

Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection

La vaccinazione dTpa in gravidanza per la prevenzione della pertosse nel neonato

S. Mazzilli¹, L. Tavoschi¹, P.L. Lopalco¹

Key words: Pertussis, maternal immunization, pregnancy, immunization programs, Tdap
Parole chiave: Pertosse, vaccinazione in gravidanza, programmi vaccinali, dTpa

Abstract

Background. Nowadays whooping cough (pertussis) represents one of the most prevalent vaccine-preventable diseases in Western countries; even more, it is currently on rise. In many countries, the use of acellular pertussis adult vaccine in combination with tetanus and diphtheria toxoids (Tdap) is recommended for women during pregnancy to protect newborns in the first months of life, when they are too young to be vaccinated. In Italy, vaccination of women during the third trimester of pregnancy is included in the national immunization programme (PNPV 2017-2019), though up to now, this vaccination strategy has not been efficiently implemented.

Objective. In view of the public health importance of pertussis, particularly in young infants, we undertook this review to summarise the existing evidence on immunogenicity, effectiveness, safety and uptake of pertussis vaccine in expectant mothers to protect newborns from pertussis.

Conclusions. There is an increasing evidence that supports the safety, immunogenicity and effectiveness of Triaxis® e Boostrix® pertussis vaccination during pregnancy to protect infants before they receive their primary immunisations. In particular, both vaccines showed 90% effectiveness in the reduction of pertussis disease and hospitalization in newborns, with 95% effectiveness in the reduction of deaths. In Italy, the implementation of antenatal vaccination against pertussis is needed to narrow

Riassunto

Background. Sebbene la pertosse sia una delle malattie infettive meglio controllate grazie alla vaccinazione, negli ultimi anni sta riemergendo nei paesi occidentali. Poiché può essere particolarmente pericolosa per i neonati nei primi mesi di vita, ancora troppo piccoli per essere vaccinati, molti paesi, europei e non europei, proprio per proteggere questi soggetti hanno raccomandato l'uso del vaccino acellulare contro la pertosse in combinazione con i tossoidi tetanico e difterico (dTpa) da somministrare alle donne durante la gravidanza. Anche in Italia, il piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV 2017-2019) raccomanda la vaccinazione delle donne durante il terzo trimestre di ogni gravidanza, anche se, fino ad ora, questa strategia non è stata messa in atto.

Obiettivi. Considerando l'importanza della prevenzione della pertosse per la salute pubblica, in particolare nei bambini troppo piccoli per essere vaccinati, abbiamo svolto questa review per riassumere e presentare le evidenze disponibili sull'immunogenicità, l'effectiveness e la sicurezza del vaccino antipertosse somministrato alle donne in gravidanza per la prevenzione della pertosse nel neonato.

Conclusioni. Esiste un numero crescente di studi che sostengono la sicurezza, l'immunogenicità e l'effectiveness della vaccinazione antipertosse svolta con i vaccini dTpa Triaxis® e Boostrix® durante la gravidanza per proteggere i bambini prima che ricevano le loro immunizzazioni primarie. In particolare, negli studi condotti in USA e Inghilterra è stato dimostrato

¹Department of Transational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Italy

the gap between the recommendation of the PNPV and the prevention strategies actually offered by the public health system. To reach a good level of vaccine coverage, providers' recommendations are critical. Hence, extensive education of vaccine givers and all primary and secondary healthcare professionals who have any contact with pregnant women is needed.

Introduction

Pertussis or whooping cough is a bacterial disease that consists of a severe infection of the respiratory tract, mainly caused by *Bordetella pertussis*. For a long time, pertussis has been one of the most common childhood diseases worldwide, but, since the 1950s, the introduction of pertussis vaccination has led to a strong decline of disease incidence worldwide. Nevertheless, despite the high vaccination coverage, nowadays whooping cough is re-emerging and represents one of the most prevalent vaccine-preventable diseases in Western countries (1). To estimate the global pertussis disease burden is very difficult: the WHO has noted that the application of a standardized set of pertussis case definitions within an overall surveillance framework has not been uniformed (1). Data collected by ECDC suggest that, 2012 has been the year with the highest number of pertussis cases reported in the European Union during the last decades, with an incident of 11.6 cases every 100.000 people. Although the majority of Member States reported decreasing notification rates following the peak in 2012, the rate of reported cases of pertussis continue to remain high (9.0 cases per 100.000 population in 2015) (2). On the contrary, in Italy, after the 1995, when the acellular vaccines has been introduced, disease incidence decreased in all age groups (from

che entrambi i vaccini hanno un'effectiveness del 90% nel ridurre i casi di pertosse e le relative ospedalizzazioni del neonato, con un'effectiveness del 95% nella riduzione dei decessi. In Italia, è necessario implementare con efficacia la vaccinazione in gravidanza contro la pertosse, così da colmare il divario tra ciò che è raccomandato dal PNPV e le vaccinazioni effettivamente offerte dal sistema sanitario pubblico. Per raggiungere un buon livello di copertura vaccinale, è necessario fornire un'adeguata educazione ai professionisti sanitari che somministrano i vaccini e in generale a tutti gli operatori sanitari che hanno contatti con le donne durante la gravidanza.

Introduzione

La pertosse è una grave malattia infettiva del tratto respiratorio causata principalmente dal batterio *Bordetella pertussis*. Questa malattia è stata per molto tempo l'infezione infantile più diffusa nel mondo, ma dal 1950, con l'introduzione del vaccino anti pertosse, c'è stata una forte diminuzione dei casi. Nonostante l'alta copertura vaccinale ad oggi raggiunta, la pertosse sta riemergendo e rappresenta una delle malattie prevenibili da vaccino più diffusa nei paesi occidentali. Stimare, a livello globale, l'incidenza della malattia causata da *B. pertussis* è molto difficile: l'OMS ha notato che non è presente un sistema di sorveglianza uniforme per i vari paesi, per questo non è possibile applicare una definizione standardizzata per i casi di pertosse (1). Tuttavia, i dati raccolti dall'ECDC suggeriscono che il 2012 sia stato l'anno con il più alto numero di casi di pertosse registrati nell'Unione Europea nell'ultimo decennio, con un'incidenza di 11.6 casi ogni 100.000 persone. Nonostante la maggior parte degli stati membri riporti da allora un riduzione del tasso di notifica della malattia, il numero di casi riportati continua a rimanere alto (9.0 per 100.000 persone nel 2015) (2). Al contrario, in Italia, dopo l'introduzione del vaccino acellulare anti-pertossico, avvenuta nel 1995, l'incidenza della malattia è diminuita in tutte le fasce di età (da 25.3 casi per 100.000 nel 1995

25.3 cases per 100.000 population in 1995 to around 1 per 100.000 population since 2008) (3). However, a decreased awareness of the disease, with under-recognition and under-notification, may play a role in this decrease of reported cases. In fact, in Palazzo et al., the authors compare the seroprevalence of IgG antibodies to pertussis toxin in selected adult age groups, with the use of sera collected in 1996-1997 and in 2012-2013; they have showed that the infection increased from 9.3 % in 1996-1997 to 14.1% in 2012-2013. Their data clearly indicate a significant increase in the circulation of *B. pertussis* among adults in Italy; therefore, they prove that the statutory notification system underestimates the real incidence of the disease (4). They have studied the adults sera because, in the last decades, a shift in the age distribution of pertussis infection has been reported, from children to adolescents and young adults (1). These have been identified as a source of pertussis to newborns in their first months of life, when they are unimmunized or not fully vaccinated (5). Unfortunately pertussis infection could be a very dangerous disease for infants, with high risk of severe complications, including death (6). Providing adequate protection coverage to newborns is therefore a high priority. In Italy, the first anti-pertussis vaccination series currently adopted consists of three doses of acellular vaccines administered at 3, 5 and 11 months of age: therefore until the eleventh month infants are not fully protected from pertussis infection (7). Since studies have confirmed that the majority of infants with pertussis were infected by a family member (8), the cocooning strategy has been proposed to protect newborns. It involves vaccinating parents, caregivers, and other close contacts with the aim to indirectly protects infants from transmission by preventing disease in those in close proximity (1). In Quinn et al. researchers matched laboratory-confirmed pertussis cases aged less than 4 months to controls by

a circa 1 caso per 100.000 dal 2008) (3). Tuttavia, questa diminuzione nella notifica dei casi di pertosse può essere dovuta a una minore conoscenza della malattia e quindi all'assenza di riconoscimento dell'infezione. Infatti, quando in Palazzo et al. gli autori comparano la sieroprevalenza degli anticorpi IgG contro la tossina pertussica in determinate fasce di adulti utilizzando sieri prelevati nel 1996-1997 e nel 2012-2013; dimostrano che la percentuale di infezione è aumentata dal 9.3% nel 1996-1997 al 14.1% nel 2012-2013. I loro dati indicano chiaramente un aumento significativo nella circolazione di *B. pertussis* tra gli adulti in Italia e permettono di affermare che il sistema di notifica nazionale sottostima l'incidenza della malattia (4). Gli autori di questo lavoro hanno studiato il siero degli adulti perché, nell'ultimo decennio, è stato riportato un cambiamento nella distribuzione della malattia nelle diverse fasce d'età: mentre prima c'era un tasso d'incidenza più alto nei bambini, adesso è maggiore negli adolescenti e negli adulti (1), i quali sono ritenuti la sorgente di infezione per i neonati nei primi mesi della loro vita, cioè quando non sono ancora stati vaccinati o lo sono solo parzialmente (5). Purtroppo, per questi bambini, l'infezione dovuta a *B. pertussis* può essere molto pericolosa, con alto rischio di gravi complicazioni, compresa la morte (6). Per questo motivo garantire una copertura protettiva ai neonati è una priorità urgente. In Italia, attualmente, la prima serie vaccinale antipertossica consiste in tre dosi date a 3, 5 e 11 mesi di età. Per questo fino all'undicesimo mese il bambino non è protetto in maniera completa dall'infezione pertussica (7). Poiché vari studi affermano che la maggior parte dei neonati malati di pertosse sono stati contagiati da un membro della famiglia (8), per tutelare i bambini, è stata proposta la strategia "cocooning" che permette di proteggere il bambino indirettamente grazie alla vaccinazione dei genitori e di coloro che accudiscono o stanno a stretto contatto con il neonato (1). In Quinn et

date of birth and area of residence. Parents of these infants were considered “immunized” if vaccinated by more than 4 weeks before case symptom onset. Case households had fewer immunized mothers (22% vs 32%) or fathers (20% vs 31%) compared with infants in the control group. After adjustments, when both parents were immunized, risk of pertussis for infants aging less than 4 months was reduced by 51%. Thus, this study proves that cocooning has an impact in reducing the prevalence of pertussis among infants (9). Unfortunately, this strategy showed a low cost-effectiveness, because it can be very costly and resource intensive to implement (10). For this reason, vaccination of pregnant women has become the preferential strategy to protect unvaccinated newborns. Evidence consistently indicates that maternal immunization with acellular pertussis containing vaccine during the third trimester of pregnancy is safe and highly effective in protecting infants from pertussis (1). Since 2012, starting from the UK, pertussis vaccination has been recommended during pregnancy to boost the levels of maternal antibodies that are transferred transplacentally and protect infants during the period of life when they are too young to be vaccinated with the first series of anti-pertussis vaccination (11). Nowadays other European (Belgium, Spain, Swiss, Ireland etc.) and non-European (US, Australia, New Zealand etc.) countries have introduced the recommendation of Tdap vaccine for pregnant women (12-18).

Aims

To limit *B. pertussis* infections and protect unvaccinated infants, the Italian PNPV recommends the vaccination of women during the third trimester of pregnancy, though up to now, this vaccination strategy has not been implemented and neither the

al. i ricercatori hanno abbinato, in base al giorno della nascita e all'area di residenza, bambini con meno di quattro mesi infettati da pertosse e per cui è disponibile anche la conferma laboratoristica, con dei bambini che servono da controllo. I genitori di questi bambini vengono considerati “immunizzati” se sono stati vaccinati almeno quattro settimane prima dalla comparsa dei primi sintomi di infezione. Nello studio, i bambini che hanno contratto la pertosse, hanno una minore percentuale di madri (22% vs 32%) e padri (20% vs 31%) vaccinati. I ricercatori, facendo gli aggiustamenti necessari, hanno quindi trovato che, il rischio di contrarre la pertosse per un bambino con meno di quattro mesi è ridotto del 51% se entrambi i suoi genitori sono vaccinati. Quindi, questo studio dimostra che la strategia “cocooning” potrebbe avere un impatto nel ridurre la prevalenza della pertosse nei neonati (9). Sfortunatamente, questa strategia si è dimostrata poco costo-efficace, poiché può risultare molto costosa e difficile da mettere in atto (10). Per questo motivo, la vaccinazione delle donne in gravidanza è diventata la strategia preferenziale per proteggere i neonati non ancora vaccinati. Le evidenze dimostrano che l'immunizzazione materna durante il terzo trimestre di gravidanza con una formulazione contenente il vaccino acellulare per la pertosse è sicura ed efficace nel proteggere il neonato (1). Nel 2012, nel Regno Unito, la vaccinazione contro la pertosse è stata raccomandata nelle donne in gravidanza. Questa vaccinazione permette di aumentare i livelli anticorpali, così che, attraverso la placenta, questi passino al feto. Una volta nato, il bambino, durante il periodo in cui è troppo piccolo per essere vaccinato, sarà protetto dalla malattia grazie agli anticorpi materni (11). Ad oggi anche altri paesi europei come Belgio, Spagna, Svizzera, Irlanda etc. e diversi Paesi non-europei come USA, Australia, Nuova Zelanda etc. hanno introdotto la raccomandazione per la somministrazione del vaccino dTpa,

healthcare providers nor the pregnant women have sufficient information about it. In view of the public health importance of pertussis, particularly in young infants, we undertook this review to summarise and present the existing evidence on immunogenicity, effectiveness, safety and uptake of pertussis adult vaccine in expectant mother.

Immunogenicity

Nowadays, pertussis immunization is recommended during pregnancy to achieve antibody levels sufficient to protect young infants. There are numerous studies which evaluate the immunogenicity of pertussis-containing vaccines among pregnant women and their children (table 1). For instance, in Gall et al., the level of antibodies to pertussis antigens contained in the Tdap

in formulazione per adulti, nelle donne in gravidanza (12-18).

Obiettivi

Per limitare l'infezione da *B. pertussis* e proteggere i neonati non ancora vaccinati, il piano nazionale di prevenzione vaccinale raccomanda la vaccinazione delle donne durante il terzo trimestre di ogni gravidanza con il vaccino dTpa in formulazione per adulti. Fino ad oggi però, questa strategia vaccinale non è stata messa in atto e né i professionisti sanitari né le donne in gravidanza hanno ricevuto informazioni riguardo questa strategia preventiva. Data l'importanza della pertosse per la salute pubblica e in particolare dei bambini appena nati, abbiamo svolto questa review per riassumere e presentare le prove scientifiche sulla immunogenicità, l'effectiveness e la sicurezza del vaccino antipertosse

Table 1. Summary of the studies focusing on maternal immunogenicity of pertussis containing vaccines selected for this review (Triaxis®/Adacel® and Boostrix®)

Tabella 1. Schema riassuntivo degli studi sulla immunogenicità della vaccinazione antipertosse in donne in gravidanza utilizzati per la revisione (Triaxis®/Adacel® and Boostrix®)

Country <i>Paese</i>	Study design <i>Disegno dello studio</i>	Number of vaccinated participants <i>Numerosità del campione</i>	Unvaccinated control <i>Numerosità dei controlli</i>	Years <i>Anni</i>	Reference <i>Bibliografia</i>
USA	Prospective observational	52	52	2008–2009	Gall et al.
USA	Prospective observational	12	54	2006-2009	Hardy-Fairbanks et al.
Argentina	Prospective observational	105	99	2011-2012	Fallo et al.
Israel	Prospective	61		2013-2014	Abu Raya et al.
Australia	Prospective	115	29	2014	Naidu et al.
Swiss	Prospective observational noninferiority	355		2014-2015	Eberhardt et al.
Belgium	Prospective controlled	57	42	2012-2014	Maertnes et al.
UK	Prospective	141	246	2012-2015	Ladhani et al
Total		898	522		

was quantified in serum and umbilical cord blood of 104 women of whom 54 were vaccinated during pregnancy and 54 did not receive the vaccine in the antepartum period. The results of this study clearly suggest that pregnant women who receive Tdap during pregnancy have significantly higher antibody levels in their serum at delivery to all antigens in the vaccine as compared to the unvaccinated peers. Moreover, in this study, researchers proved that high tiers of pertussis antibodies are transferred to the fetus when women are vaccinated in the antenatal period. Indeed, they found that newborns born from mothers who received Tdap during pregnancy had significantly higher concentrations of pertussis antibodies when compared to infants born from mothers who did not receive Tdap during pregnancy (anti-pertussis toxin(PT) (11.010 vs 28.220, $P < 0.0001$), anti-filamentous hemagglutinin(FHA) (26.830 vs 104.15, $P = 0.002$), anti-pertactin(PRN) (24.700 vs 333.01, $P < 0.001$), and anti-fimbriae(FIM) 2/3 (82.830 vs 1198.99, $P < 0.001$) (19). Hardy-Fairbanks et al. and Fallo et al. studied anti-pertussis antibodies concentration of infants' cohort whose mothers received or did not receive Tdap vaccine during pregnancy and their findings confirm Gall's et al. results (20-21). Additional evidence that vaccination of pregnant women is a valid immunogenic strategy to protect newborns is provided by the fact that there is a significant correlation between a mother's antibody level and her newborn's antibody level (PT Pearson correlation coefficient(PCC) = 0.158 ($P = 0.055$), FHA PCC=0.165 ($P = 0.045$), PRN PCC=0.965 ($P < 0.001$), FIM 2/3 PCC=0.293 ($P < 0.001$) (19).

One potential concern in using vaccination during pregnancy is that high maternal antibody levels can interfere with immunogenicity acquisition when the infant begins the pertussis immunization schedule. Indeed, some studies show that in infants born

per adulti somministrato alle donne durante la gravidanza.

Immunogenicità

La vaccinazione contro la pertosse è raccomandata durante la gravidanza per raggiungere un livello anticorpale sufficiente a proteggere i neonati. Numerosi studi hanno valutato l'immunogenicità, nelle donne in gravidanza e nei loro bambini, della vaccinazione antipertossica somministrata durante la gravidanza (tabella 1). Ad esempio, in Gall et al., i ricercatori hanno quantificato i livelli di anticorpi contro gli antigeni della pertosse, presenti nel vaccino dTpa, contenuti nel siero e nel sangue del cordone ombelicale di 104 donne di cui 52 hanno ricevuto il vaccino durante la gravidanza e 52 no. I risultati di questo studio indicano chiaramente che le donne che ricevono il vaccino durante la gestazione hanno nel loro siero al momento del parto, un livello anticorpale significativamente più alto delle donne che non ricevono il vaccino. In aggiunta, in questo studio i ricercatori hanno dimostrato che, quando le gestanti vengono vaccinate durante la gravidanza, vengono trasferiti al feto alti titoli anticorpali antipertossici. Infatti, con i loro dati hanno dimostrato che i bambini la cui mamma è stata vaccinata durante la gestazione hanno un livello di anticorpi contro gli antigeni della pertosse significativamente più alto dei bambini nati da donne non vaccinate in gravidanza [(anticorpo contro la tossina pertussica (PT) (11.010 vs 28.220, $P < 0.0001$), anticorpo contro la emagglutinina filamentosa(FHA) (26.830 vs 104.15, $P = 0.002$), anticorpo contro la pertactina (PRN) (24.700 vs 333.01, $P < 0.001$), and anticorpo contro le fimbrie (FIM) 2/3 (82.830 vs 1198.99, $P < 0.001$)] (19). Hardy-Fairbanks et al. e Fallo et al. hanno studiato la concentrazione di anticorpi antipertossici in gruppi di bambini le cui madri avevano ricevuto o meno il vaccino dTpa durante la gravidanza e i risultati dei loro studi

from women vaccinated during pregnancy there is a slightly decreased immune responses following the primary series of vaccine compared with infants born from unvaccinated mothers (20, 22). Given that the first 2 months of life, the time between birth and the first dose of Tdap vaccine, are the period with the highest risk of pertussis morbidity or death, improving protection during this period would likely out-weigh any potential increase in pertussis infection during the following period, when there is lower morbidity and mortality. However, seroprotection correlates are unknown and even lower antibody concentration protect against the disease. Moreover, existing evidence show that after the booster dose given between 12 and 18 months of age, the immune response mounted to the vaccine antigens is similar in the two groups (22, 23).

Timing

There are different opinions about the optimal timing of maternal pertussis immunization in relation to the antibody transfer. Hardy-Fairbanks et al. found similar maternal and cord blood antibody concentrations for women immunized irrespective of the trimester of pregnancy (20). However, in a study by Abu Raya et al., pertussis-specific antibodies have been measured in paired maternal-cord sera of a total of 61 women immunized with Tdap between 23th and 38th weeks gestation. The results showed that antibodies level are significantly higher in those of women immunized at 27–30 weeks gestation when compared with newborns of women immunized at 31–36 weeks and >36 weeks (for PT: 46.04 IU/mL (95% CI, 24.29–87.30) vs. 8.69 IU/mL (95% CI, 3.66–20.63) vs. 21.12 IU/mL (95% CI, 7.93–56.22) respectively, for FHA: 225.86

confermano quanto trovato da Gall et al. (20, 21). Inoltre, la presenza di una significativa correlazione tra i livelli anticorpali della madre e quelli del proprio figlio, costituisce una prova aggiuntiva della validità immunogenica della vaccinazione nelle gestanti (PT Pearson correlation coefficient (PCC) = 0.158 (P=0.055), FHA PCC=0.165 (P=0.045), PRN PCC=0.965 (P <0.001), FIM 2/3 PCC=0.293 (P <0.001) (19).

Una potenziale preoccupazione legata all'utilizzo della vaccinazione durante la gravidanza è data dalla possibilità che gli alti livelli anticorpali materni possano andare a interferire con l'acquisizione dell'immunogenicità infantile durante la prima serie vaccinale antipertossica. Infatti, alcuni studi mostrano che c'è una sottile riduzione della risposta immunitaria dopo la prima serie vaccinale nei bambini nati da donne vaccinate in gravidanza rispetto a quelli nati da madri che non si sono sottoposte alla vaccinazione nel periodo di gestazione (20, 22). Considerato che i primi due-tre mesi di vita, ovvero il periodo che va dalla nascita al momento della prima dose di esavalente (contenente gli antigeni dTpa), sono quelli in cui vi è il maggiore rischio di morbilità o morte causata da *B. pertussis*, è importante garantire la massima protezione possibile al neonato somministrando alla madre il dTpa durante la gravidanza. Tuttavia, va ricordato che per la pertosse non sono noti correlati di sieroprotezione e anche più basse concentrazioni anticorpali conferiscono simile protezione dalla malattia. Inoltre, ci sono evidenze empiriche mostrano che, dopo il richiamo vaccinale dato tra i 12 e i 18 mesi di età, la risposta immunitaria stimolata dagli antigeni contenuti nei vaccini pediatrici è simile nei due gruppi sperimentali (22, 23).

Tempistica ottimale per la vaccinazione

Gli articoli presenti in letteratura che studiano quale sia il periodo di gestazione

IU/mL (95% CI, 182.34–279.76) vs. 178.31 IU/mL (95% CI, 134.59–237.03) vs. 138.03 IU/mL (95% CI, 97.61–195.16), respectively) (24). In the study by Naidu et al. vaccination early in the third trimester (28–32 weeks' gestation) appeared more effective than later in pregnancy (33–36 weeks' gestation) (25). Finally, there is an additional study with the aim of determining whether Tdap vaccination as early as gestational week 13–25 elicits noninferior levels of infant cord blood antibodies against pertussis antigens compared with immunization after the 25th gestational week. The results found by the authors of this study suggest that anti-PT and anti-FHA levels are higher following second- vs third-trimester immunization (PT: 57.1 EU/mL [95% CI, 47.8–68.2] vs 31.1 EU/mL [95% CI, 25.7–37.7], $P < .001$; FHA: 284.4 EU/mL [95% CI, 241.3–335.2] vs 140.2 EU/mL [95% CI, 115.3–170.3], $P < .001$) (26). These results may be explained by the fact that a prolonged materno-fetal transfer cumulatively results in a higher amount of transferred antibody than a shorter exposure at the time of peak transfer efficacy. Based on the findings from this study, the Joint Committee on Vaccination and Immunisation of the UK has introduced the recommendation to offer pertussis-containing vaccine to pregnant women between gestational weeks 16 and 32, to maximise the likelihood that the baby will be protected from birth (11). Of note, vaccination provided earlier during pregnancy may allow preterm infants to benefit from maternal immunization.

Effectiveness

The effectiveness of maternal immunization in preventing infant pertussis has been proved in different studies. Those with a bigger population sample have been

ottimale in cui fare il vaccino per ottenere il maggiore trasferimento anticorpale al feto, mostrano risultati diversi. Hardy-Fairbanks et al. hanno trovato simili livelli anticorpali nel siero materno e nel sangue del cordone ombelicale indipendentemente dal trimestre di gravidanza in cui la donna è stata vaccinata (20). Però, in uno studio condotto da Abu Raya et al. dove sono stati misurati gli anticorpi contro gli antigeni della pertosse contenuti all'interno del siero materno e quello estratto dal cordone ombelicale di 61 donne vaccinate con dTpa tra la 23^a e la 38^a settimana di gestazione, i risultati mostrano che i livelli anticorpali sono significativamente più alti nelle donne vaccinate tra la 27^a e la 30^a settimana di gestazione rispetto a quelle immunizzate tra la 31^a e la 36^a settimana e quelle vaccinate dopo la 36^a settimana [per la PT: 46.04 IU/mL (95% CI, 24.29–87.30) vs. 8.69 IU/mL (95% CI, 3.66–20.63) vs. 21.12 IU/mL (95% CI, 7.93–56.22) rispettivamente, per la FHA: 225.86 IU/mL (95% CI, 182.34–279.76) vs. 178.31 IU/mL (95% CI, 134.59–237.03) vs. 138.03 IU/mL (95% CI, 97.61–195.16), rispettivamente] (24). Nello studio svolto da Naidu et al. la vaccinazione nel periodo iniziale del terzo trimestre (tra la 28^a e la 32^a settimana) appare più efficace che quella nelle settimane successive (tra la 33^a e la 36^a settimana) (25). Infine, vi è un ulteriore studio in cui l'intento dei ricercatori è quello di determinare se la vaccinazione data tra la 13^a e la 25^a settimana di gestazione provochi o meno un livello anticorpale del siero del cordone ombelicale inferiore alla vaccinazione data dopo la 25^a settimana di gestazione. I risultati trovati suggeriscono che i livelli anticorpali contro la PT e quelli contro la FHA sono superiori quando la vaccinazione è somministrata dopo l'inizio del secondo trimestre piuttosto che nel terzo (PT: 57.1 EU/mL [95% CI, 47.8–68.2] vs 31.1 EU/mL [95% CI, 25.7–37.7], $P < .001$; FHA: 284.4 EU/mL [95% CI, 241.3–335.2] vs 140.2 EU/mL [95% CI, 115.3–170.3], $P < .001$) (26). Questo risultato può essere spiegato

conducted in England and US. In the United States different formulation of Tdap are used (Triaxis®, also called Adacel®, and Boostrix®), while in England combinations of these vaccines and the inactivated polio vaccine (Tdap-IPV) are administered to pregnant women. A study made in UK 3 years after the introduction of pertussis vaccine in expectant mothers shows that despite the average incidence in the England population was higher the 3 years following the introduction of the maternal program than the 3 years preceding the program's introduction (4.1 to 7.5 per 100 000, 1.8 times), cases in infants aged <5 months were slightly lower in the most recent 3 years (27). In this study the calculated maternal vaccine effectiveness is 90% against infant disease and 95% against infant death from pertussis (27). This value of effectiveness confirms the results found in two previous articles which also evaluate the effectiveness of the program in England (28, 29). Two additional case control studies for the evaluation of the effectiveness of the maternal pertussis vaccination were performed in the US. In one of them, the resulting value of the overall effectiveness of vaccination against infant disease is 77.7%. However, when the researchers examined the effectiveness of Tdap in preventing infant pertussis hospitalizations, the vaccine effectiveness' estimates increased to 90.5% (30). In another US study, the authors performed a retrospective cohort analysis to assess severity of illness, level of hospitalization and intensive care unit admission among pertussis-infected infants born in 2011–2015 whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy compared with those born to unvaccinated mothers. According to the findings, no infants born to vaccinated mothers had seizures, required intubation, or died. In this study the calculated unadjusted and adjusted vaccine effectiveness for preventing hospitalization among infants with pertussis was 72% (95% CI, 49%–85%)

dal fatto che un trasferimento transplacentare prolungato determina complessivamente una quantità di anticorpi trasferiti maggiore rispetto a un trasferimento più efficace, ma più breve. Basandosi su questo studio, la commissione sulle vaccinazioni e immunizzazioni del Regno Unito ha introdotto la raccomandazione per la vaccinazione alle donne tra la 16^a e la 32^a settimana di gravidanza, così da massimizzare la probabilità che il bambino sia protetto dalla nascita (11). È inoltre da notare come, rispettando queste tempistiche, la vaccinazione data alcune settimane prima del terzo trimestre potrebbe difendere il neonato dalla malattia anche in caso di parto pretermine.

Effectiveness

In letteratura sono presenti diversi studi che dimostrano l'effectiveness dell'immunizzazione materna nella prevenzione della pertosse infantile. Tra questi, quelli con un campione di popolazione più grande, sono stati condotti in Inghilterra e negli Stati Uniti. Negli Stati Uniti i vaccini utilizzati sono formulazioni diverse di dTpaper adulti (Triaxis®, chiamato anche Adacel®, e Boostrix®), in Inghilterra invece alle donne in gravidanza viene somministrato il vaccino dTpa-IPV, ovvero una combinazione analoga a quelli utilizzati negli USA, ma con l'aggiunta del vaccino Polio inattivato. Uno studio caso-controllo condotto in Inghilterra a 3 anni dall'introduzione del vaccino anti-pertosse nelle donne in gravidanza mostra che nonostante l'incidenza media della malattia nella popolazione inglese sia superiore nei 3 anni successivi all'introduzione della strategia preventiva rispetto ai 3 anni precedenti l'introduzione della vaccinazione (da 4.1 a 7.5 per 100.000, 1,8 volte), i casi nei neonati di età inferiore ai 5 mesi sono leggermente inferiori nei 3 anni più recenti. Inoltre, questo studio ha calcolato l'effectiveness della vaccinazione materna nella

Table 2. Summary of the studies focusing on safety of pertussis containing vaccines in pregnancy selected for this review (Triaxis®/Adacel® and Boostrix®).

Tabella 2. Schema riassuntivo degli studi sulla sicurezza della vaccinazione antipertosse in gravidanza utilizzati per la revisione.

Country Paese	Study design Disegno dello studio	Number of vaccinated participants Numerosità del campione	Unvaccinated control Numerosità dei controlli	Years Anni	Reference Bibliografia
UK	Retrospective observational	20074	20074	2012-2013	Donegan et al.
USA	Retrospective observational	26229	97265	2007-2014	Kharbanda et al.
USA	Retrospective analysis of electronic medical records	1109	650	2012-2014	Berenson et al.
NZ	Prospective observational	793		2012-2014	Petousis-Harris et al.
USA	Retrospective cohort	7152	226	2013-2014	Morgan et al.
Total		55357	118215		

(Triaxis®/Adacel® and Boostrix®)

and 58% (95% CI 15%–80%), respectively (31). From the studies mentioned above we can state that the administration to pregnant women of the pertussis vaccine in its various combinations is effective in protecting newborns from *B. pertussis* infection.

Safety

Numerous articles have examined pertussis vaccination safety during pregnancy, both for mothers and children (table 2). In a prospective observational study conducted in 2 New Zealand regions, researchers actively recruited and intensively followed 739 pregnant women having received a dose of acellular pertussis vaccine for 4 weeks after vaccination. During the study period, there were 115 adverse events in 113 participants, most of which were minor. At the end of the reporting period, 31 events were classified as serious

riduzione della pertosse infantile è del 90%, mentre quella calcolata contro la mortalità infantile causata da pertosse è del 95% (27). Il valore di effectiveness riportato da questo studio conferma i risultati trovati da due articoli meno recenti. Anch'essi avevano l'obiettivo di valutare l'effectiveness della vaccinazione antipertosse nelle donne in gravidanza in Inghilterra (28, 29).

Negli Stati Uniti sono stati effettuati due ulteriori studi caso-controllo per la valutazione dell'effectiveness della vaccinazione materna contro la pertosse. In uno di questi, il valore risultante dell'effectiveness complessiva della vaccinazione nel prevenire la pertosse nel neonato è del 77,7%. Inoltre, quando i ricercatori hanno esaminato l'effectiveness del vaccino dTpa nella prevenzione delle ospedalizzazioni dei neonati causate da pertosse, le stime sono aumentate al 90,5% (30). In un altro studio statunitense, gli autori hanno eseguito un'analisi di coorte retrospettiva per valutare la gravità della malattia, il livello di ospedalizzazione e l'ammissione

(eg, obstetric bleeding, hypertension, infection, tachycardia, preterm labour, exacerbation of pre-existing condition and pre-eclampsia). All had variable onset time from vaccination. However, clinician assessment of all serious adverse events found none likely to be vaccine related (32). Another observational cohort study performed in the UK too, involved the participation of 20 074 pregnant women who received the pertussis vaccine, coupled with a matched historical unvaccinated control group. The authors of this article present comparative analyses investigating the risk of a range of predefined events. They found that there is no evidence of an increased risk of stillbirth in the 14 days immediately after vaccination (incidence rate ratio 0.69, 95% CI 0.23 to 1.62) or later in pregnancy (0.85, 0.44 to 1.61) compared with historical national rates. Compared with a matched historical cohort of unvaccinated pregnant women, there was no evidence that vaccination accelerated the time to delivery (hazard ratio 1.00, 0.97 to 1.02). Furthermore, there was no evidence of an increased risk of stillbirth, maternal or neonatal death, pre-eclampsia or eclampsia, haemorrhage, fetal distress, uterine rupture, placenta or vasa praevia, caesarean delivery, low birth weight, or neonatal renal failure, all serious events that can occur naturally in pregnancy (33). Other studies have been conducted in the US. In one of these, a retrospective, observational cohort study that included 123 494 women with singleton pregnancies ending in a live birth of whom 26 229 (21%) received Tdap during pregnancy, the researchers found that receipt of Tdap during pregnancy was not associated with increased risk of hypertensive disorders of pregnancy or preterm or small-for-gestational-age birth, although a small but statistically significant increased risk of chorioamnionitis diagnosis was observed [chorioamnionitis diagnosed in 6.1% of

alle unità di terapia intensiva nei bambini infetti da pertosse nati nel 2011-2015, comparando le condizioni dei bambini nati da madri che avevano ricevuto il vaccino dTpa durante la gravidanza con quelle dei bambini nati da madri non vaccinate. In questo articolo, l'effectiveness del vaccino nel prevenire l'ospedalizzazione tra i bambini con pertosse risulta essere del 72% (IC 95%, 49%-85%), ma con i dovuti aggiustamenti è del 58% (IC 95% 15%-80%) (31). Dagli studi citati in questo paragrafo possiamo quindi affermare che la somministrazione del vaccino antipertossico, nelle sue varie combinazioni, alle donne in gravidanza, risulta avere un'elevata effectiveness nel proteggere i neonati dall'infezione da parte di *B. pertussis*.

Sicurezza

In letteratura la sicurezza, sia per le madri che i bambini, della vaccinazione antipertosse durante la gravidanza è stata ampiamente indagata (tabella 2). In uno studio osservazionale prospettico condotto in 2 regioni della Nuova Zelanda, i ricercatori hanno reclutato 739 donne in gravidanza, le quali avevano ricevuto una dose di vaccino acellulare contro la pertosse, e le hanno seguite per 4 settimane dopo la vaccinazione. Durante il periodo in cui è stato condotto lo studio, ci sono stati 115 eventi avversi in 113 partecipanti, la maggior parte dei quali lievi. Alla fine delle quattro settimane, 31 eventi sono stati classificati come gravi (ad esempio, sanguinamento ostetrico, ipertensione, infezione, tachicardia, parto pretermine, esacerbazione di condizioni pre-esistenti e pre-eclampsia). Tutti hanno avuto un tempo di insorgenza dalla vaccinazione variabile. Tuttavia, quando gli eventi avversi sono stati valutati da parte di un medico, esso ha escluso alcuna probabilità di correlazione tra il vaccino e l'evento avverso stesso (32). Un altro studio osservazionale di coorte

vaccinated and 5.5% of unvaccinated women (adjusted RR, 1.19; 95% CI, 1.13-1.26)] (34). Berenson et al. examined 6 maternal outcomes (chorioamnionitis, postpartum endometritis, preterm delivery, preterm premature rupture of membranes, induced labour, and mode of delivery) and 7 infant outcomes (low birth weight, very low birth weight, small for gestational age, 5-minute Apgar score, birth defects, and neonatal intensive care unit admission) in a total of 1,759 pregnant women: among them, 75.3% received the vaccine within the interval of 27–36 weeks gestation. First, they found that maternal Tdap vaccination was associated with decreased odds of caesarean delivery. Second, they confirmed that Tdap vaccination during pregnancy does not increase the risk of adverse outcomes. Their use of a robust definition for chorioamnionitis ensured that the outcome was not a misdiagnosis, and provided an overall rate (3%) on par with national estimates (1–4% of all births) based on similar clinical symptoms (35). In a study conducted by Morgan et al., the relation between the Tdap vaccine during pregnancy and an increased risk of chorioamnionitis diagnosis has been disproved as well (36). Moreover, since in many countries also the influenza vaccine is currently recommended for pregnant women (37-39), two studies executed in US have evaluated the safety of co-administering Tdap vaccine and influenza vaccines during pregnancy. They both found no association between the co-administration of Tdap and influenza vaccines during pregnancy and the risk of medically attended adverse acute outcomes or birth outcomes (40, 41).

Communication

The uptake of pertussis vaccine reaches almost the 70% (42) UK pregnant women,

condotto nel Regno Unito, ha coinvolto la partecipazione di 20.074 gestanti che hanno ricevuto il vaccino antipertosse, insieme a un gruppo di controllo storico non vaccinato. Gli autori di questo articolo presentano analisi comparative che indagano il rischio di una serie di eventi predefiniti. Essi non hanno trovato evidenza di un aumento del rischio di natimortalità nei 14 giorni immediatamente dopo la vaccinazione (tasso di incidenza 0,69, CI 95% 0,23-1,62) o più tardi in gravidanza (0,85, 0,44-1,61) rispetto ai tassi misurati nel gruppo controllo. Rispetto alle donne incinte non vaccinate del gruppo di controllo, le donne immunizzate avevano avuto il medesimo tasso di parti prematuri (hazard ratio 1,00, da 0,97 a 1,02). Inoltre, non vi sono prove di un aumento del rischio di morte in utero, morte materna o neonatale, pre-eclampsia o eclampsia, emorragia, sofferenza fetale, rottura uterina, vasa praevia, parto cesareo, basso peso alla nascita o insufficienza renale neonatale, che sono tutti eventi gravi che possono verificarsi naturalmente in gravidanza (33). Altri studi sono stati condotti negli Stati Uniti. In uno di questi, uno studio di coorte osservazionale retrospettivo sono state incluse 123.494 donne con gravidanze singole concluse in un parto vivo, tra cui 26.229 (21%) hanno ricevuto dTpa durante la gravidanza. Anche in questo caso, i ricercatori hanno trovato che la vaccinazione con dTpa durante la gravidanza non è associata all'aumento del rischio di disturbi ipertensivi durante la gravidanza, di parto pretermine o di ridotto peso del neonato, però è stato osservato un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento del rischio di diagnosi di corioamnionite [corioamnionite diagnosticata nel 6,1% di vaccinati e 5,5% di donne non vaccinate (aggiustato RR, 1.19; IC 95%, 1.13-1.26)] (34). Berenson et al. hanno esaminato 6 possibili eventi avversi materni (corioamnionite, endometrite dopo il parto, parto prematuro, rottura pretermine prematura delle membrane, travaglio indotto e modalità di parto)

while in other countries is even lower (43, 44). In order to have an effective vaccination program, improvements in the uptake of pertussis vaccine during pregnancy are needed. Looking at the reasons why pregnant women accept or refuse pertussis vaccination could help to introduce better practices.

In Winslade et al., a cross-sectional qualitative semi-structured interviews study, a total of 42 women from London have been interviewed about pertussis, its vaccine, information given during pregnancy, factors influencing decision-making, experience of vaccination, future intentions for future pregnancies and recommendations for improving uptake. The authors of this article found that, if offered, most women would accept vaccination. Despite using internet to look for medical information, women preferred to discuss vaccination with their midwives or general practitioners. Moreover, the desire to protect the baby was a significant factor explaining the reasons behind women's choices concerning vaccination. Indeed, while some of the expectant mothers were aware that there is a risk to the baby from pertussis infection and for this reason wanted to be vaccinated, others preferred not to get the vaccine because they were afraid that it could harm their unborn child (45). These findings are supportive of what had already been illustrated in numerous studies where surveys among pregnant women were conducted (46-49). For instance, in Healy et al. almost 800 women were surveyed. When asked to identify their single most trusted information source, the majority of them chose their physician. Moreover, from the surveys emerged that safety for the baby and adequate vaccine education were the most important factors in a pregnant woman's decision to accept vaccines (48). Hence, it clearly appears that providers' recommendations are critical to achieving high maternal immunization

e 7 eventi avversi infantili (basso peso alla nascita, peso molto basso alla nascita, piccolo per l'età gestazionale, punteggio del test di Apgar, difetti alla nascita e ammissione alla terapia intensiva neonatale) in un totale di 1.759 donne in gravidanza: tra queste, il 75,3% ha ricevuto il vaccino entro tra la 27^a e la 36^a settimana di gestazione. In primo luogo, hanno scoperto che la vaccinazione materna con dTpa è associata a una riduzione delle probabilità di parto cesareo. In secondo luogo, hanno confermato che la vaccinazione durante la gravidanza non aumenta il rischio di eventi avversi. Gli autori di questo studio hanno usato una robusta definizione di corioamnionite assicurando così che i loro risultati fossero affidabili. Quello che emerge dal loro lavoro è che il tasso globale di corioamnionite nelle donne vaccinate (3%) rientra nelle stime nazionali (1-4% di tutte le nascite) (35). Anche nello studio condotto da Morgan et al., è stata smentita la relazione tra il vaccino dTpa durante la gravidanza e un aumentato rischio di diagnosi di corioamnionite (36).

Oltre a questi studi, dal momento che in molti paesi anche il vaccino antinfluenzale è attualmente raccomandato per le gestanti (37-39), due studi eseguiti negli Stati Uniti hanno valutato la sicurezza della co-somministrazione della vaccinazione dTpa e quella influenzale durante la gravidanza. Entrambi gli studi hanno dimostrato che non vi è un aumento del rischio di eventi avversi nella madre o nel bambino quando questi due vaccini vengono co-somministrati (40, 41).

Comunicazione

La copertura vaccinale del vaccino antipertossico raggiunge quasi il 70% delle gestanti del Regno Unito (42), ma in altri paesi è spesso più bassa (43, 44). Per avere un programma di vaccinazione efficace, sono necessari miglioramenti nel tasso di accettazione del vaccino antipertosse durante

rates. MacDougall et al., in a review of the literature related to factors affecting healthcare provider's recommendation and woman's willingness to be vaccinated during pregnancy, found that communication to the public is essential. In this sense, understanding and addressing the concerns of pregnant women is fundamental to the success of the intervention. Therefore, specific, evidence-based guidelines are needed, and all care providers should be encouraged to adhere to them as a routinely part of their practice (50).

Conclusion

All these studies allow us to claim that vaccination with adult Tdap vaccination during pregnancy is an effective and safe strategy to protect infants from pertussis during the early months of life, before they receive their primary immunisations. In fact, the currently available Triaxis® and Boostrix® Tdap vaccines have been used widely at international level and their effectiveness has been affirmed by several scientific studies in which it has been shown that after their administration in the second or third trimester of pregnancy, pregnant women produce high concentrations of antibodies against pertussis antigens which, through transplacental transfer, pass to the foetus, who is protected at the time of birth. Taking into account all the results of the above-mentioned studies, countries' governments that in the past years have recommended the use of Tdap vaccination for women during each pregnancy, still support this strategy. Overall, the benefits of vaccinating pregnant women outweigh any side effect when there is a risk of exposure to an infectious disease that threatens either the mother's or the newborn's health. In Italy, the implementation of antenatal vaccination against pertussis is needed to narrow the

la gravidanza. Osservare i motivi per cui le donne in gravidanza accettano o rifiutano la vaccinazione antipertosse potrebbe aiutare a introdurre procedure di sanità pubblica migliori. In Winslade et al., uno studio qualitativo svolto con interviste semi-strutturate, un totale di 42 donne di Londra sono state intervistate sulla pertosse, la vaccinazione, le informazioni fornite loro durante la gravidanza, i fattori che influenzano il processo decisionale, l'esperienza della vaccinazione, le intenzioni future per successive gravidanze e raccomandazioni per migliorare la copertura vaccinale. Dalle interviste emerge che, nonostante le donne facciano uso di Internet per cercare informazioni mediche, esse preferiscono poter discutere della vaccinazione con la loro ostetrica o con il loro medico di base. Inoltre, le donne mettono al primo posto la sicurezza della salute del bambino e scelgono di vaccinarsi o meno in base al fatto che percepiscano il vaccino come un o strumento di protezione o di minaccia per il benessere del proprio figlio. In altre parole, mentre alcune delle future mamme, consapevoli del potenziale rischio che l'infezione della pertosse costituisce per il bambino, volevano essere vaccinate così da proteggere indirettamente anche il proprio figlio, altre hanno preferito non prendere il vaccino perché temevano che potesse nuocere la salute del nascituro (45). Questi risultati confermano ciò che è emerso da numerosi studi in cui le donne in gravidanza sono state intervistate attraverso questionari (46-49). In Healy et al. sono stati distribuiti questionari a quasi 800 donne. Alla domanda in cui veniva chiesto loro di identificare la loro fonte di informazioni più affidabile, la maggior parte ha risposto il proprio medico. Inoltre, dai questionari è emerso che la garanzia di sicurezza per la salute del bambino e un'adeguata educazione sul vaccino sono stati i fattori più importanti nel determinare l'accettazione della vaccinazione (48). Quindi, appare chiaro che le raccomandazioni dei professionisti sanitari che somministrano il vaccino sono fondamentali

gap between the recommendation of the national immunisation programme and the prevention strategies actually offered by the public health system. Communication to the public and understanding and addressing the concerns of pregnant women is fundamental to the success of the intervention. To reach a good level of vaccine coverage, extensive education of expectant mothers, vaccine givers and all primary and secondary healthcare professionals who have any contact with pregnant women is also needed.

per raggiungere alti tassi di immunizzazione materna. MacDougall et al., in una review sui fattori che influenzano la raccomandazione da parte del professionista sanitario e la volontà della donna di essere vaccinata durante la gravidanza, hanno rilevato che la comunicazione a queste categorie è essenziale. In questo senso, capire e affrontare le preoccupazioni delle gestanti è fondamentale per il successo dell'intervento. Pertanto, è necessaria la redazione di linee guida specifiche, basate sull'evidenza, che tutti i professionisti sanitari dovrebbero seguire (50).

Conclusioni

Tutti questi studi ci permettono di affermare che la vaccinazione durante la gravidanza svolta con il vaccino dTpa per adulti, è una strategia efficace e sicura per proteggere i bambini dalla pertosse durante i primi mesi di vita, periodo in cui non possono ancora ricevere le vaccinazioni. Infatti, i vaccini dTpa attualmente disponibili Triaxis® e Boostrix®, hanno un'estesa esperienza di impiego internazionale e la loro effectiveness è stata ribadita da diversi studi scientifici in cui è stato dimostrato che dopo la loro somministrazione nel secondo o terzo trimestre di gestazione, le donne in gravidanza producono alte concentrazioni di anticorpi contro gli antigeni della pertosse i quali, attraverso il trasferimento transplacentare, passano al feto che è così protetto al momento della nascita. Tenendo conto di tutti i risultati degli studi menzionati in precedenza, i governi dei paesi che negli anni passati hanno raccomandato la vaccinazione dTpa per le donne durante ogni gravidanza, supportano ancora questa strategia. Nel complesso, i benefici della vaccinazione nelle donne in gravidanza superano di gran lunga i possibili lievi effetti collaterali causati dal vaccino. Difatti, questa vaccinazione protegge dal rischio di contrarre una malattia infettiva che è in grado di minacciare la salute della madre e del neonato. In Italia, è necessario implementare efficacemente la

vaccinazione in gravidanza contro la pertosse, così da colmare il divario tra ciò che è raccomandato dal piano nazionale di prevenzione vaccinale e le vaccinazioni effettivamente offerte dal sistema sanitario pubblico. La comunicazione volta alle donne in gravidanza è essenziale, e capire e affrontare le loro preoccupazioni è fondamentale per il successo della strategia preventiva. Per raggiungere un buon livello di copertura vaccinale, è necessario fornire un'adeguata educazione sia alle future madri, sia ai professionisti sanitari che somministrano i vaccini e in generale a tutti gli operatori sanitari che hanno contatti con le donne durante la gravidanza.

References/Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; **90**(35): 433-60. doi:10.1371/jour
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report for 2015 – Syphilis. Available on: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx#sthash.oeOLX1mU.dpuf [Last accessed: 2018, May 2].
3. Gonfantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: Disease trends over the last century. *Eurosurveill* 2014; **19**(40): 1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.40.20921
4. Palazzo R, Carollo M, Fedele G, et al. Evidence of increased circulation of *Bordetella pertussis* in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013). *J Med Microbiol* 2016; **65**(7): 649-57. doi:10.1099/jmm.0.000264
5. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, et al. New Pertussis Vaccination Strategies beyond Infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clin Infect Dis* 2004; **39**(12): 1802-9. doi:10.1086/426020
6. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H. Pertussis : Microbiology , Disease , Treatment , and Prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016; **29**(3): 449-86. doi:10.1128/CMR.00083-15.Address
7. Ministero della Salute. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. 2017; **9**:11-14.
8. 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**(10): 1339-45. doi:10.1086/652281
9. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap Boosters and Infant Pertussis: A Case-Control Study. *Pediatrics* 2014; **134**(4): 713-20. doi:10.1542/peds.2014-1105
10. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 2011; **52**(2): 157-62. doi:10.1093/cid/ciq001
11. Public Health England. Vaccination against pertussis (Whooping cough) for pregnant women-2016 Information for healthcare professionals. 2016: 5. Available on: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529956/FV_JUNE_2016_PHE_pertussis_in_pregnancy_information_for_HP_.pdf [Last accessed: 2018, May 2].
12. Sawyer M, Liang JL, Messonnier N, Clark TA. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine Tdap in Pregnant Women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; **62**(7): 131-5.
13. Australian Government Department of Health. Pertussis. In: Australian Immunisation Handbook 4.12. 10th ed. Updated August 2017.

14. Ministry of Health. Annual Report for the Year Ended 30 June 2013. Including the Director-General of Health's Annual Report on the State of Public Health. Wellington: Ministry of Health, 2013.
15. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación frente a la Tos Ferina en Embarazadas para profesionales Sanitarios. 2015. Available on: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_Tosferina_Embarazadas_ProfSanitarios.pdf [Last accessed: 2018, May 2].
16. Hoge Gezondheidsraad België. Advies vaccinatie tegen kinkhoest. Available on: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie_fiche_volw_kinkhoest_20130830.pdf [Last accessed: 2018, May 2].
17. Office Fédéral de la Santé Publique. Stratégie nationale de prévention de la grippe saisonnière (GRIPS) 2015–2018. 2014-OEG-66. Available on: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/broschueren/publikationen-uebertragbare-krankheiten/strategie-grips.html> [Last accessed: 2018, May 2].
18. National Immunisation Advisory Committee. Immunisation Guidelines for Ireland. Pertussis chapter updated September 2016. Available on: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/immunisationguidelines.html> [Last accessed: 2018, May 2].
19. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanusdiphtheriapertussis vaccine: Effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**(4): 334.e1-334.e5. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.024
20. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**(11): 1257-60. doi:10.1097/INF.0b013e3182a09b6a
21. Fallo AA, Neyro SE, Manonelles G V, et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal blood, cord serum, and infants from mothers with and those without Tdap booster vaccination during pregnancy in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; **7**(1): 11-7. doi:10.1093/jpids/piw069
22. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016; **34**: 142-50. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.100
23. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a Pertussis-containing vaccine during pregnancy: Single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015; **61**(11): 1637-44. doi:10.1093/cid/civ695
24. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - A prospective study. *Vaccine* 2014; **32**(44): 5787-93. doi:10.1016/j.vaccine.2014.08.038
25. Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**(2): 237.e1-237.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.002
26. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016; **62**(7): 829-36. doi:10.1093/cid/ciw027
27. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, 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. doi:10.1093/cid/ciw559
28. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015; **60**(3): 333-337. doi:10.1093/cid/ciu821
29. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet* 2014; **384**(9953): 1521-8. doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3
30. Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis* 2017; **65**(12): 1977-83. doi:10.1093/cid/cix724
31. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017; **64**(1): 9-14. doi:10.1093/cid/ciw633

32. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: An observational study. *BMJ Open* 2016; **6**(4). doi:10.1136/bmjopen-2015-010911
33. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014; **349**: g4219. doi:10.1136/bmj.g4219
34. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014; **312**(18): 1897-904. doi:10.1001/jama.2014.14825
35. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccines Immunother* 2016; **12**(8): 1965-71. doi:10.1080/21645515.2016.1157241
36. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol* 2015; **125**(6): 1433-8. doi:10.1097/AOG.0000000000000862
37. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep* 2016; **65**(5): 1-54. doi:10.15585/mmwr.rr6505a1
38. Department of Health. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) advice for immunisation providers regarding the administration of seasonal influenza vaccines in 2016. *Immunise Aust Progr* 2016; (February): 2-3. Available on: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/ATAGI-advice-influenza-vaccines-providers#additional> [Last accessed: 2018, May 2].
39. Public Health England. The flu vaccination: Who should have it and why. 2017: 1-12. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/618591/Flu_vaccination__A5_booklet.pdf. [Last accessed: 2018, may 2].
40. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; **126**(5): 1069-74. doi: 10.1097/AOG.0000000000001066
41. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics* 2018; **141**(3): e20173310. doi:10.1542/peds.2017-3310
42. Public Health England. Pertussis Vaccination Programme for Pregnant Women: vaccine coverage estimates in England, July to September 2017. *Health Prot Rep* 2018; **9**(7): 1-9.
43. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Maternal vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine* 2016; **34**(7): 968-73. doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.046
44. Beard FH. Pertussis immunisation in Pregnancy: a summary of funded australian state and territory Programs. *Commun Dis Intell Q Rep* 2015; **39**(3): E329-36. Available on: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3903-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3903c.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3903-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3903c.pdf) [Last accessed: 2018, May 2].
45. Winslade CG, Heffernan CM, Atchison CJ. Experiences and perspectives of mothers of the pertussis vaccination programme in London. *Public Health* 2017; **146**: 10-4. doi:10.1016/j.puhe.2016.12.018
46. Campbell H, Van Hoek AJ, Bedford H, et al. Attitudes to immunisation in pregnancy among women in the UK targeted by such programmes. *Br J Midwifery* 2015; **23**(8): 566-73. doi:10.12968/bjom.2015.23.8.566
47. Wong CY, Thomas NJ, Clarke M, Boros C, Tuckerman J, Marshall HS. Maternal uptake of pertussis cooing strategy and other pregnancy related recommended immunizations. *Hum Vaccines Immunother* 2015; **11**(5): 1165-72. doi:10.1080/21645515.2015.1019188
48. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine* 2015; **33**(41): 5445-51. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.028
49. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine* 2015; **33**(18): 2125-31. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.020
50. MacDougall DM, Halperin SA. Improving rates of maternal immunization: Challenges and opportunities. *Hum Vaccines Immunother* 2016; **12**(4): 857-65. doi:10.1080/21645515.2015.1101524

Corresponding author: Prof. Pier Luigi Lopalco, Department of Transational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Via San Zeno 37, 56126 Pisa Italy
e-mail: pierluigi.lopalco@unipi.it