

a cura di SONIA GALLO \*, ALESSIO SGRELLI \*\* e MAURIZIO SILVESTRI \*\*\*°

\*Dirigente medico Responsabile servizio vaccinazioni Spoleto

\*\*Dirigente medico Uoc Medicina Ospedale San Matteo degli Infermi di Spoleto

\*\*\*Dirigente medico Uoc ostetricia e ginecologia Ospedale San Matteo degli Infermi di Spoleto

° Consiglio Direttivo Aogoi



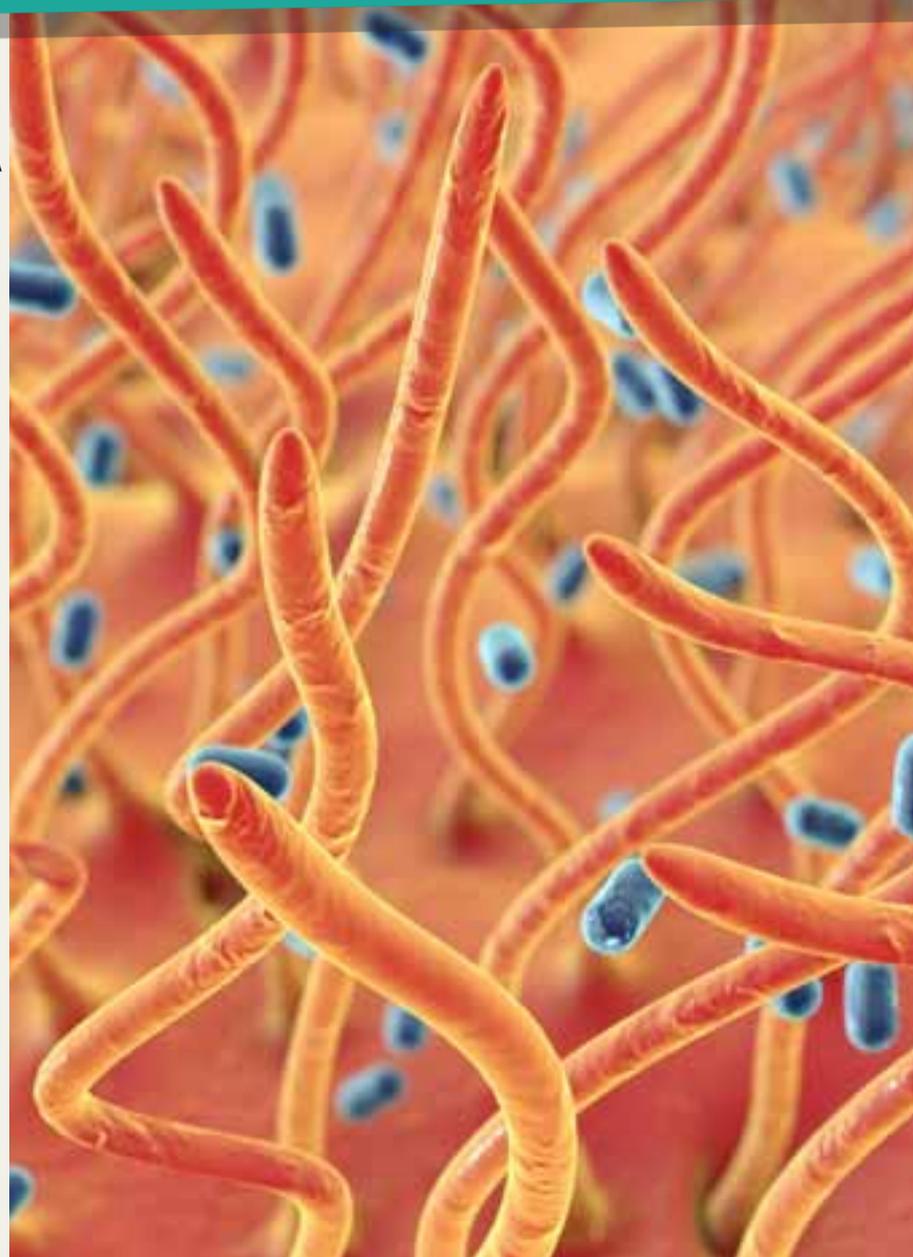
# LA PERTOSSE

## UN GRANDE PROBLEMA PER I PIÙ PICCOLI CHE POSSIAMO PREVENIRE IN GRAVIDANZA

**In Italia la pertosse costituisce un rilevante problema di sanità pubblica, trattandosi di una malattia contagiosa e molto grave nel bambino piccolo.**

**Oltre il 95% dei neonati che contrae la pertosse richiede l'ospedalizzazione!**

**Per questo è importante che il ginecologo cominci ad informare le gestanti di questa opportunità di salute per il nascituro e le invii ai Centri Vaccinali dove potranno ricevere tutte le informazioni aggiuntive e sciogliere gli eventuali dubbi in merito alla vaccinazione in gravidanza.**



## Introduzione

La pertosse è una malattia infettiva altamente contagiosa, causata dal batterio *Bordetella pertussis*, che si verifica soprattutto nei bambini e negli adolescenti. Grazie alle pratiche vaccinali e assistenziali si è ridotto notevolmente il suo livello di letalità ma rimane una patologia pericolosa e spesso letale soprattutto durante il primo anno di vita. In Italia più della metà dei ricoveri per pertosse si verifica sotto l'anno di vita, soprattutto nel primo semestre.

Per questo anche nel nostro Paese viene raccomandata dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 (PNPV) emanato dal Ministero della Salute la vaccinazione delle donne nell'ultimo trimestre di gravidanza affinché attraverso il passaggio di anticorpi venga protetto il lattante ancora non vaccinato. Le strategie per proteggere i neonati e ridurre il rischio di pertosse nel primo anno di vita sono rappresentate da: immunizzazione materna con vaccino somministrato durante la gravidanza, immunizzazione pediatrica con vaccinazione secondo Calendario e la strategia complementare di vaccinazione dei principali contatti del neonato fino alla sua vaccinazione, ovvero il "Cocooning".

## Epidemiologia

**La pertosse costituisce un rilevante problema di sanità pubblica per la mancata persistenza della protezione immunitaria nel lungo termine e la severità del quadro clinico nei neonati non vaccinati o vaccinati in modo incompleto.**

Dati statunitensi riportano un progressivo aumento dell'incidenza della Pertosse negli anni successivi al 2005, in particolare nei bambini al di sotto dei 10 anni. Preoccupanti sono i picchi di incidenza nei lattanti che si attestano attorno a 130/100.000 nel 2015. Anche in Europa è stato osservato un analogo incremento, con l'incidenza che nella popolazione generale è passata da 4.4/100.000 nel 2010 a 9.3/100.000 nel 2014, con picchi di 50/100.000 nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Le cause del fenomeno potrebbero essere dovute a: disponibilità di test diagnostici più sensibili e maggior consapevolezza della malattia da parte dei professionisti; inadeguatezza dei piani vaccinali; scarsa adesione della popolazione; ridotta risposta immunitaria indotta dal vaccino acellulare rispetto al vaccino intero ed evoluzione di ceppi circolanti in grado di evadere l'immunità indotta dal vaccino.

**In Italia mancano dati epidemiologici precisi**, a causa di una non ottimale sorveglianza da parte degli operatori sanitari e frequenti sotto-diagnosi e/o sotto-notifica. Questo contribuisce alla scarsa percezione della diffusione della pertosse nel nostro paese da parte degli operatori sanitari, dei pediatri di famiglia e dei medici di medicina generale.

I dati disponibili indicano che tra i ricoveri per pertosse la maggior parte è rappresentata da bambini sotto l'anno di vita. In un lavoro italiano, sono stati analizzati 7.102 ricoveri per pertosse (diagnosi principale) nel periodo 2001-2014 per tutte le fasce d'età; tra questi, il 63,6% dei ricoveri si è riscontrato in pazienti <1 anno (tasso ospedalizzazione = 59/100.000).

Inoltre le rilevazioni recentemente condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (Iss) hanno confermato come la pertosse sia molto diffusa anche 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. **La conclusione degli Autori dell'Iss è che *B. pertussis* circola ampiamente nella popolazione italiana e gli stessi raccomandano di aumentare le coperture vaccinali anche nell'adulto, in linea con quanto già indicato dal PNPV.**

**Una delle principali cause di tale diffusione è da ricercarsi con molta probabilità nelle non ottimali coperture vaccinali.** Infatti, se pure dal 2002 al 2013 ci si è attestati su coperture vaccinali per pertosse superiori al 95% a 24 mesi di vita (dati sito web Ministero Salute), lo stesso non può dirsi per le coperture in età prescolare e nell'adolescente, per le quali manca oltretutto un osservatorio nazionale.

La riduzione progressiva delle coperture vaccinali al crescere dell'età della popolazione non può che favorire la circolazione di *B. pertussis* e l'incremento dei casi di pertosse.

## Clinica della pertosse

**Nel tempo questa malattia ha avuto diverse definizioni: tosse convulsa per le convulsioni che possono aversi a seguito delle complicanze neurologiche (encefalopatia pertossica), tosse canina per l'inspirazione profonda rumorosa, sibilante che segue i 5-10 colpi di tosse (paragonata anche al canto del gallo), tosse dei 100 giorni poiché la tosse può persistere per 10 settimane o più.**

La pertosse è un'infezione ubiquitaria con riacutizzazioni epidemiche prevalentemente in inverno e primavera che hanno una ciclicità di 3-5 anni. Si verifica solo negli esseri umani e i serbatoi sono prevalentemente persone asintomatiche. È causata da un batterio denominato *Bordetella pertussis*, un coccobacillo gram-negativo immobile ed asporigeno.

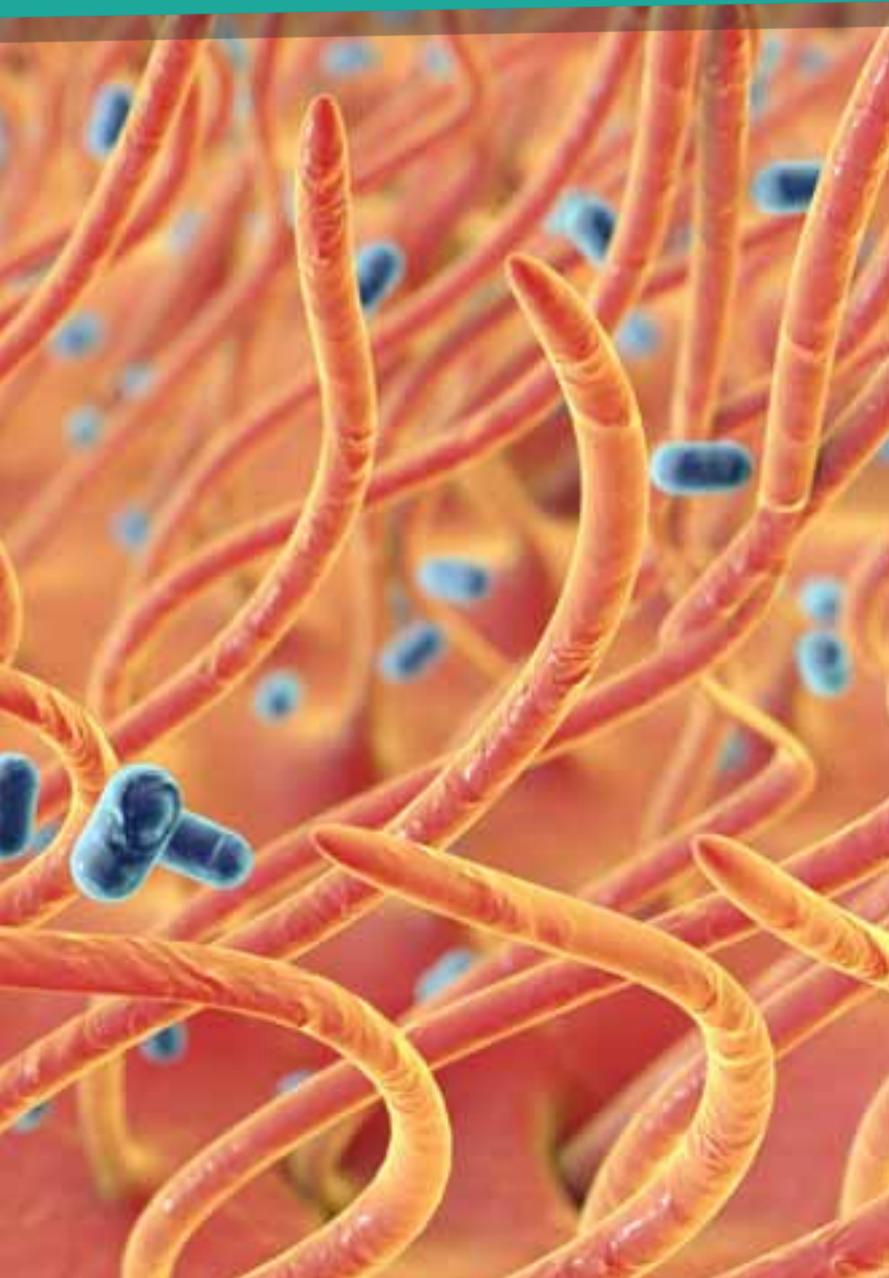
**Il contagio avviene per via di goccioline di saliva da soggetto infetto** (spesso adulto con sintomatologia paucisintomatica) e, vista la scarsa resistenza del batterio all'ambiente esterno, solo per via diretta. La contagiosità va dalla fine dell'incubazione alla III-IV settimana di malattia. L'incubazione dura fino a 3 settimane ma in genere è di circa 10 giorni.

All'inizio i **sintomi** sono quelli di un'infezione non specifica delle alte vie respiratorie che poi progrediscono in tosse parossistica spasmodica che terminano in una inspirazione prolungata. **Clinicamente ci sono 3 fasi della malattia** della durata ognuna di 2 settimane circa: stadio catarrale, parossistico e di convalescenza. Lo stadio catarrale è clinicamente simile ad una forma influenzale (febbre e tosse) ma molto contagioso. La fase successiva, quella parossistica, è caratterizzata da accessi di tosse spasmodica inizialmente catarrale e poi secca con inspirazione rumorosa a glottide



La riduzione progressiva delle coperture vaccinali al crescere dell'età della popolazione non può che favorire la circolazione di *B. pertussis* e l'incremento dei casi di pertosse.

Il batterio *Bordetella pertussis*



chiusa e forte sofferenza del paziente. Tali episodi si possono presentare fino a 40 volte/die. Il periodo di convalescenza è caratterizzato dalla progressiva scomparsa della sintomatologia che può necessitare anche di mesi. La tosse parossistica può essere grave e protratta ed è la causa principale della morbilità associata a tale infezione ed è probabilmente dovuta ad un danno citopatico a carico delle cellule ciliate delle vie respiratorie. La sua risoluzione richiede la spontanea riepitelizzazione dell'endotelio, che può richiedere molte settimane.

**Nelle donne in gravidanza**, a differenza dei bambini e adolescenti, i sintomi della pertosse si presentano più sfumati e nelle prime settimane dopo il contagio viene scambiata per una semplice bronchite. Particolare è l'astenia che l'accompagna.

Se la gestante contrae l'infezione in prossimità del parto, trasmetterà con le goccioline di saliva *B. pertussis* al neonato con un elevato rischio che questo si ammali e vada incontro alle complicanze. **Oltre il 95% dei neonati che contrae la pertosse richiede l'ospedalizzazione.** Le complicanze più gravi sono: otiti, polmoniti, bronchiti, emorragie congiuntivali, del naso e sub-durali, con conseguenti danni neurologici (crisi convulsive, encefaliti).

**L'infezione è particolarmente grave nel primo anno** (le forme del lattante presentano una letalità pari al 25%) e nel secondo anno di vita (con una letalità del 10%). La causa principale di morte è la polmonite o la sofferenza cerebrale causata dall'ipossia.

## Trattamento della pertosse

**Al momento in letteratura ci siano dati limitati sulla reale efficacia della terapia per la pertosse. Sembra che la maggior parte delle persone guarisca spontaneamente senza trattamento antibiotico entro sei settimane. Una terapia antibiotica durante la fase catarrale, ovvero quella precoce, può tuttavia ridurre la durata e la gravità della tosse. Una terapia tardiva probabilmente non influisce sul decorso dei sintomi ma può essere utile per ridurre la diffusione dell'infezione.**

La terapia antibiotica è probabilmente da ritenersi giustificata se intrapresa entro tre settimane dall'insorgenza della tosse mentre, in coloro che presentano tosse persistente da tre a sei settimane, il trattamento antibiotico non riduce la durata o la gravità della sintomatologia ma potrebbe ridurre la probabilità di trasmissione dell'infezione. I macrolidi, specialmente l'azitromicina e la claritromicina, concorrono all'eradicazione del batterio dal nasofaringe. Non esiste una terapia efficace comprovata per il trattamento sintomatico della tosse grave. Gli antistaminici, gli agonisti del recettore beta2 o le immunoglobuline della pertosse possono essere utilizzati per la gestione di tale complicanza benché la letteratura non provi la loro efficacia. Non ci sono particolari rischi materni e fetali. **È bene attuare la terapia antibiotica come sopra riportato ed assumere sedativi della tosse poiché i forti attacchi tussigeni potrebbero provocare distacchi placentari.**

## Contesto della vaccinazione in Italia

**Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 (PNPV), che comprende il Calendario nazionale delle vaccinazioni ormai in vigore da un anno, ha introdotto diverse novità tra cui il richiamo difterite-tetano-pertosse (dTpa) per le gestanti da eseguire ad ogni gravidanza, confermando sempre nelle gestanti la vaccinazione anti-influenzale.**

Allo scopo di favorire la più ampia offerta vaccinale prevista dal nuovo Calendario, sul territorio nazionale, a garanzia di omogeneità, equità e sostenibilità nel tempo, tutte le vaccinazioni incluse nel Calendario nazionale sono state inserite tra i nuovi Lea e la legge 11 dicembre 2016, n. 232, ha definito un finanziamento ad hoc per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei vaccini ricompresi nel PNPV. Come stabilito dal Ministero della Salute, i medici hanno l'obbligo di attenersi al codice deontologico e, per quelli dipendenti da pubbliche amministrazioni, di rispettare i termini del contratto stipulato con le strutture del servizio sanitario. **Ne consegue che hanno l'obbligo di promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel Calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute.** Hanno, altresì, l'obbligo di informare correttamente i genitori su rischi e benefici della vaccinazione e della mancata vaccinazione, sulla base delle evidenze scientifiche e attenendosi alle indicazioni emanate a livello nazionale, promuovendo la cultura vaccinale nelle famiglie e nei soggetti candidati alla vaccinazione.

Recentemente, **la Circolare ministeriale del 7 agosto 2018 ha richiamato alcuni punti sulle vaccinazioni della donna in età fertile.** In particolare la Circolare ribadisce che: "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".

## Diagnosi di laboratorio

**Un dato diagnostico specifico è la presenza di una leucocitosi con linfocitosi assoluta, la diagnosi eziologica richiede indagini diverse in base al tempo trascorso dall'insorgenza della tosse. Nelle prime 2 settimane si basa sulla ricerca e isolamento di *B. 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 Circolare ministeriale del 7 agosto 2018, che ha richiamato alcuni punti sulle vaccinazioni della donna in età fertile, ribadisce in particolare che la vaccinazione dTpa durante ogni gravidanza è "di grande rilievo". Trattandosi di Raccomandazioni ministeriali potremmo un domani essere chiamati a spiegare, soprattutto in caso di pertosse nel neonato, perchè abbiamo ommesso tale informazione

## La vaccinazione contro la per

**Come riportano il PNPV e la Circolare ministeriale, 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. Il razionale su cui si basa la scelta di tale periodo 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 e saranno presenti alla nascita dei nati a termine. Tale quota

non sarà sempre raggiunta nei nati pretermine. La prima dose del vaccino è somministrata all'età di tre mesi quindi i neonati saranno privi di protezione almeno fino a quel momento. Vaccinarli alla nascita non è da considerare una opzione applicabile e valida poiché il sistema immunitario, per almeno i primi 2 mesi, non è in grado di produrre adeguate quantità di anticorpi. È proprio nel primo trimestre di vita del lattante che si concentrano la maggior parte dei ricoveri ospedalieri per complicanze da pertosse che risultano particolarmente pericolose ed il maggiore tasso di mortalità. **La vaccinazione antipertosse dovrà essere effettuata ad ogni gravidanza** poiché gli anticorpi così prodotti vanno incontro ad un rapido declino quindi l'immunità diminuisce nel tempo e non risulta protettiva dopo circa 5-10 anni. Di conseguenza sia le donne vaccinate prima della gravidanza che quelle vaccinate in una precedente gravidanza (anche se molto ravvicinata) non garantiscono alti ed adeguati livelli anticorpali efficaci per la protezione passiva nel neonato. Nei casi in cui l'immunizzazione materna per pertosse non sia



## tosse in gravidanza

avvenuta in gravidanza, la puerpera potrà essere vaccinata subito dopo il parto. Nel 1906 Jules Bordet e Octave Gengou, che scoprirono l'agente etiologico, svilupparono anche il primo vaccino. Inizialmente costituito da vaccino cellulare intero (wP) che negli anni '40 venne combinato al vaccino di tetano e difterite (dTWP) e successivamente sostituito con vaccino acellulare (aP) mantenendolo combinato con quello anti-tetanico e anti-difterico (dTAP). Per la vaccinazione dell'adulto e della gestante si usano vaccini difterite-tetano-pertosse a contenuto antigenico ridotto (rispetto a quello pediatrico) indicati con la sigla dTpa.

**La sicurezza del vaccino in gravidanza è stata valutata in numerosi studi.** Non è stato registrato un aumento statisticamente significativo di morti endouterine, prematurità, basso peso alla nascita o altre complicanze materno-fetali. La Autorità regolatorie richiedono che l'efficacia e la sicurezza dei vaccini somministrati in gravidanza siano ampiamente documentate prima di inserire dati ed informazioni specifiche nelle Schede tecniche. **Ad oggi in Italia soltanto la scheda tecnica del vaccino dTpa Boostrix riporta nella sezione Posologia la possibilità di impiego in gravidanza e nella sezione Sicurezza i dati ottenuti nelle gestanti e stabilisce che "i dati di sicurezza emersi da uno studio prospettico osservazionale come anche dati derivanti dalla sorveglianza passiva, non hanno dimostrato il verificarsi di effetti indesiderati correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto o del**

**neonato.**" Oltre al materiale informativo istituzionale, disponibile sul web, 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). Come strategia alternativa (per le gestanti che non aderiscono alla vaccinazione) o complementare (per aumentare ulteriormente l'efficacia protettiva) alla vaccinazione della donna nell'ultimo trimestre di gravidanza è consigliato il **cocooning** (strategia del bozzolo) che prevede la vaccinazione dei contatti e quindi delle potenziali sorgenti di infezione del lattante (genitori, fratelli, ecc.). Poiché la letteratura indica che la trasmissione da parte dei genitori e fratelli rappresenta, complessivamente, oltre il 60% del rischio per il neonato è a tali soggetti che il **Cocoon** dovrebbe essere indirizzato per ottenere risultati concreti in termini di adesione. Anche se esistono oggettive difficoltà di raggiungere elevate coperture vaccinali, tale strategia si è dimostrata efficace nel ridurre le morti neonatali, nonché la necessità di ricovero e la minor gravità dell'infezione nei lattanti di età inferiore a 3 mesi. **Tutti gli operatori sanitari che a vario titolo si prendono cura della mamma e del bambino dovrebbero essere vaccinati**, se non recentemente sottoposti a vaccinazione. La Carta di Pisa per le vaccinazioni negli operatori sanitari, con lo slogan **"io TI PROTEGGO io MI VACCINO"**, cerca di sensibilizzare chi lavora negli ospedali.

### Approfondimenti

#### Position Paper della SIGO del 5 ottobre 2018 consultabile sul sito SIGO

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

## Controindicazioni alla vaccinazione

Le seguenti condizioni, molto raramente riscontrate nella popolazione, rappresentano controindicazioni temporanee o precauzioni all'esecuzione della vaccinazione con dTpa, delle quali discutere con il medico responsabile della vaccinazione:

#### Controindicazioni:

- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino.

#### Controindicazioni temporanee:

- encefalopatia entro sette giorni dalla somministrazione di una precedente dose non attribuibile ad altra causa (controindicazione valida per il vaccino contro difterite e pertosse).

#### Precauzioni:

- malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre
- reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)
- sindrome di Guillain-Barré e sindromi correlate entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino
- orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose estrema
- nevrite/neuropatia periferica entro le 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose
- reazione da immunocomplessi (es. Arthus) dopo somministrazione di precedente dose
- encefalopatie ed encefalopatie epilettiche fino a quando l'eziologia non è stata definita o il quadro clinico non può essere considerato stabilizzato.

**Nel caso di comparsa di effetti secondari** è opportuno consultare il medico di famiglia e il medico del Servizio che ha effettuato la vaccinazione.

La maggior parte delle persone che si vaccina non presenta reazioni avverse. Tuttavia, i vaccini, come tutti i farmaci, non sono esenti da rischi potenziali, e, seppur raramente, possono verificarsi reazioni avverse a seguito della vaccinazione. Generalmente queste sono reazioni locali di lieve entità e si risolvono spontaneamente in pochi giorni. Raramente possono verificarsi reazioni più gravi; tuttavia, fare la vaccinazione è molto più sicuro che contrarre la malattia.

## Conclusioni

La gravidanza rappresenta uno dei momenti più critici nella vita di una donna, durante la quale le preoccupazioni e le responsabilità legate alla salute della vita in grembo aumentano, così come i timori di assumere farmaci con potenziali effetti indesiderati sul feto. Tuttavia, proprio la somministrazione del vaccino dTpa in gravidanza è legato alla protezione della donna ma soprattutto del nascituro.

Non esistono evidenze che dimostrino un rischio fetale legato alla vaccinazione della gestante con vaccini a microrganismi inattivati o con tossoide. Al contrario, la presenza di anticorpi (trans-placentari) nel neonato riduce il rischio di malattie prevenibili da vaccino nelle prime settimane-mesi di vita, quando il sistema immunitario del neonato è ancora immaturo.

**Cosa siamo chiamati a fare allora noi ginecologi?**

Dobbiamo impadronirci delle conoscenze di base relativamente alla vaccinazione dtp in gravidanza, che questo articolo ha cercato di sintetizzare, e cominciare a informare le gestanti di questa opportunità di salute per il nascituro. **Trattandosi di Raccomandazioni ministeriali potremmo un domani essere chiamati a spiegare, soprattutto in caso di pertosse nel neonato, perchè abbiamo omesso tale informazione.**

**L'importante quindi è inviare le gestanti ai Centri Vaccinali, dove potranno ricevere tutte le informazioni aggiuntive eventualmente richieste e sciogliere gli ultimi dubbi in merito alla vaccinazione in gravidanza.** Se prima di fare questo avremo anche contattato il Centro Vaccinale e ottenuto indicazioni specifiche su dove riferire la paziente, con ogni probabilità il cerchio si chiuderà ed avremo aggiunto una ulteriore successo nel nostro lavoro quotidiano di professionisti della salute.

## Per saperne di più

Saadatian-Elahi M, et al. Pertussis: Biology, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2016;34:5819-26. [Medline]

Ministero della Salute. Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019. Roma: Repubblica Italiana, 2017. p. 52-4 [Testo integrale]

Epicentro: Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Copertura vaccinale in Italia, Pertosse. [Pagina web]

Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis: Surveillance and Reporting. [Pagina web]

European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Pertussis. [Testo integrale]

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. [Pagina web]

Leuridan E et al. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. *Vaccine*. 2017;35:4453-6. [Medline]

Amirthalingam G, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 4):S236-S243. [Medline]

Winter K et al. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64:3-8. [Medline]

Vizzotti C, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34:6223-8. [Medline]

Furuta M et al. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:390. [Medline]

Hoang HT et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: results of a randomized controlled trial. *Vaccine* 2016;34:151-9

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;311:1760-9 Erratum in: *JAMA* 2017;317:441-2

Keller-Stanislawski B. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 2014;32:7057-64. [Medline]

"Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy", pubblicato sull'*International Journal of Environmental Research and Public Health* nel 2012

"Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge" database pubblicato sull'*European Journal of Pediatrics* nel 2012

Ministero della Salute, Lettera circolare: Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale

Gonfiantini MV et al, *Euro Surveill*. 2014 Oct 9;19(40):20921

Palazzo R et al, *J Med Microbiol*. 2016 Apr 13

# La fecondazione in vitro compie 40 anni!

**Il 25 luglio 1978 nasceva Louise Brown, la prima bimba nata da una provetta grazie alla fecondazione assistita. Da quel giorno l'Eshre stima siano oltre 8 milioni i bimbi nati da procreazione medicalmente assistita nel mondo e l'utilizzo di queste tecniche è in crescita contro l'infertilità, un problema che solo in Italia riguarda una coppia su cinque**

**GIUSEPPE D'AMATO**  
Direttore Clinico,  
Responsabile della  
U.O.S.V.D. di  
Fisiopatologia della  
Riproduzione Umana e  
P.M.A. della  
ASL/BA

**IN QUESTO LUNGO PERIODO LA PROGRESSIVA DIFFUSIONE DI QUESTA TECNICA, PRESSO MIGLIAIA DI UNITÀ DI CURA DIFFUSE IN TUTTI I CONTINENTI,** ha contribuito imprescindibilmente al costituirsi della moderna Medicina della Riproduzione, intesa quale Scienza autonoma capace di condurre a fattore comune una immensa mole di conoscenze e pratiche di rango interdisciplinare.

Sono infatti sopraggiunti nel tempo, mettendosi a disposizione dell'ambito procreatico, gli effetti concludenti di molteplici studi di rango genomico che epigenomico, rivelatisi illuminanti riguardo sia i principi della ontogenesi embrionaria sia il determinismo del cross-talk fra il prodotto del concepimento e l'endometrio.

Di provenienza dallo stesso dominio di approfondimento muovono a noi acquisizioni di sempre maggior impatto, utili a meglio definire il ruolo adempiuto dal pronucleo maschile nella costituzione e sviluppo di un nuovo essere.

È vivace il dibattito sul plafond a noi offerto dalle recentissime acquisizioni sui noncoding RNAs in uno alle sempre più evidenti inferenze del pattern biochimico "di milieu" sui meccanismi fini inerenti i meccanismi di maturazione delle cellule della granulosa.

Da queste conoscenze è discesa a noi la presa d'atto dell'importanza, costantemente avvisata in Scienza, di differenti molecole intese a "primers"

(metformina, inositolo, resveratrolo, letrozole) rispetto ai meccanismi di modulazione metabolica capaci di sottendere alla più felice maturazione ovocitaria, non più da assumersi esclusivamente "gonadotropino dipendente".

**Sta guadagnando rilievo in Letteratura** il ruolo giocato da sostanze metil-donors, utili sussidi alla prevenzione dei difetti dell'imprinting, dai quali non sarebbero esclusi i gameti oggetto delle procedure di donazione. Ma anche nell'ambito della induzione dell'ovulazione occorrerà impegnarsi a riconoscere il ruolo delle gonadotropine biosimilari, intese a molecole dotate di "vita propria". Mentre rimane da approfondire il profilo di efficacia della alfacorifollitropina, unica gonadotropina *long acting* a nostra disposizione. E molto ancora ci si attende dalla introduzione della prima molecola ricombinante umana ad attività FSH: la follitropina delta.

Si va facendo sempre più viva dunque la necessità di trasferire sia nella pratica clinica sia in quella delle procedure di laboratorio la costante attitudine ad un sostanziale *tayloring*, imprescindibilmente *science based*. Nel controverso setting dell'impianto embrionario, rivisitati i criteri dello screening genetico precedente il trasferimento in utero del prodotto del concepimento, si sta profilando il ruolo conseguito dalle modificazioni del microbiota endo-

metriale sui meccanismi dell'annidamento.

**Dalle procedure di personalizzazione dei nostri trattamenti** non è da interdersi escluso l'embryo transfer, circa la cui prognosi-efficacia utili suggerimenti possono a noi derivare dalla esplorazione dello stato del tratto cervicale dell'utero grazie al contributo della elastografia.

Al cospetto del considerevole deficit demografico universalmente registrato, grande rilievo sta guadagnando il ruolo dei Ginecologi operanti sul Territorio, la cui attività meritoria sempre più e sempre meglio andrebbe indirizzata verso le procedure di depistage e screening della popolazione in età fertile.

**Della crescente mole di informazioni che gli provengono costantemente dalla Letteratura** fruisce il Ginecologo esperto nel novero, costituendosi quale **Fertologo**, qualità propria di chi si disponga esclusivamente a culture della Scienza Procreatica.

Un tale processo necessita di un aggiornamento indispensabile riguardo l'iter formativo che questa nuova figura debba indispensabilmente ricevere. Ruolo adempiuto costantemente dalle nostre Società Scientifiche, il cui sforzo responsabile si è mosso tenendo al centro la tutela della Salute Riproduttiva, intesa ad esercizio del diritto di cittadinanza.

