



Impatto della pertosse nella popolazione e strategie di prevenzione vaccinale

Maria Francesca Piazza
Cecilia Trucchi
Chiara Paganino
Andrea Orsi
Filippo Analdi

Dipartimento di Scienze della Salute
(DiSSal), Università degli Studi di
Genova

Parole chiave: *epidemiologia,
strategie vaccinali, vaccini
acellulari, prevenzione,
pertosse*

Abstract

L'impatto epidemiologico della pertosse ha subito variazioni rilevanti soprattutto in età pediatrica, in seguito alla disponibilità di vaccini cellulari altamente efficaci e alla successiva diffusione di preparati acellulari, caratterizzati da un migliore profilo di tollerabilità e formulati in combinazione con altre componenti antigeniche. Cionondimeno, la pertosse rappresenta tutt'oggi un'importante causa di morbosità e mortalità nei neonati non ancora vaccinati o che non hanno completato il ciclo primario, e che possono essere infettati dai contatti suscettibili. Le coperture vaccinali sub-ottimali, la progressiva riduzione della protezione immunitaria conferita sia dall'infezione naturale sia dalla vaccinazione e la mancata effettuazione dei richiami vaccinali contribuiscono, infatti, a rendere gli adolescenti e gli adulti le fonti principali di trasmissione dell'infezione ai neonati. Strategie di prevenzione integrate e indirizzate a tutti i target coinvolti nella trasmissione dell'infezione (i.e. soggetti in età pediatrica, adolescente e adulta, le donne in gravidanza, e gli operatori sanitari) rappresentano, pertanto, uno strumento chiave per il controllo della pertosse.

Epidemiologia della pertosse

La pertosse rappresenta tutt'oggi un problema di Sanità Pubblica, costituendo un'importante causa di morbosità e mortalità a livello globale nei soggetti in età pediatrica, nonostante le elevate coperture vaccinali raggiunte nell'infanzia¹. Nel 2016 a livello mondiale sono stati notificati 139.535 casi di pertosse in tutte le fasce d'età² e le stime del 2015 relative alla mortalità riportano 56.696 decessi nei bambini di età inferiore ai 5 anni³ sebbene le coperture vaccinali stimate per il ciclo primario a 3 dosi siano pari all'86% nel 2016, e stabili dal 2010⁴.

La pertosse è un'infezione batterica altamente contagiosa causata da *Bordetella pertussis*. La malattia presenta un andamento endemo-epidemico a livello mondiale, con cicli che si osservano con una periodicità di 3-5 anni¹.

Bordetella pertussis si trasmette attraverso la tosse e gli starnuti, che diffondono nell'ambiente droplet infetti⁵.

Il batterio, una volta penetrato nell'organismo, agisce attraverso l'azione di diverse componenti tra cui le adesine (pertactina [PRN], emoagglutinina filamentosa [FHA], fimbrie [FIM] di tipo 1, 2 e 3), che favoriscono l'adesione all'epitelio ciliato delle cellule respiratorie, e le tossine (adenilato ciclasi, citotossina tracheale, tossina dermonecrotica termolabile), che inibiscono le funzioni delle cellule fagocitarie e la motilità degli epitelii ciliati esplicando l'azione patogena. Inoltre, adesine e tossine, ad eccezione della citotossina tracheale, hanno proprietà immunogeniche⁶.

Corrispondenza

Filippo Analdi
Dipartimento di Scienze della Salute
(DiSSal), Università degli Studi di
Genova
via A. Pastore, 1
16132 Genova
E-mail: filippo.ansaldi@unige.it

La pertosse presenta un periodo d'incubazione di durata media di 9-10 giorni (range 6-20 giorni) e l'esordio è caratterizzato da un'infezione acuta del tratto respiratorio che si manifesta con una tosse lieve, febbre e abbondanti secrezioni nasali (fase catarrale). Nelle fasi successive della malattia la tosse diventa parossistica e si associa a difficoltà respiratorie, che possono esitare in episodi di apnea, cianosi e vomito (fase convulsiva o parossistica). Il periodo di maggiore contagiosità coincide con la fase catarrale e perdura per circa due settimane. Le fasi della malattia, inoltre, possono subire variazioni in relazione all'età e al livello di immunità ⁷.

Nei neonati e nei bambini le complicanze sono principalmente di tipo respiratorio, neurologico (i.e. encefalopatia) e nutrizionale e possono assumere carattere di particolare gravità. Nei paesi industrializzati il 6% dei pazienti in età pediatrica presenta almeno una complicanza; in particolare, i bambini di età inferiore ai sei mesi hanno un rischio maggiore (fino a 4 volte) di sviluppare tali complicanze ^{1 8}.

La diagnosi si basa sull'anamnesi, su un approfondito esame fisico e su esami laboratoristici; la sola diagnosi clinica può presentare criticità per l'aspecificità della sintomatologia, specialmente in età adolescenziale e adulta ⁹.

L'elevato impatto epidemiologico della patologia, soprattutto in età pediatrica, ha reso prioritario lo sviluppo di vaccini a cellule intere già dagli anni Venti-Trenta, e la relativa produzione su larga scala dalla fine degli anni Quaranta ^{1 10}.

In seguito all'introduzione della vaccinazione in età pediatrica, si osservò un cambiamento rilevante dell'epidemiologia, nonostante le coperture vaccinali subottimali ottenute; negli Stati Uniti, ad esempio, il tasso d'incidenza passò da 150 casi/100.000 abitanti nel 1.940 a 8 casi/100.000 abitanti nel 1960 ⁷.

I risultati ottenuti dai programmi di vaccinazione e le evidenze sulla rilevanza della patologia in età pediatrica hanno condotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a includere la vaccinazione anti-pertussica (combinata con le componenti difterica e tetanica) nel programma "Expanded Programme on Immunization" (EPI) nel 1974 ¹.

Successivamente, le nuove conoscenze microbiologiche e immunologiche e i limiti in termini di tollerabilità e sicurezza dei preparati vaccinali disponibili, hanno condotto, nel corso degli anni Ottanta-Novanta, allo

sviluppo di vaccini acellulari combinati con l'anatossina difterica e tetanica e adsorbiti su sali di alluminio quale adiuvante, che hanno progressivamente sostituito i vaccini a cellule intere ¹⁰.

L'utilizzo dei vaccini acellulari, caratterizzati da un migliore profilo di tollerabilità, e la formulazione in prodotti combinati con altri componenti vaccinali, quali il tossoide difterico e tetanico, hanno contribuito alla *compliance* alla vaccinazione.

L'introduzione della vaccinazione anti-pertussica nella maggior parte dei calendari vaccinali pediatrici e il progressivo aumento delle coperture vaccinali, hanno determinato un rilevante calo dell'incidenza dei casi notificati e dei decessi, rilevati soprattutto in età infantile ¹.

A livello europeo, e in particolare nei paesi delle aree centrali e orientali, l'incidenza dei casi di pertosse durante l'epoca pre-vaccinale era superiore a 200 casi su 100.000 abitanti (range 180-651/100.000) e il 60-70% dei casi erano osservati nei bambini in età pre-scolare ¹¹.

In seguito all'introduzione dei vaccini a cellule intere e della vaccinazione universale con preparati acellulari in età pediatrica a metà degli anni Novanta, le coperture vaccinali hanno raggiunto picchi dell'80% (range 80-98%) nei bambini di due anni d'età e l'incidenza è diminuita a meno di 3 casi su 100.000 abitanti nel periodo compreso tra il 1995 e il 2005 ¹¹.

L'utilizzo estensivo della vaccinazione in età pediatrica congiuntamente alla durata limitata della protezione immunitaria conferita sia dalla malattia contratta naturalmente sia dal vaccino stesso, ha contribuito a determinare profondi cambiamenti epidemiologici, sia dal punto di vista della frequenza dei *booster* naturali sia delle fasce d'età maggiormente interessate dalla patologia. In epoca pre-vaccinale o nei contesti dove l'utilizzo della vaccinazione era limitato o assente, la patologia presentava il massimo impatto in età infantile e l'elevata frequenza dei *booster* naturali garantiva titoli anticorpali proteggenti in età adolescenziale e adulta. La successiva implementazione di strategie vaccinali efficaci in età pediatrica e la conseguente riduzione della circolazione del batterio hanno determinato un aumento dell'età media dei casi interessati dalla patologia, soprattutto nelle fasce d'età pre-scolare e adolescenziale ¹².

In aggiunta alle sopracitate fasce d'età, i soggetti suscettibili si concentrano anche tra i neonati, non an-

cora vaccinati o che non hanno ancora completato il ciclo primario di vaccinazione, e nei quali il decorso della patologia può assumere particolare gravità.

Si registra, pertanto, negli ultimi due decenni una concentrazione dei casi tra i neonati, i bambini in età pre-scolare e gli adolescenti-adulti; i bambini e gli adolescenti-adulti a contatto con i lattanti, rappresentano una rilevante fonte di trasmissione della pertosse, come ampiamente evidenziato nella letteratura disponibile¹³.

In seguito all'estesa introduzione della dose di richiamo in età pre-scolare nei calendari vaccinali della maggior parte dei paesi industrializzati, la circolazione del patogeno in tale fascia d'età è significativamente diminuita, come mostrato dai dati di sorveglianza europei rappresentati in Figura 1¹⁴.

Il quadro epidemiologico italiano della pertosse evidenzia una diminuzione del numero di casi notificati da 21.000 negli anni Sessanta a 12.000 negli anni Settanta, in seguito all'introduzione delle raccomandazioni nazionali relative alla prevenzione vaccinale della pertosse in età pediatrica, seppur le coperture vaccinali raggiunte non superassero il 40%. Durante gli anni Novanta, in seguito alla progressiva sostituzione del prepa-

rato a cellule intere con il vaccino acellulare, l'incidenza dei casi notificati è ulteriormente diminuita in relazione all'aumento significativo dei dati di copertura vaccinale rilevati al 24° mese, passati dall'88% nel 1998 al 94% nel 2015^{7 15}. Negli stessi anni, è stata osservata una riduzione dei casi notificati da 6.981 a 503, pari a un'incidenza di 12,3 e 0,8 casi per 100.000 abitanti rispettivamente^{16 17} in particolare nella fascia d'età pre-scolare (Fig. 2). Parallelamente all'aumentare delle coperture vaccinali ottenute nei nuovi nati e alla diminuzione dei casi notificati nelle fasce d'età prescolare e scolare, è stato osservato un lieve incremento dei casi nei soggetti di età 10-14 anni e ≥ 15 anni probabilmente determinati dalla durata limitata della protezione immunitaria conferita sia dall'infezione contratta naturalmente sia dalla vaccinazione¹².

In considerazione del mutato quadro epidemiologico e del potenziale ruolo degli adolescenti e degli adulti quali possibili sorgenti di infezione nei confronti dei neonati, tali soggetti sono stati individuati quali target per una dose *booster* in età adolescenziale e per i richiami a cadenza decennale in età adulta^{18 19}, oggetto di raccomandazioni specifiche nella maggior parte dei piani nazionali di vaccinazione nei paesi

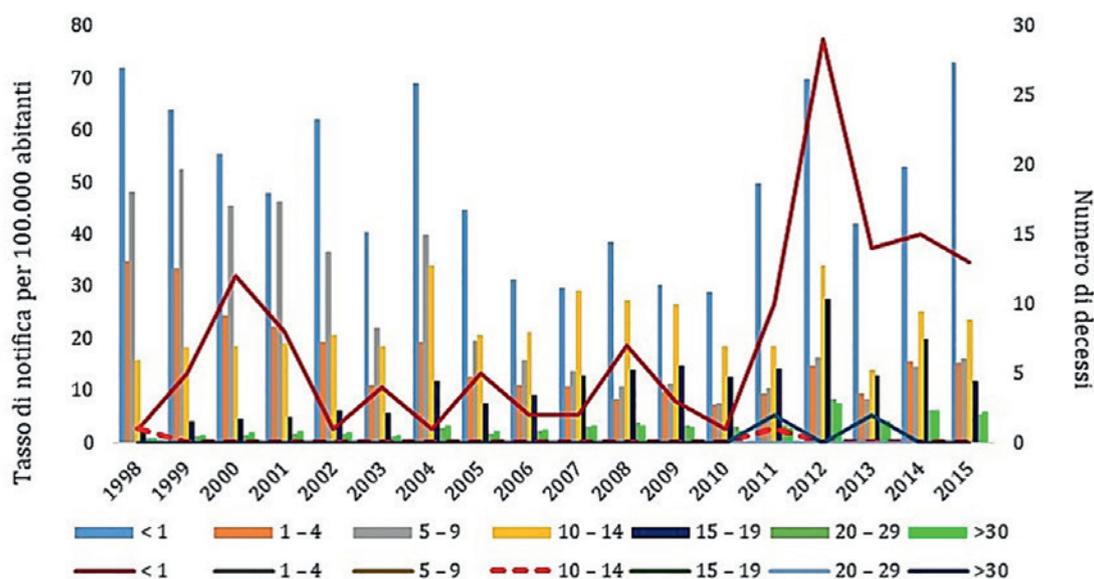


Figura 1. Tasso di notifica e numero di decessi per pertosse in Europa, anni 1998-2015.

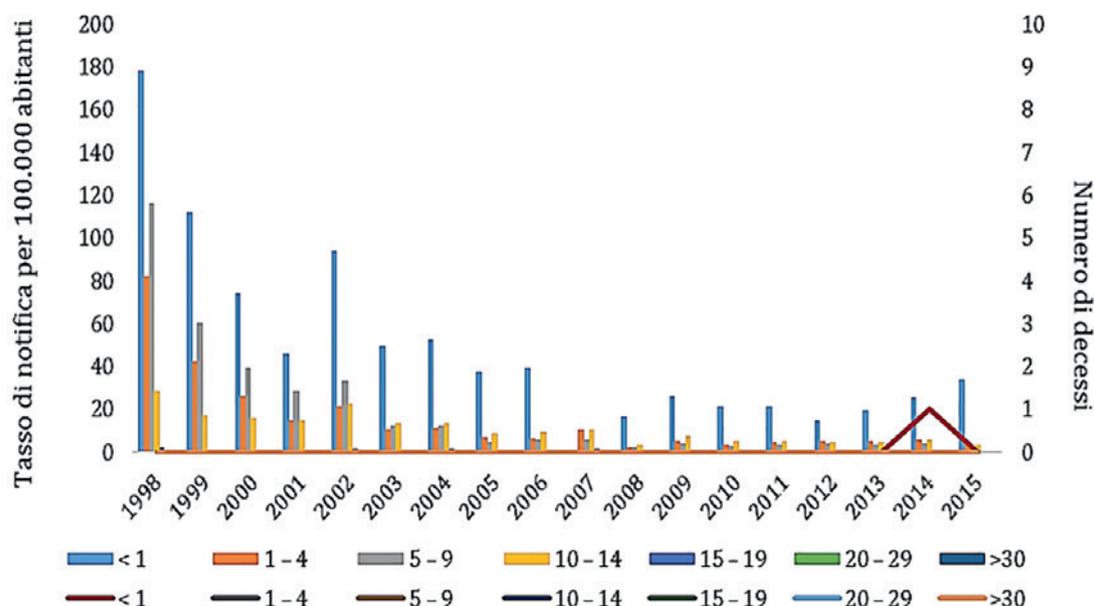


Figura 2. Tasso di notifica e numero di decessi per pertosse in Italia, anni 1998-2015.

industrializzati, tra i quali l'Italia²⁰. L'impatto epidemiologico nazionale della pertosse è stato valutato anche attraverso le schede di dimissione ospedaliera che consentono di stimare le forme cliniche più serie che richiedono il ricovero. Lo studio condotto da Gabutti et al. pubblicato nel 2012, che ha preso in considerazione il periodo 1999-2009, ha stimato un numero di ricoveri pari a 7.768, il 57,4% dei quali ha coinvolto bambini di età inferiore a un anno. Inoltre, è stato evidenziato come il tasso di incidenza in questi soggetti presenti un andamento in crescita diversamente da quanto osservato nelle altre fasce d'età, confermando come la pertosse continui a rappresentare un rilevante problema di sanità pubblica nei soggetti a maggior rischio di sviluppare le complicanze della patologia²¹.

Vaccini disponibili: vecchie e nuove opportunità di prevenzione

Lo sviluppo dei preparati vaccinali per la prevenzione della pertosse riconosce storicamente due fasi principali: la prima ha riguardato la sintesi di prodotti a cellule intere, la seconda ha condotto all'attuale di-

sponibilità dei vaccini acellulari. Si tratta in entrambi i casi, di prodotti combinati con diverse componenti, che hanno consentito di conseguire risultati rilevanti in termini di coperture vaccinali.

Il percorso di sperimentazione del vaccino a cellule intere ha condotto alla formulazione di una schedula che prevede la somministrazione di tre dosi per il completamento del ciclo primario, a partire dal compimento dei due mesi di vita²², che determina una durata della protezione immunitaria di almeno tre anni. Il progressivo calo dei titoli anticorpali, che risultano non dosabili dopo 5-9 anni²³⁻²⁵, ha determinato l'indicazione alla somministrazione della dose di richiamo in età pre-scolare.

L'efficacia e l'*effectiveness* del vaccino a cellule intere sono state ampiamente valutate e le evidenze ottenute, anche attraverso revisioni sistematiche degli studi disponibili in letteratura, quali quella condotta da Jefferson et al. pubblicata nel 2003, hanno stimato un'efficacia pari al 78% nella prevenzione dei casi di pertosse nei bambini definiti secondo i criteri clinici e laboratoristici previsti dall'OMS. Gli Autori sottolineano tuttavia come i risultati ottenuti derivino da studi che presentano un'elevata eterogeneità dal punto di vista metodologico e delle popolazioni indagate²⁶.

In termini di sicurezza, i vaccini a cellule intere sono risultati associati a una maggiore frequenza di reazioni avverse locali (febbre, irritabilità, e, più raramente, ipotonia-iporesponsività) rispetto ai vaccini acellulari, poiché il ciclo produttivo dei vaccini a cellule intere non permette di eliminare le componenti batteriche (i.e. lipopolisaccaridi, citotossina tracheale e adenilato ciclici) responsabili delle stesse ²⁷⁻²⁹. Relativamente alle reazioni locali, è stato osservato come la loro frequenza tenda ad aumentare con l'età e il numero di dosi somministrate; per questi motivi i vaccini a cellule intere non sono indicati per gli adolescenti e gli adulti ¹.

I vaccini combinati sviluppati con componente pertussica a cellule intere includono l'anatossina difterica e tetanica (vaccini trivalenti); sono stati prodotti, inoltre, vaccini tetravalenti che, oltre alle componenti difterica e tetanica includono gli antigeni dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) o del virus dell'epatite B (HBV). Combinazioni con il vaccino anti-poliovirus inattivato sono, invece, in fase di sviluppo ¹.

In Italia, il vaccino a cellule intere è stato introdotto a partire dal 1961 e da allora l'incidenza della pertosse è iniziata a diminuire nonostante le coperture vaccinali raggiunte non superassero il 16% ¹².

Dal 1995 tali preparati sono stati sostituiti dai vaccini acellulari, caratterizzati da migliori performance in termini di tollerabilità e sicurezza, che hanno determinato una drastica riduzione dell'incidenza, che dal 2000 risulta minore di 5 casi per 100.000 abitanti ¹². Tuttavia, in considerazione dei limitati costi di produzione, i vaccini a cellule intere sono ancora utilizzati in alcuni paesi occidentali e in molti paesi in via di sviluppo.

Il passaggio fondamentale per lo sviluppo dei vaccini acellulari di nuova generazione è stato l'individuazione degli antigeni cruciali per l'induzione della risposta immunitaria: tossina pertussica (PT), emoagglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) e fimbrie (FIM) ³⁰.

I vaccini acellulari si differenziano tra loro non solo in base al numero (1 [PT], 2 [PT e FHA], 3 [PT, FHA e PRN] o 5 componenti [PT, FHA, PRN e FIM 2 e 3]) e alla quantità di antigeni, ma anche per il tipo e la quantità di adiuvanti ed eccipienti in essi contenuti, e ai metodi di purificazione e detossificazione impiegati nel processo produttivo ³¹.

Analogamente ai vaccini a cellule intere, anche i vaccini acellulari sono resi disponibili in formulazioni combinate con l'anatossina difterica e tetanica (DTaP), con la componente poliomielitica in aggiunta alle precedenti

(DTaP-IPV), in formulazioni pentavalenti che includono, oltre ai precedenti, la componente antigenica dell'Hib e, infine, i vaccini esavalenti a indicazione pediatrica, che consentono di prevenire anche le infezioni provocate dal virus dell'epatite B ¹.

Il ciclo primario prevede la somministrazione di tre dosi, che nell'ambito dei calendari pediatrici, sono previste entro l'anno di età e 1 o 2 dosi *booster* al 18° mese di vita e/o a 5-6 anni di età, come nel caso dei vaccini a cellule intere (Tab. I).

Relativamente alle *performance* dei preparati vaccinali acellulari in termini di immunogenicità, ad oggi non è stato raggiunto un consenso circa i titoli anticorpali considerati proteggenti, specifici per ciascuna componente antigenica o per combinazione di antigeni.

Tuttavia, negli ultimi due decenni sono state ottenute evidenze per ciascuna tipologia di vaccino combinato, circa i titoli anticorpali elicitati in risposta alle singole componenti antigeniche, consentendo di effettuare un'analisi comparativa sia tra i vaccini disponibili sia dei preparati acellulari con quelli di prima generazione.

In particolare, lo studio clinico randomizzato in doppio-cieco condotto da Olin et al. negli anni 1993-1994 che ha coinvolto circa 83.000 bambini ha consentito di confrontare le risposte anticorpali elicitate in seguito alla somministrazione del ciclo primario (scheda 2, 4 e 6 mesi) utilizzando preparati acellulari a 2, 3 e a 5 componenti e dei vaccini a cellule intere dopo un mese dalla somministrazione della terza dose ³². Relativamente ai titoli anticorpali elicitati in risposta alla componente antigenica PT, è stato osservato che i vaccini acellulari a 2, 3 e 5 componenti determinano lo sviluppo di titoli anticorpali più elevati rispetto al preparato vaccinale a cellule intere. Inoltre, tra i vaccini acellulari, il preparato a 3 componenti mostra una superiorità rispetto ai vaccini acellulari a 2 e a 5 componenti. La concentrazione di anticorpi anti-PRN, invece, è risultata simile nei soggetti che avevano ricevuto i vaccini acellulari a 3 e 5 componenti e il vaccino a cellule intere, mentre è risultata inferiore in coloro ai quali era stato somministrato il preparato a 2 componenti. La concentrazione di anticorpi anti-FIM è risultata più elevata nei bambini vaccinati con il prodotto a cellule intere rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il vaccino acellulare a 5 componenti; tuttavia, tra i preparati acellulari, il vaccino a 5 componenti ha dimostrato una superiorità rispetto ai prodotti a 2 e a 3 componenti. Infine, la risposta anticorpale sviluppa-

ta nei confronti dell'antigene FHA è risultata superiore dopo la somministrazione del vaccino a 2 componenti rispetto a quella osservata nei soggetti vaccinati con il prodotto a 5 componenti, che, a sua volta, è superiore a quella elicitata dai vaccini a cellule intere e acellulari a 3 componenti³².

Per quanto riguarda la durata dell'immunità conferita dai vaccini acellulari, è stato dimostrato che essa subisce un calo nel tempo, fino a scomparire in un periodo variabile da 4 a 12 anni dopo la somministrazione, come osservato anche per i preparati a cellule intere³³.

Risulta pertanto confermata la necessità di provvedere alla somministrazione di una dose *booster* sia ai soggetti in età pre-scolare, sia agli adolescenti, anche se correttamente vaccinati nei primi anni di vita, poiché possono rappresentare importanti sorgenti di infezione nei confronti dei neonati che non hanno ancora iniziato o completato il ciclo primario. I preparati indicati per gli adolescenti-adulti presentano un ridotto contenuto antigenico, al fine di superare i limiti in termini di tollerabilità, dimostrati dai prodotti a dosaggio antigenico intero quando somministrati dopo i sette anni di età^{29 34} (Tab. II). Recenti evidenze circa l'efficacia dei preparati a dosaggio antigenico ridotto ottenuta anche nei soggetti in età pre-scolare, suggeriscono l'opportunità di anticipare l'utilizzo di tale tipologia di preparati già per la somministrazione del primo *booster*³⁵.

Lo studio clinico di Olin et al. ha consentito, inoltre, di ottenere evidenze circa l'efficacia dei preparati acellulari a 3 e a 5 componenti e dei vaccini a cellule intere nei confronti della prevenzione delle forme cliniche "classiche" o non definite dalla durata della sintomatologia tussigena ma entrambe confermate attraverso coltura cellulare, nei tre anni successivi alla somministrazione di un ciclo primario a tre dosi (a 3, 5 e 12 mesi di età). Quando l'efficacia era stata valutata nei confronti delle forme di pertosse definite dal criterio clinico meno restrittivo, il vaccino a 3 componenti è risultato meno efficace di quello a 5 componenti (RR = 1,82, IC 95% = 1,14-2,9) e del preparato a cellule intere (RR = 2,55, IC 95% = 1,50-4,33). Gli Autori concludono, pertanto, ipotizzando un ruolo cruciale delle fimbrie di tipo 2 e 3 nella protezione nei confronti della colonizzazione da parte di *B. pertussis* e delle forme lievi della patologia.

Nel 1996 Gustafsson et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio clinico randomizzato controllato che ha

confrontato un preparato vaccinale acellulare a 2 componenti con un vaccino a 5 componenti e con il prodotto a cellule intere allora disponibili negli USA somministrati a circa 9.800 bambini, in termini di efficacia nei confronti di forme cliniche confermate con coltura cellulare valutata durante un periodo di *follow-up* di 21-23,5 mesi dopo il completamento del ciclo primario. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il preparato a 5 componenti presentava *performance* superiori rispetto ai vaccini a due componenti e a cellule intere³⁶.

Inoltre, il confronto dei dati di efficacia nei confronti delle forme cliniche confermate laboratoristicamente pubblicati da Greco et al. nel 1996 ottenuti in seguito alla somministrazione in soggetti in età pediatrica di vaccini a cellule intere e dei preparati acellulari a 3 e a 5 componenti a ridotto contenuto antigenico per le componenti PT e FHA, ha dimostrato la superiorità dei vaccini acellulari rispetto al preparato a cellule intere. Tra i vaccini acellulari, l'efficacia del prodotto a 5 componenti è risultata superiore (79%, IC 95% 73-82) rispetto a quella del vaccino a 3 componenti (71%, IC 95% 61-79%)³⁷.

Nel corso del tempo sono stati condotti diversi altri studi con metodologie rigorose e che hanno coinvolto ampie popolazioni, i cui risultati hanno evidenziato la superiorità dei vaccini contenenti almeno 3 componenti antigeniche. Molti di questi studi sono stati inclusi in una revisione sistematica condotta da Zhang et al. e pubblicata nel 2014, che aveva l'obiettivo di valutare le evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza dei preparati cellulari, attraverso l'analisi di 6 studi per un totale di circa 46.200 soggetti coinvolti e 52 trial clinici (numero totale di soggetti inclusi pari a circa 136.500) rispettivamente³⁸. Gli *outcome* considerati erano la forma "tipica", definita da una tosse parossistica di una durata ≥ 21 giorni e confermata attraverso esame colturale, sierologico o contatto con un convivente positivo alla coltura e la forma "lieve", caratterizzata da 7 o più giorni consecutivi di tosse con la conferma di infezione tramite coltura o sierologia. Per il primo *outcome*, i vaccini ad almeno tre componenti hanno mostrato un'efficacia pari all'84-85% nei confronti delle forme "tipiche" mentre per i preparati a 1 o 2 componenti è risultata compresa tra il 59 e il 78%. Quando erano considerate le forme "lievi", l'efficacia stimata per i vaccini con un numero di componenti antigeniche ≥ 3 era tra il 71 e il 78% mentre per gli altri vaccini acellulari si attestava tra il 41 e il 58%.

Tabella I. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

Titolare AIC	Nome commerciale	Componenti antigeniche (n.)	Composizione		Via somm.	Età e posologia	Indicazione
Vaccini tetravalenti anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus							
Sanofi Pasteur Europe	Tetravac®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica purificata non meno di 30 UI Anatossina tetanica purificata non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1, 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2, 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3, 32 unità antigene D Idrossido di alluminio 0,30 mg 		IM	<p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria nei neonati Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico, antipolio
GlaxoSmithKline SpA	Polioinfanrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa 25 µg Pertactina 8 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Idrossido di alluminio idrato 0,50 mg 		IM	<p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose dai 16 mesi ai 13 anni</p>	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età (inclusi coloro che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di immunizzazione contro queste malattie)
Vaccino pentavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo b coniugato all'anatossina tetanica							
Sanofi Pasteur Europe	Pentavac®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata (PTxd) 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato con la proteina del tetano 10 µg Idrossido di alluminio 0,3 mg 		IM	<p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria nei neonati Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con questo vaccino o nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un vaccino antidifterico-antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico-antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B
Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B							
Sanofi Pasteur Europe	Hexyon®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 20 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 22-36 µg di anatossina tetanica Idrossido di alluminio idrato 0,6 mg 		IM	<p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2 dosi: 6-14 settimane o 3 dosi: 6-10-14 settimane</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose da 0,5 mL almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalle 6 settimane di età Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Hexyon può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B In assenza di vaccinazione per l'epatite B alla nascita, è necessario somministrare una dose di richiamo del vaccino per l'epatite B

segue

continua Tabella I.

Titolare AIC	Nome commerciale	Componenti antigeniche (n.)	Composizione		Via somm.	Età e posologia	Indicazione
Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B							
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.	Infanrix Hexa®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Pertactina 8 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 25 µg di anatossina tetanica come proteina carrier Iodossido di alluminio idrato 0,5 mg Fosfato di alluminio 0,32 mg 		IM	<p>Bambini nati a termine (ciclo primario a 2/3 dosi da 0,5 mL): Ciclo primario 3 dosi: 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi Dose di richiamo: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età Ciclo primario 2 dosi: 2 dosi con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi Dose di richiamo: almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente tra gli 11 e i 13 mesi di età</p> <p>Bambini nati pretermine dopo almeno 24 settimane di gestazione (ciclo primario a 3 dosi da 0,5 mL): Ciclo primario 3 dosi: 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi Dose di richiamo: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini
MCM Vaccine B.V.	Vaxelis®	5	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 20 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 20 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 20 µg Pertactina 3 µg Fimbrie di tipi 2 e 3, 5 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 50 µg di anatossina tetanica come proteina carrier Alluminio idrossifosfato solfato amorfo 0,15 mg Fosfato di alluminio 0,17 mg 		IM	<p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2/3 dosi da somministrare con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra, a partire dalla 6ª settimana di età</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalla 6ª settimana di età Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Vaxelis può essere impiegato per dosi supplementari del vaccino contro l'epatite B a partire dalle 6 settimane di età Nel caso sia necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, si deve utilizzare un vaccino monovalente per l'epatite B

Le evidenze ad oggi disponibili dimostrano, pertanto, che esiste una stretta correlazione tra l'efficacia e la risposta anticorpale elicitata nei confronti delle componenti antigeniche, e, in particolare, risulta cruciale il ruolo di quattro agglutinine: il lipopolisaccaride, la PRN e le FIM 2 e 3^{39,40}. In considerazione di tale evidenza, l'OMS ha raccomandato sin dal 2007 l'inclusione delle componenti FIM 2 e 3 nei preparati a cellule intere⁴¹. Inoltre, l'efficacia protettiva dei vaccini acellulari contenenti almeno gli antigeni PRN e FIM (i.e. vaccino a 5 componenti), è risultata maggiore rispetto a quella dei preparati a una o due componenti antigeniche che contengono la sola PT o le componenti

PT e FHA⁴². Il ruolo della FHA risulta pertanto meno rilevante rispetto alle sopracitate componenti antigeniche^{42,44}. Infine, come evidenziato da Zhang et al., i vaccini a due componenti che includono PT e FHA sono risultati meno efficaci rispetto ai preparati a 3 o a 5 componenti³⁸.

Strategie vaccinali contro la pertosse

Gli interventi di vaccinazione universale rivolti ai nuovi nati da tempo adottati nei paesi industrializzati e il raggiungimento di elevate coperture vaccinali hanno

condotto a una rilevante riduzione della circolazione della *B. pertussis* e dell'incidenza della patologia. I successi ottenuti sono stati favoriti dall'effetto di "trascinamento" determinato dall'utilizzo di vaccini combinati, quali i vaccini trivalente (anti-difterite, tetano e pertosse), quadrivalente, contenente anche la componente anti-poliomielite e il vaccino esavalente, che include, oltre ai precedenti, gli antigeni del virus dell'epatite B (HBV) e dell'*Haemophilus Influenzae* di tipo b (Hib). Tuttavia, la ridotta capacità dei vaccini anti-pertosse di indurre una protezione a lungo termine, soprattutto nelle aree dove da tempo l'infezione naturale è poco diffusa, ha fatto emergere la necessità di individuare

delle strategie vaccinali aggiuntive rispetto alla vaccinazione in età pediatrica, che prevenano la circolazione dell'infezione in tutte le fasce di età e che, soprattutto, permettano di prevenire la malattia nel lattante a rischio di sviluppare le complicanze più gravi. Secondo le evidenze disponibili, un efficace intervento preventivo nei confronti della pertosse deve essere basato, pertanto, su diverse strategie di intervento tra loro integrate⁴⁵. Tali strategie includono, in aggiunta alla somministrazione del ciclo primario costituito da 3 dosi di vaccino a 2, 3 e 4 mesi di vita o a 3, 5 e 11 mesi entro l'anno di vita⁴⁶, una dose di richiamo in età prescolare

Tabella II. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

Titolare AIC	Nome commerciale	Tipologia	Composizione	Via Somm.	Età e posologia	Indicazione
Vaccino trivalente anti-difterite, -tetano e -pertosse						
GlaxoSmithKline S.p.A.	Boostrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Iodossido di alluminio 0,3 mg Fosfato di alluminio 0,2 mg 	IM	≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza
Sanofi Pasteur Europe	Triaxis®	5	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 2,5 µg Emoagglutinina filamentosa 5 µg Pertactina 3 µg Fimbrie di tipo 2 e 3, 5 µg Fosfato di alluminio 1,5 mg (0,33 mg di alluminio) 	IM	≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni come dose di richiamo in seguito a vaccinazione primaria Per il trattamento di ferite a rischio di tetano (con o senza la somministrazione concomitante di immunoglobuline tetaniche) Deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza solo in caso di effettiva necessità, sulla base di una valutazione del rapporto rischio/beneficio
Vaccino tetravalente anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus						
GlaxoSmithKline S.p.A.	Polioboostrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Virus poliomielitico tipo 1 (Ma-honey) 40 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 2 (Ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 3 (Ceppo Saukett) 32 unità antigene D Iodossido di alluminio (idrato e fosfato di alluminio) 	IM	≥ 3 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 3 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza

¹ AIFA. Banca dati farmaci. Disponibile al sito: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>. Ultimo accesso 20/10/2017

o scolare (range di età variabile tra 3 e 7 anni). Il razionale dell'introduzione di tale dose di richiamo è basato sulla necessità di consolidare la *herd immunity*, prolungare la durata della protezione e prevenire la trasmissione della pertosse ai lattanti da parte dei contatti stretti, quali i fratelli che rappresentano una significativa sorgente di infezione.

L'Italia ha adottato tale strategia dal 1999 e il vigente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 conferma la raccomandazione relativa al richiamo al momento dell'iscrizione alla scuola elementare, suggerendo anche l'utilizzo preferenziale di vaccini combinati⁴⁷. Inoltre, il decreto-legge n. 73 del 7 giugno 2017, convertito con modificazioni dalla legge 31 luglio 2017, n. 119, recante "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci", include la vaccinazione anti-pertosse⁴⁸ tra le dieci vaccinazioni obbligatorie in via permanente e gratuite. Tra le strategie a maggiore impatto sulla circolazione della pertosse è stata individuata anche l'introduzione di una dose di richiamo nell'adolescente con dTpa, ove attualmente si concentra la maggior parte dei soggetti suscettibili e riconosciuti quale frequente fonte di infezione nei confronti dei neonati.

Le evidenze ottenute in Australia, dove durante l'epidemia di pertosse osservata negli anni 2008-2009 era stato messo in atto un intervento vaccinale rivolto a tutti gli studenti delle scuole superiori, è stata evidenziata una diminuzione dei casi non solo nei soggetti target dell'intervento ma anche nei neonati di età < 6 mesi⁴⁹. Tale strategia, inoltre, risulta essere altamente costo-efficace. Negli Stati Uniti è stato stimato che la vaccinazione di tutti i soggetti con un'età compresa tra 10-19 anni potrebbe prevenire 0,7-1,8 milioni di casi di pertosse e portare in 10 anni a un risparmio di 0,6-1,6 miliardi di dollari⁵⁰.

Tuttavia, nei paesi che hanno adottato la strategia di richiamo in età adolescenziale, la *compliance* alla vaccinazione è largamente subottimale. In Italia, ad esempio, le rilevazioni relative all'anno 2016 per la coorte di nascita 2000 riportano coperture vaccinali pari al 61,1%⁵¹.

Sono state valutate, pertanto, nuove strategie per migliorare le coperture vaccinali in questo *target*, quali l'estensione dei *setting* per la somministrazione delle vaccinazioni a quello scolastico e l'utilizzo di tutte le occasioni di contatto con il sistema sanitario (i.e. appuntamenti

per la somministrazione di altri vaccini, visite mediche presso il Pediatra o il Medico di Medicina Generale, contatti con il sistema sanitario che riguardano altri familiari) per offrire attivamente la vaccinazione^{52 53}.

Inoltre, nonostante la disponibilità di consolidate evidenze circa la raccomandazione alla somministrazione della dose *booster* in età adolescenziale, alcuni paesi non hanno ancora introdotto tale strategia e, tra coloro che la prevedono, si evidenziano differenze nell'età *target* individuata. A livello europeo è stato stimato che nel 2011 dodici paesi (Austria, Belgio, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Slovacchia, Spagna e Svezia) prevedevano la vaccinazione dei soggetti adolescenti⁵⁴ e le età indicate per la somministrazione variavano da 11-12 anni negli Stati Uniti e in Australia, a 9-17 anni in Germania, 12-18 anni in Italia, 11-13 anni in Francia e 14-16 anni in Canada⁵⁵.

La vaccinazione rappresenta il migliore strumento per la prevenzione della pertosse anche nell'adulto, ove si concentrano molti soggetti suscettibili e la *compliance* alla vaccinazione risulta largamente subottimale.

In Italia, le attuali raccomandazioni previste dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prevedono la somministrazione del vaccino combinato anti-difterite, tetano e pertosse (dTpa) a ridotto contenuto antigenico quando la vaccinazione difto-tetanica sia indicata nell'adulto, compresa la profilassi post-esposizione del tetano, e almeno ogni 10 anni quale richiamo periodico. Tali occasioni comportano sia un vantaggio diretto per il soggetto adulto vaccinato sia la protezione degli eventuali neonati dei quali i soggetti adulti possono rappresentare contatti stretti⁴⁷.

Tra le strategie per ridurre il rischio di contagio del neonato è stata individuata anche la vaccinazione della madre durante il terzo trimestre di gravidanza o nell'immediato *post-partum*, che consentono di evitare che la madre possa rappresentare una potenziale sorgente di infezione per il lattante stesso. La somministrazione del vaccino combinato dTpa nel periodo della gestazione, inoltre, determina la trasmissione per via placentare degli anticorpi sviluppati in seguito alla somministrazione della vaccinazione, che conferiscono al neonato titoli protettivi nei primi mesi di vita⁵⁶.

I dati di sicurezza ottenuti attraverso uno studio prospettico osservazionale in cui il vaccino dTpa è stato somministrato a donne in gravidanza durante il terzo trimestre (793 esiti di gravidanza) e i dati derivanti

dalla sorveglianza passiva, non hanno rilevato il verificarsi di effetti indesiderati correlati alla somministrazione del vaccino né sul decorso della gravidanza né sulla salute del feto o del neonato ⁵⁷.

Inoltre, sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che hanno coinvolto donne vaccinate più precocemente nel corso della gravidanza, che sembrano migliorare i titoli anticorpali elicitati dal neonato ^{58 59}. Tale indicazione, già recepita in alcuni paesi quali la Gran Bretagna, comporterebbe un beneficio aggiuntivo per i neonati pre-termine ⁶⁰.

Nonostante le evidenze disponibili e le consolidate esperienze condotte da alcuni paesi quali gli Stati Uniti ⁶¹, l'applicazione di tale strategia, seppur raccomandata in alcuni paesi industrializzati quali l'Italia, risulta largamente subottimale, principalmente a causa di fattori di natura economica ⁵⁶.

Oltre la madre, tutti i componenti del nucleo familiare e coloro che rappresentano contatti stretti dei neonati rappresentano una potenziale sorgente di infezione ⁶².

In uno studio condotto da Wendelboe et al. con l'obiettivo di accertare l'origine dell'infezione nei lattanti è risultato che la sorgente del contagio nel 78% dei lattanti presi in esame era rappresentata nella maggior parte dei casi dai genitori (55,1%), e a seguire dai fratelli (16,3%), e altri parenti o contatti stretti, quali zii (10,2%), amici e cugini (10,2%), nonni (6,1%) e baby-sitter (2%) ⁶³.

Pertanto, al fine di ridurre il rischio di pertosse in età neonatale, l'approccio ottimale prevede l'offerta della vaccinazione dTpa o con DTPa, a seconda dell'età e della situazione immunitaria nei confronti della pertosse, a questa tipologia di soggetti, prima della nascita o immediatamente dopo il parto secondo quanto previsto dalla cosiddetta "strategia cocoon" ³⁵. Uno studio prospettico condotto nei Paesi Bassi tra il 2006 e il 2008 ha stimato, infatti, che l'applicazione di tale strategia è in grado di ridurre del 35-55% i casi di pertosse nei lattanti ⁶⁴.

L'offerta della vaccinazione ai contatti stretti dei neonati può, tuttavia, presentare alcune criticità in termini di risorse necessarie per la sua applicazione e di possibilità di raggiungimento di tale tipologia di soggetti. In particolare, uno studio condotto da Forsyth et al. pubblicato nel 2016 ha individuato quali limiti principali della "strategia cocoon" l'entità delle risorse economiche, umane e organizzative necessarie per la sua implementazione, la scarsa accettabilità della vaccinazione da parte dei soggetti target, gli aspetti epidemiologici, che contribuiscono alla percezione dell'impatto della

patologia, e fattori sociali relativi all'educazione dei bambini e al numero di componenti familiari. Relativamente agli aspetti di natura economica, tale strategia si è dimostrata scarsamente costo-efficace quando confrontata con la vaccinazione della donna in gravidanza, considerando quali *outcome* i casi di pertosse notificati nei neonati (20% vs 33%), i ricoveri ospedalieri (19% vs 38%), i decessi (16% vs 49%) e i costi (1.172.825 \$ vs 414.523 \$) ⁶⁵.

Tali criticità rendono la "strategia cocoon" difficilmente applicabile ed è opportuno pertanto che sia utilizzata in combinazione alle altre strategie sopracitate (i.e. vaccinazione universale dei nuovi nati, dosi booster in età prescolare e adolescenziale, richiamo decennale nell'adulto e vaccinazione in gravidanza) ¹⁶.

Infine, tra le strategie di prevenzione della pertosse è prevista anche la vaccinazione degli operatori sanitari, che assume particolare rilevanza in considerazione del potenziale ruolo di sorgente di infezione nei confronti di pazienti, soprattutto pediatrici, che possono presentare immunodepressione e altre co-comorbidità che aumentano la probabilità di sviluppare forme gravi della patologia.

Tuttavia, le coperture vaccinali raggiunte tra gli operatori sanitari nel periodo 2005-2011 negli Stati Uniti, sono modeste, attestandosi tra il 15,9% e il 27%, come peraltro riscontrato per altre malattie prevenibili mediante vaccinazione trasmissibili in ambito nosocomiale ⁶⁹.

La trasmissione nosocomiale della pertosse è ampiamente documentata e le conseguenze associate alle epidemie descritte in letteratura sono rilevanti in termini di morbosità, di mortalità e costi, sia diretti sia indiretti ⁶⁶⁻⁶⁸.

In considerazione della sussistenza di tali rischi, in molti paesi sviluppati sono state introdotte raccomandazioni specifiche rivolte agli operatori sanitari, in particolare ai pediatri e ai ginecologi-ostetrici ^{69 70}. In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 include la vaccinazione anti-pertussica tra quelle raccomandate per gli operatori sanitari. Tale indicazione è estesa anche agli studenti dei corsi di laurea dell'area sanitaria ⁴⁷.

L'implementazione di efficaci interventi di immunizzazione rivolti al personale sanitario è cruciale per la prevenzione e il controllo della diffusione della pertosse in ambito assistenziale. Programmi vaccinali ben strutturati, che individuino aree a maggior rischio quali priorità di intervento (Pediatria, Pronto Soccorso, Neonatologia, ecc.) possono, infatti, ridurre in modo sostanziale il numero degli operatori suscettibili e, di conseguenza, il

loro rischio sia di acquisire l'infezione, sia di trasmetterla ai pazienti, familiari e a gruppi a maggior rischio di gravi complicanze.

Conclusioni

In conclusione, la pertosse rappresenta una patologia infettiva che pone a rischio la salute soprattutto dei neonati, ma che si può contrarre a ogni età. In considerazione del declino della protezione immunitaria sviluppata sia in seguito alla somministrazione della vaccinazione sia dopo aver contratto l'infezione naturalmente, questa patologia non può essere controllata solamente con la vaccinazione universale in età pediatrica e la somministrazione di dosi *booster* in età pre-scolare e adolescenziale, ma tale strategia deve essere integrata dall'individuazione di altri soggetti *target* che potrebbero rappresentare rilevanti fonti di infezione nei confronti dei soggetti in età pediatrica (i.e. donne in gravidanza, familiari e altri contatti stretti dei neonati e operatori sanitari).

Relativamente ai preparati vaccinali disponibili, le evidenze dimostrano che il numero, la tipologia e il quantitativo delle componenti antigeniche, la schedula utilizzata e la copertura vaccinale ottenuta influenzano l'efficacia dei singoli vaccini acellulari.

In particolare, i vaccini multicomponenti mostrano ot-

time *performance* nei confronti delle forme cliniche di pertosse confermate laboratoristicamente. Dal punto di vista qualitativo, le componenti antigeniche che hanno dimostrato un ruolo centrale nell'elicitarne risposte efficaci sono rappresentate da PT, PRN e FIM, mentre l'FHA risulta rivestire un ruolo di minor rilevanza.

Inoltre, il preparato a ridotto contenuto antigenico dTpa è indicato per la somministrazione delle dosi *booster* e non nell'ambito del ciclo primario.

Relativamente alle coperture vaccinali, è stato ampiamente dimostrato che una copertura di almeno il 90% con 3 dosi di DTPa consente di ottenere i migliori risultati in termini di efficacia, e rimane pertanto l'obiettivo prioritario a livello globale, specialmente nei paesi nei quali la pertosse rappresenta un grave problema di Sanità Pubblica per lattanti e bambini piccoli.

Nonostante la disponibilità di preparati vaccinali sicuri, efficaci e combinati con altre componenti, che consentono di proteggere il soggetto nei confronti di diverse patologie infettive attraverso un'unica somministrazione, la *compliance* alla vaccinazione in alcuni soggetti *target* è subottimale. È necessario pertanto implementare attività di formazione rivolte sia agli operatori sanitari sia alla popolazione, basate sia sulla sensibilizzazione alla patologia, in termini diagnostici, terapeutici e di sorveglianza epidemiologica, sia sulle *performance* dimostrate dai preparati vaccinali disponibili e le strategie vaccinali utili a ottimizzarne l'impatto.

Bibliografia

- Weekly Epidemiological Report. Pertussis vaccines: WHO Position Paper 2015, 90th year. no. 35, 90, 433-460. <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>.
- Global and regional immunization profile. WHO. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsg_profile.pdf?ua=1.
- Global Health Observatory Data Repository, WHO. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe1002015-CH4?lang=en>.
- Immunization, vaccines and biologicals. WHO. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en.
- Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of bordetella pertussis infection: a systematic review. *J Am Board Fam Med* 2017;30:308-19.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, et al. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:449-86.
- Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Elsevier-Masson Edizioni. 2012.
- Greenberg DP, Von König CH, et al. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S39-43.
- Gonfiantini MV, Villani A, Gesualdo F, et al. Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1485-8.
- Cherry JD. The history of pertussis (whooping cough): 1906-2015: facts, myths, and misconceptions. *Curr Epidemiol Rep* 2015;2:120-30.
- Lutsar I, Anca I, Bakir M, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, Czech Republic, Poland and Turkey - 1945 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009;168:407-15.
- Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: Disease trends over the last century. *Euro Surveill* 2014;19:pii=20921.
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-42.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Pertussis. Stockholm: ECDC

2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Pertussis%20AER.pdf>.
- 15 Ministero della Salute. http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_lta.asp#pertosse.
 - 16 Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:4626-38.
 - 17 ECDC 2016. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
 - 18 Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136:63541.
 - 19 Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618-25.
 - 20 ECDC. Vaccine schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
 - 21 Gabutti G, Rota MC, Bonato B, et al. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 2012;171:1651-5.
 - 22 Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-4.
 - 23 Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from 10-year community studies. *Br Med J* 1988;296:612-4.
 - 24 Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, et al. Report of the task force on pertussis immunization 1988. *Pediatrics* 1988;81(Suppl.):933-84.
 - 25 Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notification of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:956-9.
 - 26 Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonio J. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.
 - 27 WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385-400.
 - 28 Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars Ped Infect Dis* 2003;14:196-8.
 - 29 Baron ES, Goldberg E, Hellmann S, et al. Combined DTPHBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae b (HIB). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD005530.
 - 30 Spector TB, Maziarz EK. Pertussis. *Med Clin N Am* 2013;97:537-52.
 - 31 Cherry JD. Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines. *Vaccine* 1992;10:1033-8.
 - 32 Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
 - 33 Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S58-61.
 - 34 Chang S, O'Connor PM, Slade BA, et al. U.S. postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005-2007. *Vaccine* 2013;31:1447-52.
 - 35 Gabutti G, Trucchi C, Conversano M, et al. Booster vaccination: the role of reduced antigen content vaccines as a preschool booster. *Biomed Res Int* 2014;2014:541319.
 - 36 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
 - 37 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. and the Progetto Pertosse Working Group. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
 - 38 Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001478.
 - 39 Hewlett EL, Halperin SA. Serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1899-900.
 - 40 Gorringer AR, Vaughan TE. *Bordetella pertussis* fimbriae (Fim): relevance for vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;3:1205-14.
 - 41 WHO Committee on Biological Standardization – WHO Technical Report Series, No. 941 – Fifty-sixth Report 2007. <http://digicollection.org/hss/documents/s16100e/s16100e.pdf>.
 - 42 Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, et al. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
 - 43 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, et al. Levels of antipertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
 - 44 Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, et al. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001;33:S288-S291.
 - 45 Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, 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;30:5179-90.
 - 46 ECDC. ECDC guidance: Scientific panel on childhood immunization schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. Stockholm 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immuneisation_DtP.pdf.
 - 47 Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
 - 48 Decreto-legge 07 giugno 2017, n. 73, convertito con modificazioni dalla L. 31 LUGLIO 2017, N. 119. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=59548>.
 - 49 Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-74.
 - 50 Hay JW, Ward JL. Economic considerations for pertussis booster vaccination in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6 Suppl.):S127-33.

- ⁵¹ Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente – coperture vaccinali. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_itemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf
- ⁵² CDC. Use of mass Tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in a high school-Cook County, Illinois, September 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:796-9.
- ⁵³ Wong CA, Taylor JA, Wright JA, et al. Missed opportunities for adolescent vaccination, 2006-2011. *J Adolesc Health* 2013;53:492-7.
- ⁵⁴ Vaccine European New Integrated Collaboration Effort. Vaccination coverage assessment in EU/EEA; 2011. VENICE II Consortium, August 2011-March 2012. http://venice.cineca.org/Final_Vaccination_Coverage_Assessment_Survey_2011_1.pdf
- ⁵⁵ Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the postvaccination era. *BMC Infect Dis* 2013;13:151.
- ⁵⁶ Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F456-F463.
- ⁵⁷ AIFA. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034813_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113.
- ⁵⁸ Eberhardt CS, Rohner GB, Lemaître B, et al. Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second- versus third trimester maternal immunization. *Clin Infect Dis* 2017;64:1129-32.
- ⁵⁹ Raya BA, Edwards KM, Scheifele DW, et al. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e209-e222.
- ⁶⁰ NHS. Vaccination against pertussis (whooping cough) – an update for registered healthcare practitioners - Questions and Answers. April 2016 <http://www.nes.scot.nhs.uk/media/3539495/Pertussis%20FAQs%20210416.pdf>.
- ⁶¹ Khodr ZG, Bukowinski AT, Gumbs GR, et al. Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination during pregnancy and reduced risk of infant acute respiratory infections. *Vaccine* 2017;35:5603-10.
- ⁶² Bigard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-9.
- ⁶³ Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-9.
- ⁶⁴ De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50:1339-45.
- ⁶⁵ Forsyth K, Plotkin S, Tan T, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015;135:e1475-82
- ⁶⁶ Ward A, Caro J, Bassinet L, et al. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:288-92.
- ⁶⁷ Baggett HC, Duchin JS, Shelton W, et al. Two nosocomial pertussis outbreaks and their associated costs – King County, Washington, 2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:537-43.
- ⁶⁸ Elumogo TN, Booth D, Enoch DA, et al. *Bordetella pertussis* in a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source. *J Hosp Infect* 2012;82:133-5.
- ⁶⁹ Kaltsas A, Sepkowitz K. Vaccinations for healthcare personnel: update on influenza, hepatitis B, and pertussis. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:366-77.
- ⁷⁰ Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine* 2014;32:4814-22.