può correggere con i "dati alla mano", meglio se con l'aiuto di opuscoli informativi illustrati.⁴³

Figura 6

Modello di counselling vaccinale.

Mod. Da: Larson et al. Vaccines. 2014⁴²

FIGURA 6

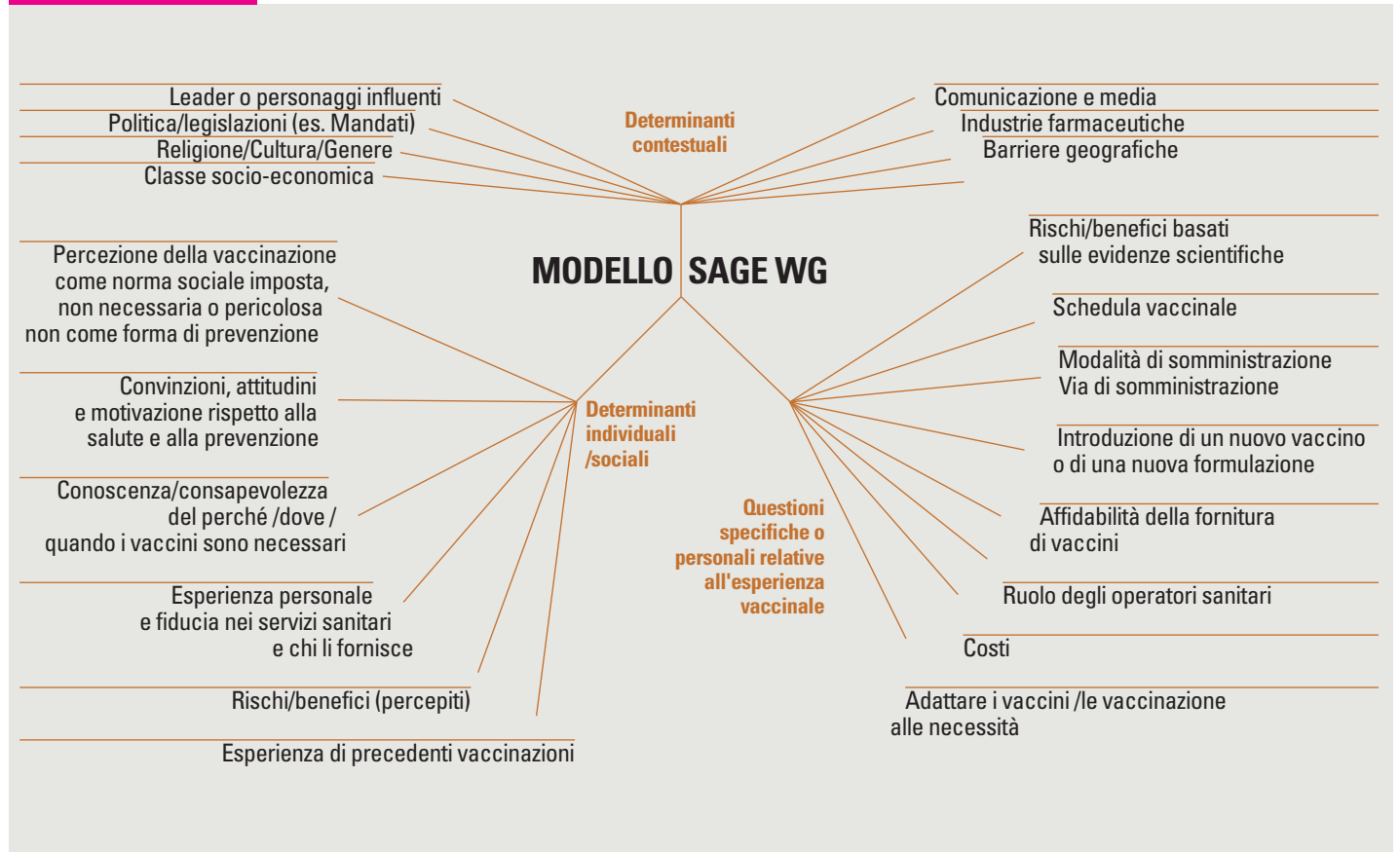


TABELLA 4

VACCINAZIONI PRIMA DEL CONCEPIMENTO		NOTE
Raccomandate	Morbillo, parotite, rosolia (MPR), varicella	Se non vaccinata e anamnesticamente negativa anche solo a una delle malattie elencate. Programmare la gravidanza 4 settimane dopo la vaccinazione.
	dTpa	Richiamo ogni 10 anni
	HPV	Se non effettuata la vaccinazione prima del 12° anno di età si può recuperare in età adulta.
VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA		NOTE
Raccomandate	dTpa	Nel terzo trimestre, idealmente intorno alla 28° settimana, ad ogni gravidanza, indipendentemente dalla storia clinica e vaccinale.
	Influenza stagionale (inattivato)	Donne che all'inizio o nel corso della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza (ad ogni gravidanza).
Controindicate	Vaccini vivi attenuati (MPR, varicella, zoster, BCG)	Se somministrati inavvertitamente non comportano indicazioni alla interruzione volontaria di gravidanza.
Non raccomandate per dati non disponibili	HPV, pneumococco, tifo	Se somministrati inavvertitamente non comportano indicazioni alla interruzione volontaria di gravidanza.
Possibili a seguito di una valutazione personalizzata rischio/beneficio	Epatite A, Epatite B, meningococco, colera, febbre gialla, rabbia.	Se somministrati inavvertitamente non comportano indicazioni alla interruzione volontaria di gravidanza.
VACCINAZIONI NEL PUERPERIO		NOTE
Raccomandate	MPR e varicella	Se la donna non è stata vaccinata ed è anamnesticamente negativa anche solo a una della patologie.
	dTpa	Se la donna non è stata vaccinata in gravidanza. In tale evenienza è opportuna la vaccinazione dei contatti stretti (« <i>cocoon strategy</i> »).

Tabella 4

Le vaccinazioni raccomandate per le donne che programmano una gravidanza o si trovano in gravidanza o nel puerperio.



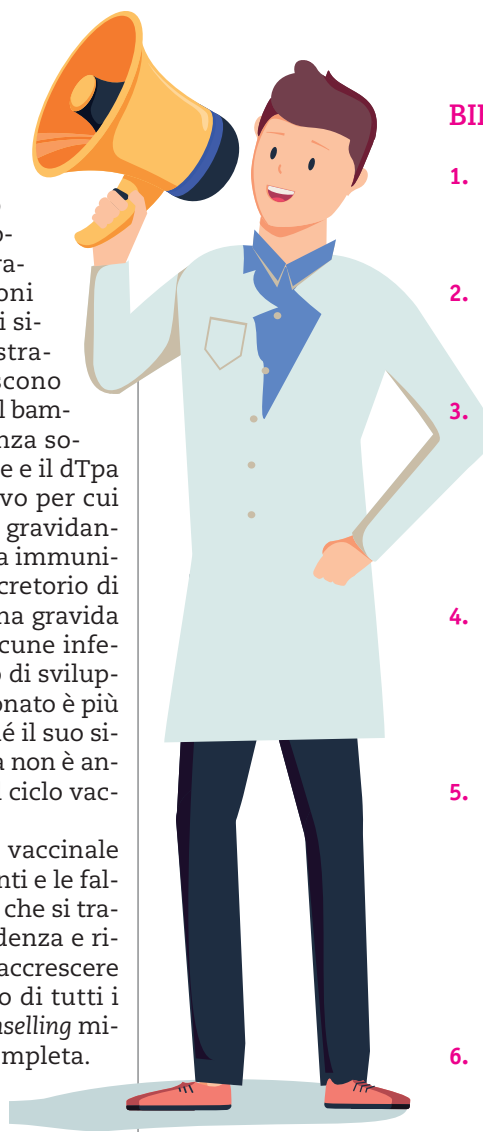
SCHEMA VACCINALE PER UNA PROTEZIONE OTTIMALE DI MADRE E BAMBINO

La protezione ottimale della madre e del bambino dovrebbe iniziare, se possibile, prima del concepimento, essendo alcune vaccinazioni non indicate in gravidanza, anche solo per dati insufficienti sulla sicurezza. Nello schema seguente (Tab. 4), sono sintetizzate le vaccinazioni da consigliare nelle donne prima del concepimento, durante la gravidanza ed il puerperio⁶.

CONCLUSIONI

Le vaccinazioni sono da sempre considerate, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive, uno strumento di comprovata efficacia, costo-efficacia e sicurezza. Anche in gravidanza i vaccini alcune vaccinazioni hanno mostrato un elevato profilo di sicurezza. Se e consiglia la somministrazione nel 2°-3° trimestre e conferiscono una doppia protezione, alla madre e al bambino. I vaccini consigliati in gravidanza sono quelli contro l'influenza stagionale e il dTpa (difterite -tetano- pertosse). Il motivo per cui vengono consigliati questi vaccini in gravidanza è che la rimodulazione del sistema immunitario, con prevalenza del pattern secretorio di tipo 2 (*shift* Th1/Th2), espone la donna gravida ad una maggiore vulnerabilità ad alcune infezioni nonché ad un maggiore rischio di sviluppo di complicanze serie. Anche il neonato è più vulnerabile a queste patologie, perché il suo sistema di immunità specifica acquisita non è ancora maturo e non può completare il ciclo vaccinale prima del 6° mese.

La barriera principale alla copertura vaccinale estesa è la disinformazione degli utenti e le false credenze, spesso acquisite in rete, che si traducono in un atteggiamento di diffidenza e rifiuto. Per superare questa barriera e accrescere la fiducia è importante il contributo di tutti i professionisti del settore con un *counselling* mirato all'ascolto e all'informazione completa.



BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Safety of immunization in pregnancy. A review of the evidence. 2014.
2. Kourtis AP, et al. Pregnancy and Infection. *NEJM*. 2014; 370:2211-8.
3. Martin R, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010; 1 (4): 367-382.
4. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63(6): 425-433.
5. Vojtek I, et al. Maternal immunization: Where are we now and how to move forward? *Annals of Medicine*. 2018. DOI: 10.1080/07853890.2017.1421320.
6. Ministero della Salute. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza. Agosto 2018.
7. Kammerer U, et al. Immunology of human endometrium. *Immunobiology*. 2004; 209: 569-74.
8. Jamieson DJ, et al. Emerging Infections and Pregnancy. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12(11): 1638-1643.
9. King A. Uterine lymphocytes and decidualization. *Hum Reprod Update*. 2000; 6: 28-36.
10. Monochio F, et al. Immunologia della gravidanza e sua valutazione in laboratorio. *Riv Med Lab*. 2001;2 (4): 9-14.
11. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol*. 2000; 47: 87-103.
12. Ho HN, et al. Distribution of Th1 and Th2 cell populations in human peripheral and decidual T cells from normal and anembryonic pregnancies. *Fertil Steril*. 2001; 76: 797-803.
13. Govoni M, et al. Il sistema immunitario in gravidanza: modificazioni, adattamenti e risposte patologiche. *Riv It Ost Gin*. 2006; 10:504-512.
14. Borchers AT, et al. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun*. 2010; 34(3):J287-99.
15. Ragusa A, et al. Progesterone supplement in pregnancy: an immunologic therapy? *Lupus*. 2004; 13(9):639-42.
16. Fell BD, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final

- report of a World Health Organization working group. *Vaccine*. 2017; 35: 2578-5750.
17. Neuzil KM, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998; 148(11):1094-102.
 18. Pierce M, et al. S. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d3214.
 19. Mc Carthy M. Vaccinating pregnant women against flu reduces newborns' risk of infection, study finds. *BMJ*. 2016; 353:i2469.
 20. Häberg SE, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza infection or vaccination during pregnancy. *N Engl J Med*. 2013; 368(4): 333-340.
 21. Blanchard-Rohner G, Eberhardt Christiane S. Review of maternal immunization during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly*. 2017;147: w14526.
 22. Donati S, et al. and the Regional maternal mortality working group Maternal mortality in Italy: results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scandinav*. 2018; DOI:10.1111/aogs.13415
 23. Fabiani M, et al. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine*. 2015; 5; 33 (19): 2240-2247.
 24. Gallo G, et al. (a cura di) - Ministero della Salute. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. 2018. www.salute.gov.it.
 25. Tozzi AE, et al. Riduzione del rischio di pertosse nel neonato mediante vaccinazione: la strategia cocoon in Italia. *RIAP*. 2012; Suppl. 3.
 26. Wiley KE, et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013; 31:618-625.
 27. Healy CM. Pertussis vaccination in pregnancy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12 (8): 1972-1981.
 28. Mazzilli S, et al. Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. *Ann Ig*. 2018; 30: 346-363.
 29. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med*. 2005; 352(12):1215-22.
 30. McMillan M, et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017; 129:560.
 31. Sukumaran L, et al. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics*. 2018.
 32. Marshal H, et al. Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12 (4): 848-856.
 33. Skoff TH, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(12):1977-83.
 34. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. 2011.
 35. Munoz FM, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (17):1760-9.
 36. Forsyth K, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015;135 (6): e1475-82.
 37. Bechini A, et al. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. *Vaccine*. 2012; 30(35):5179-90
 38. Gall SA, et al. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204: 334.e1-5.
 39. Petousis-Harris H, et al. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ*. 2016; 6:e010911.
 40. Gabutti G. Pertussis: Current perspectives on epidemiology and prevention. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015; 11:1, 108-117.
 41. Larson HJ, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine* 2014; 32: 2150-2159.
 42. D'Alessandro A, et al. Vaccination knowledge and acceptability among pregnant women in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018; DOI: 10.1080/21645515.2018.1483809.

Numero
monografico

**Vaccini in
gravidanza**

AGOGI
ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI

**Rivista *di* ostetricia
ginecologia pratica
e medicina perinatale**

VOL. XXXII N. 1/2018

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani
e dell'European Society of Breast Echography

Realizzato con il supporto incondizionato di

SANOFI PASTEUR 