

## 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'influenza<sup>6</sup>.

**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 vita<sup>16</sup>.**

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 nascita<sup>16-20</sup>. 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-tracheobronchite, encefalopatia) e ad una mortalità più elevata<sup>21</sup>. 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.<sup>22</sup> 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 gravidanza<sup>22</sup>. 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 siero-protezione 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'influenza<sup>19</sup>. 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 vita<sup>6</sup>.

Diverse ricerche, fra cui uno studio condotto in Italia<sup>23</sup>, 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-inverno<sup>6</sup>. 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 vaccino<sup>24</sup>.

### ■ 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)<sup>25</sup>.

### ■ TETANO

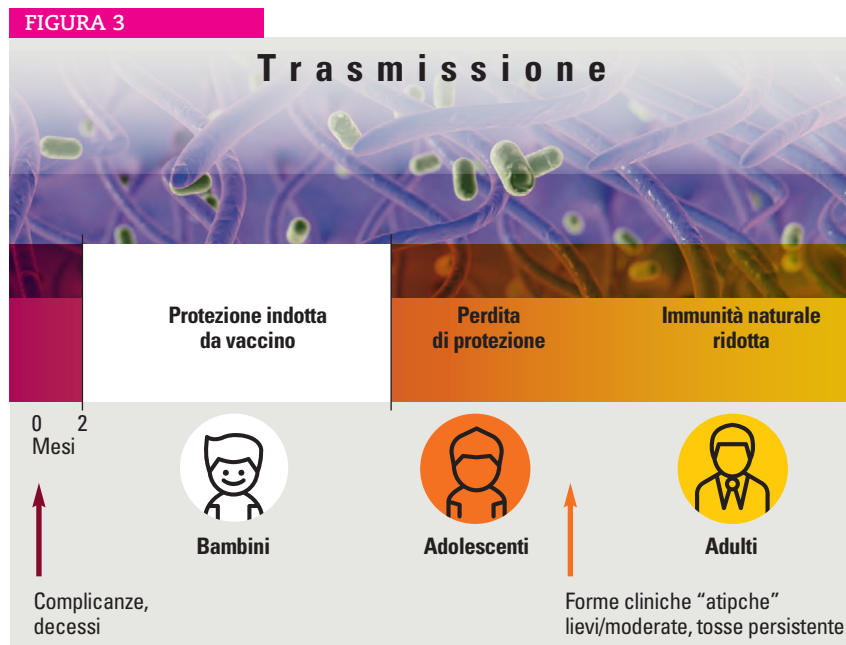
L'agente patogeno è il *Clostridium tetani*. Si trasmette mediante contatto con terriccio e materiale contaminato da spore tramite ferite, abrasioni ed altre soluzioni di continuo della pelle. Situazioni a rischio sono rappresentate anche da morsi di animali, ustioni, uso di droghe endovena e, ormai 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 vaccinazione<sup>25</sup>.

### ■ 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 parlando<sup>26</sup> (Fig. 3). La fonte più comune di infezione per il neonato sono la madre e i familiari<sup>27</sup>. Il batterio esercita la sua azio-

**Figura 3**  
Ciclo di trasmissione della pertosse.

Mod. da: Tozzi, et al. RIAP. 2012)<sup>26</sup>



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 sopravvissuti<sup>28</sup>.

#### ■ 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 rischi<sup>29</sup>. 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<sup>29, 30</sup>.

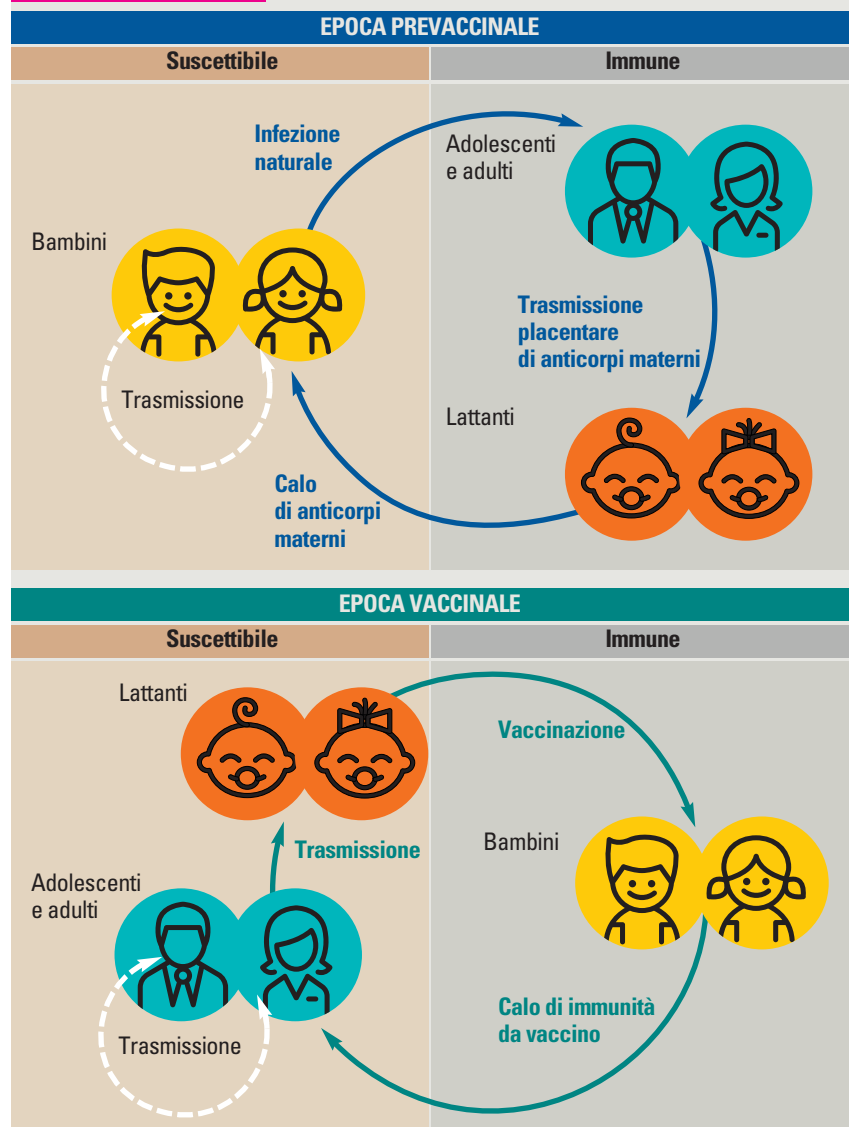
In epoca pre-vaccinale (prima del 1961), le donne in gravidanza avevano di regola un alto tasso anticorpale specifico (malattia naturale + richiami naturali), che proteggeva loro stesse e forniva al neonato una protezione passiva nelle prime epoche della vita. In epoca attuale, con l'introduzione del 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<sup>29,30</sup> (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. NEJM<sup>30</sup>.

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<sup>5,31-33</sup>. 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 donne<sup>34</sup>.

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 vaccino<sup>35</sup>. Il dTpa è raccomandato alle donne in gravidanza in molti Paesi<sup>36,37</sup>. 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%)
<b>Totale</b>	240 (%)	535 (%)	
<b>Non vaccinati</b>	104 (43.3)	177 (33.1)	Riferimento
<b>Pre-gravidico</b>	24 (10.0)	67 (12.5)	50.8 (2.1-75.2)
<b>1°-2° trimestre</b>	5 (2.1)	27 (5.1)	64.3 (-13.8-88.8)
<b>3° trimestre</b>	17 (7.1)	90 (16.8)	777 (48.3-90.4)
<b>Post-parto</b>	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. 2017<sup>34</sup>

\*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).<sup>34</sup>

Altri studi hanno confermato efficacia e sicurezza del vaccino antipertosse somministrato in gravidanza<sup>28,38-40</sup>. I vaccini di nuova generazione "acellulari", che contengono cioè solo alcune parti proteiche dei patogeni inattivati, hanno dimostrato pari efficacia ma una maggiore sicurezza<sup>41</sup>.

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<sup>5,28,33</sup>.

### ■ 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 antitetanico<sup>42</sup>.

FIGURA 5

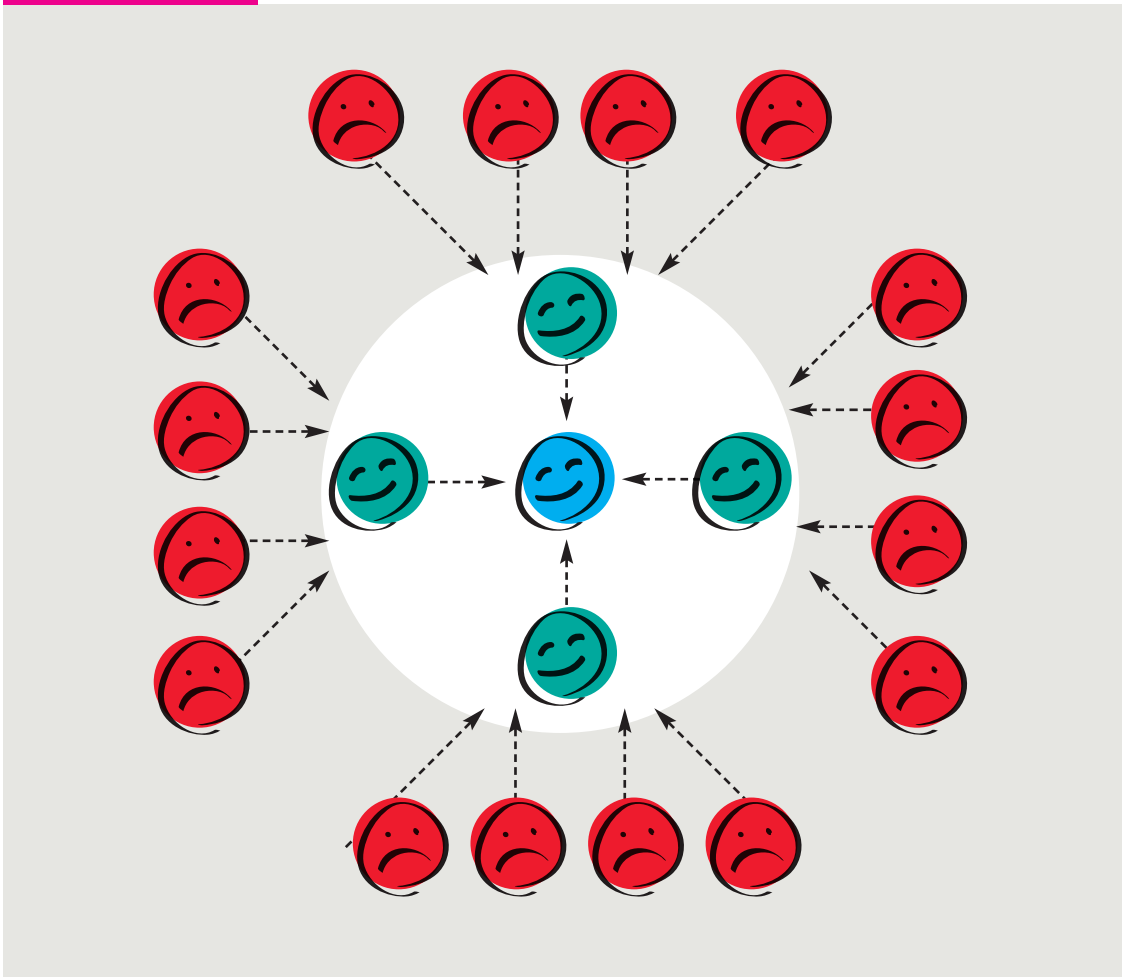


Figura 5

La strategia del bozzolo  
(cocoon strategy).

Mod. da: Wiley, et al.  
Vaccine 2013<sup>27</sup>

-  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).<sup>27</sup>

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.