

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

Co-Direttori Editoriali e Scientifici
Salvatore Barberi
Giampaolo Ricci

Comitato di Redazione
Mario Canciano Canciani, Lamia Dahdah, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Giovanni Battista Pajno

Consiglieri
Giuseppe Baviera, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,
Annarosa Soresina

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Supplemento 3

02

2014 • anno XXVIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Epidemiologia, vaccinazione e strategie di prevenzione della pertosse in Italia

Documento scientifico di consenso

Giovanni Gabutti, Alberto E. Tozzi, Paolo Bonanni, Chiara Azzari, Marco Ercolani, Luigi Fuiano, Rosa Prato, Gianvincenzo Zuccotti, Alessandro Zanetti

Sommario

Come sta cambiando l'epidemiologia della pertosse	1
Prevenzione: efficacia, efficacia di campo, protezione a lungo termine dei vaccini acellulari	6
<i>Vaccino a cellule intere</i>	6
<i>Vaccino acellulare</i>	7
La posizione dell'OMS sull'uso dei vaccini pertussici e aggiornamenti	8
Strategie per la prevenzione della pertosse	11
<i>Il controllo della pertosse negli ultimi decenni</i>	11
<i>Dinamica di trasmissione della pertosse</i>	11
<i>Gli obiettivi delle strategie vaccinali contro la pertosse</i>	12
<i>I calendari vaccinali</i>	13
<i>Le strategie</i>	13
<i>Vaccinazione del neonato</i>	13
<i>Ciclo primario di vaccinazione</i>	15
<i>Richiamo in epoca prescolare o scolare</i>	15
<i>Richiamo nell'adolescente</i>	15
<i>Richiamo in età adulta</i>	16
<i>Vaccinazione in epoca preconcezionale</i>	16
<i>Vaccinazione in gravidanza</i>	16
<i>Cocoon strategy</i>	17
<i>Vaccinazione del personale sanitario</i>	17
<i>Il ruolo dell'antibiotico profilassi</i>	17
Conclusioni	17

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Finito di stampare nel mese di Giugno 2014 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Epidemiologia, vaccinazione e strategie di prevenzione della pertosse in Italia

Documento scientifico di consenso

Giovanni Gabutti¹, Alberto E. Tozzi², Paolo Bonanni³, Chiara Azzari⁴, Marco Ercolani⁵, Luigi Fuiano⁵, Rosa Prato⁶, Gianvincenzo Zuccotti⁷, Alessandro Zanetti⁸

¹ Università di Ferrara; ² Ospedale Bambino Gesù, Roma; ³ Università di Firenze; ⁴ Ospedale Meyer, Università di Firenze; ⁵ Sanofi Pasteur MSD; ⁶ Università di Foggia; ⁷ Ospedale L. Sacco, Università di Milano; ⁸ Università di Milano

Questo documento rappresenta il parere tecnico scientifico indipendente del gruppo di esperti coinvolto nell'Advisory Board sulle vaccinazioni nel primo anno di vita in Italia, attivato dalla Direzione Medica e Scientifica di Sanofi Pasteur MSD con l'obiettivo di produrre un documento di sintesi comprensivo delle evidenze disponibili e della posizione degli esperti sulla pertosse.

Come sta cambiando l'epidemiologia della pertosse

La pertosse (o tosse convulsa) è un'infezione respiratoria causata dalla *Bordetella pertussis*, un bacillo Gram-negativo, aerobio obbligato, immobile, non sporigeno, di forma ovoidale, talvolta disposto a coppie e provvisto di capsula.

Il batterio, una volta introdotto nel tratto respiratorio dell'individuo, aderisce alle cellule ciliate dell'epitelio per mezzo di adesine (emoagglutinina filamentosa FHA, fimbrie FIM1, 2 e 3, pertactina PRN) ed esplica la sua azione patogena attraverso la produzione di alcune tossine (tossina pertussica PT, adenilato ciclasti AC, tossina dermonecrotica, citotossina tracheale TCT). Adesine e tossine (TCT esclusa) sono altamente immunogene ¹.

La contagiosità della pertosse è particolarmente elevata in conseguenza dell'elevato tasso di riproduzione di base (Ro) del microrganismo, cioè del numero di casi secondari che ciascun caso primario è in grado di determinare in una popolazione composta da soggetti suscettibili ^{2,3}. I batteri sono altamente infettivi e le persone che vivono in stretto contatto con i malati, se non sono adeguatamente protette, hanno un'elevata probabilità di contrarre l'infezione.

La trasmissione, esclusivamente interumana e aerogena, avviene attraverso le goccioline di flugge. La malattia interessa tutte le fasce di età, ma colpisce prevalentemente i bambini e rappresenta ancora oggi una delle più importanti cause di morte nei bambini al di sotto di 1 anno di età ⁴.

Durante il periodo di incubazione, che è abitualmente di 7-10 giorni, avviene la replica della *B. pertussis*, la colonizzazione delle vie respiratorie e la produzione di tossine in grande quantità, così da provocare il danno dell'epitelio di rivestimento. La tossicità causata dalla *B. pertussis* induce nelle cellule ospiti un aumento della produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1, TNF- α e IL-6), che contribuiscono, insieme alla produzione di ossido nitrico (NO), al quadro clinico. Clinicamente nelle forme tipiche sono distinguibili tre fasi, ciascuna della durata di circa 2 settimane: catarrale (periodo di massima contagiosità), parossistica e convalescente. Nel soggetto non trattato, la contagiosità può perdurare per 3 o più settimane dall'esordio degli accessi di tosse. Lo stato di portatore cronico è inconsueto.

La presentazione clinica dipende dall'età di acquisizione dell'infezione, dal livello di immunità eventualmente presente e dal ricorso alla terapia antibiotica ⁵.

Inoltre la severità del quadro clinico è inversamente proporzionale all'età del soggetto; nei bambini non vaccinati la pertosse ha un decorso tipico e può causare gravi sintomi e complicazioni. Dal punto di vista prognostico la malattia è particolarmente grave nel 1° e nel 2° anno di vita; in questa fascia di età l'incidenza di malattia, l'ospedalizzazione e i decessi sono particolarmente elevati (letalità 0,2% e 4%, rispettivamente nei paesi sviluppati ed in via di sviluppo) ⁴. Le complicanze gravi, relativamente rare, possono risultare fatali; vengono generalmente distinte in neurologiche (encefalite, convulsioni), respiratorie (bronicopolmonite e polmonite) e nutrizionali. L'encefalite, relativamente rara, è una complicanza particolarmente temibile in quanto correla con decessi o esiti permanenti. Le complicanze polmonari sono in assoluto le più frequenti (circa il 10% dei casi) e sono correlate con la maggior parte dei decessi. Il deficit nutrizionale, correlato con il vomito, risulta un importante problema soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Le complicanze minori, più frequenti in termini assoluti ma meno gravi, sono rappresentate da ernie addominali, prolapsi, otiti, sinusiti, emorragie congiuntivali ⁶. Nei bambini vaccinati, negli adolescenti e negli adulti la malattia ha un decorso lieve e spesso aspecifico. Proprio per le caratteristiche del decorso prolungato ma aspecifico che la pertosse può assumere negli adolescenti e negli adulti, questi ultimi possono divenire una importante sorgente di infezione per i bambini e in particolare per i lattanti nel primo anno di età, che non hanno ancora iniziato o completato il ciclo vaccinale primario ⁷. L'immunità contro la pertosse, sia essa naturale o acquisita con la vaccinazione, non dura per tutta la vita e la protezione immunitaria tende a decadere in un range temporale di 4-10 anni. Questo dato è confermato dal verificarsi di epidemie soprattutto negli adolescenti e negli adulti anche in aree geografiche dove la copertura vaccinale è elevata. È importante tenere conto che, sebbene si ritenga che gli anticorpi prodotti verso i diversi antigeni della *B. pertussis* abbiano un ruolo fondamentale nella protezione dalla malattia (in quanto neutralizzano le tossine batteriche, inibiscono il legame tra il batterio e le cellule del tratto respiratorio e permettono la captazione e distruzione del batterio da parte dei macrofagi e dei neutrofili), per l'infezione causata dalla *B. pertussis*, attualmente, non si conoscono livelli anticorpali, contro un singolo antigene o una combinazione di antigeni, correlabili con certezza con la protezione clinica ⁸. È peraltro

noto che anche l'immunità cellulo-mediata riveste un ruolo fondamentale nella protezione dall'infezione da *B. pertussis*; lo sviluppo di tale risposta può essere molto importante nella clearance del microrganismo e nella successiva protezione ⁹.

Dal punto di vista operativo, la trasmissione dell'infezione può essere interrotta solo con elevati livelli di immunità nella popolazione (> 92%) ¹⁰.

Epidemiologicamente la pertosse è una malattia diffusa in tutto il mondo, con andamento a carattere endemico/epidemico, con riaccensioni epidemiche di solito ogni 3-5 anni e con una stagionalità estivo-autunnale. In epoca pre-antibiotica e pre-vaccinale, i tassi di incidenza e letalità erano molto elevati e la malattia colpiva prevalentemente i bambini di età inferiore a 5 anni. L'introduzione degli antibiotici e della vaccinazione ha permesso una netta riduzione sia del numero di casi che della letalità. La vaccinazione contro la pertosse (in combinazione con quella per tetano e difterite) è stata inserita nel programma EPI (Expanded Programme on Immunization) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1974 e, al 2008, si ritiene che circa l'82% dei lattanti nel mondo siano stati vaccinati con tre dosi di vaccino anti-pertosse. L'OMS nel 2010 ha stimato che ogni anno si verificano circa 16 milioni di casi di pertosse nel mondo, il 95% dei quali nei paesi in via di sviluppo, e circa 195.000 decessi nei bambini e che il programma vaccinale contro la pertosse nel 2008 ha permesso di evitare circa 680.000 decessi ⁴. Le ultime stime a livello mondiale riportano 200.868 casi notificati, 89.000 decessi (nel 2008) e una copertura vaccinale stimata per 3 dosi di DTP pari all'83% ¹¹.

In questi ultimi anni nei paesi industrializzati un numero crescente di casi è stato registrato nei bambini più grandi, adolescenti e adulti ¹².

Ad esempio, negli Stati Uniti la pertosse è sottoposta a notifica obbligatoria; nel periodo 1922-2012 l'incidenza per 100.000 abitanti è progressivamente calata con l'introduzione della vaccinazione a partire dagli anni '40 fino al 1965. A partire dagli anni '80 le notifiche hanno ripreso ad aumentare e nel 2010 sono stati registrati più di 27.000 casi. I dati provvisori relativi al 2012 superano i 41.000 casi, costituendo il dato più elevato registrato dal 1955 a oggi. Nel 2012 sono state segnalate 18 morti correlate alla pertosse.

Per quanto concerne la stratificazione dell'incidenza per fasce di età nel periodo 1990-2012 i bambini di età inferiore a 1 anno hanno continuato a rappresen-

tare il gruppo con più elevato tasso di notifica. Anche il contributo dei bambini di 7-10 anni di età è stato significativo. I dati provvisori relativi al 2012 sembrano indicare un incremento dell'incidenza negli adolescenti di 13-14 anni di età ¹³.

Uno degli ultimi outbreak epidemici negli USA si è verificato nello Stato di Washington dove nel periodo 1 gennaio - 16 giugno 2012 sono stati registrati 2.520 casi (37,5 per 100.000 abitanti) con un incremento dell'incidenza pari al 1300% se paragonato ai dati dello stesso periodo del 2011. Durante questa epidemia, un alto tasso di incidenza è stato registrato negli adolescenti (13-14 anni) nonostante un elevato tasso di copertura vaccinale e la recente introduzione del booster con vaccini a ridotto dosaggio antigenico (dTap), suggerendo la necessità di implementare ed ottimizzare gli interventi vaccinali ¹⁴.

Meno recentemente sempre negli USA, era stato registrato un altro outbreak epidemico in California dove durante il 2010 sono stati registrati > 9.000 casi con un'incidenza complessiva pari a 23,4/100.000 abitanti. L'incidenza più elevata è stata registrata nei lattanti di età inferiore a 6 mesi mentre quella più bassa nei soggetti > 19 anni. Un numero relativamente alto di casi si è verificato in bambini e adolescenti completamente vaccinati, con un picco a 10 anni di età. Il 55% dei casi ospedalizzati ha visto coinvolti lattanti di < 3 mesi di età e il 72% delle ospedalizzazioni ha riguardato soggetti di età inferiore a 6 mesi di vita. Complessivamente sono stati registrati 18 casi di convulsione e 3 di encefalopatia acuta, 10 decessi, 9 in lattanti (< 2 mesi di età) che non avevano ricevuto alcuna dose di vaccino e 1 di 2 mesi, nato prematuro e che aveva ricevuto 1 dose di vaccino 15 giorni prima ^{15 16}.

È stato evidenziato che quando si verifica un caso di pertosse in un neonato/lattante, i contatti familiari, in particolare i genitori, rappresentano la principale sorgente di infezione ^{17 18}.

In Europa nel periodo 2003-2007 ci sono state complessivamente 2.777 ospedalizzazioni (82/1.000 casi di pertosse) e 30 decessi (0,8/1.000 casi di pertosse); l'87% dei decessi ha coinvolto lattanti ¹⁹.

Nel 2009 sono stati segnalati complessivamente in Europa 20.591 casi di pertosse (4,9/100.000 abitanti) con tassi di incidenza particolarmente elevati in Norvegia, Estonia, Olanda, Polonia. La stratificazione dei casi per fasce di età indica che il 6%, 7%, 10%, 25%, 15%, 4%, 3% e 31% delle segnalazioni hanno riguardato rispettivamente le classi di età < 1 anno, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29 e > 30 anni.

I tassi di incidenza più elevati sono stati rilevati nei lattanti (22/100.000) e nei 10-14enni (20/100.000). Il 17% dei casi è stato segnalato in soggetti non vaccinati, il 2% in soggetti immunizzati con 1 sola dose ed il 65% in soggetti vaccinati con almeno 2 dosi (25% vaccinati con un numero non definito di dosi). Tra i non vaccinati, il 26% erano lattanti e il 44% adulti di età > 20 anni. Il tasso di ospedalizzazione complessivo è stato pari a 104/1.000 casi di pertosse; il 29% dei ricoveri ha riguardato lattanti e il 22% ragazzi di 10-14 anni. Nel 2009 sono stati segnalati 4 decessi, 2 in Bulgaria e 2 in UK; questi ultimi hanno riguardato lattanti di 6 e 7 settimane di vita e pertanto non vaccinati ²⁰.

Negli anni più recenti, i report dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* ²¹, che vengono periodicamente pubblicati, hanno evidenziato che il calo delle segnalazioni registrato a partire dal 2008 è continuato anche nel 2010; in quest'ultimo anno il tasso complessivo di casi confermati è stato pari a 3,87/100.000 abitanti (Fig. 1).

Nonostante la disponibilità della vaccinazione, i casi sono aumentati in molti paesi, soprattutto tra i bambini più grandi, adolescenti e adulti. I tassi di incidenza più elevati sono stati segnalati da Estonia, Norvegia e Slovacchia, mentre l'Olanda ha riportato il maggior numero di casi (pari al 24% della casistica europea). In questi paesi i gruppi di soggetti maggiormente colpiti sono stati i bambini nel range di età 5-14 anni e gli adolescenti.

Dall'insieme di questi dati emerge chiaramente che il peso della pertosse in termini di incidenza ed ospedalizzazioni coinvolge principalmente i lattanti. La circolazione della *B. pertussis* nella popolazione europea, anche in classi di età un tempo ritenute non coinvolte in questo fenomeno, è stata verificata conducendo indagini sieroepidemiologiche. Il Network ESEN (*European Sero-epidemiology Network*) ha dapprima standardizzato la metodica, in modo da poter interpretare in modo uniforme i dati derivanti dai diversi paesi partecipanti ²², e successivamente, utilizzando un titolo elevato (> 125 EU) di anticorpi anti-tossina pertussica come proxy di un contatto recente con la *B. pertussis*, ha dimostrato che l'agente patogeno circola in tutte le fasce di età ²³. Questo dato ha trovato ancora più recentemente una conferma in uno studio condotto in 5 paesi europei (Finlandia, Germania, Italia, Olanda e UK) nei quali elevati tassi di incidenza sono stati rilevati negli adolescenti, giovani adulti ed anche nelle classi di età più avanzate ³.

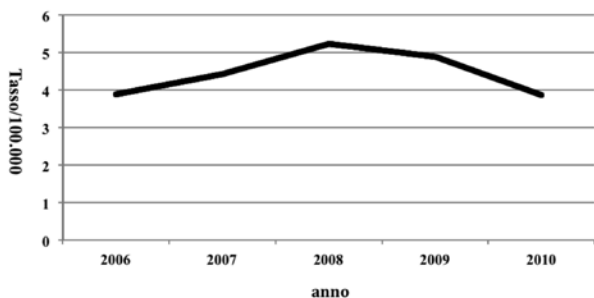


Fig. 1. Tasso di notifica per 100.000 abitanti in Europa, 2006-2010 ²¹.

Anche in Italia è possibile distinguere, dal punto di vista epidemiologico, un periodo pre-immunizzazione e uno post-intervento vaccinale. La vaccinazione pertussica è stata raccomandata dal Ministero della Sanità nel 1962 e per molti anni il tasso di copertura vaccinale (CV%) raggiunto è stato insufficiente per controllare la malattia ²⁴. Solo dal 1994, con la disponibilità dei vaccini acellulari, notevolmente meno reattogeni di quelli a cellule intere, è stato possibile conseguire una adeguata e crescente diffusione della vaccinazione. Questo obiettivo è stato ottenuto anche in relazione alla partecipazione dell'Italia nel 1996 al "progetto pertosse" per la valutazione dell'efficacia dei vaccini di nuova generazione ²⁵ e all'inserimento degli stessi nei nuovi vaccini combinati da utilizzare nei nuovi nati secondo la scheda a 3 dosi (3, 5 e 11-12 mesi) più il richiamo a 5-6 anni di età ²⁶. In accordo allo Studio ICONA 2008 ²⁷ il CV% in quell'anno ha raggiunto il 96,6% nei bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi e il 45,6%, 26,7% e 14,1% negli adolescenti, rispettivamente con 3, 4 e 5 dosi ²⁸.

Ai sensi del Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990, la pertosse è una malattia infettiva sottoposta a notifica obbligatoria, inserita in classe seconda ²⁹. La notifica è prevista sulla base del semplice criterio clinico. Le modifiche indotte dalla vaccinazione sull'impatto epidemiologico della pertosse sono diversificate in relazione ai diversi periodi considerati ed all'utilizzo più o meno esteso della vaccinazione. Dal 1962, anno di introduzione della vaccinazione estensiva con il vaccino antipertosse a cellule intere agli anni 1971-1974 si è registrata una riduzione del tasso di incidenza (da circa 38,4/100.000 abitanti nel periodo 1956-59 a 12,4/100.000 negli anni 1971-1974). Successivamente, dalla metà degli anni '70 si è verificato un aumento del tasso di incidenza fino alla fine degli anni '80

(27,2/100.000 nel periodo 1986-1989) con un picco raggiunto con l'epidemia del 1987 (54,2/100.000). È quindi seguita una costante diminuzione del numero di casi fino a raggiungere il minimo storico negli ultimi anni ^{28 30} (Fig. 2).

L'impatto della crescente copertura vaccinale è ben evidente confrontando periodi diversi a basso (1971-1989), intermedio (1990-1996) ed elevato (1998-2002) CV%.

Il raggiungimento di elevati CV% ha comportato una notevole riduzione dell'incidenza della pertosse nei bambini sotto i 10 anni di età. Confrontando il periodo 1971-1989 (basso CV%) con quello 1998-2002 (alto CV%), la distribuzione percentuale dei casi si è notevolmente modificata, dimezzandosi nella fascia di età 0-4 anni, aumentando di 1,5 volte nella classe 5-9 anni e triplicandosi nella fascia di età 10-14 anni ³¹.

Anche in Italia quindi l'epidemiologia della pertosse si sta modificando, con una incidenza bassa nei bambini ed aumentata negli adolescenti e negli adulti.

Recentemente un'indagine policentrica condotta in differenti aree geografiche italiane ha permesso di valutare sia l'immunità umorale che quella cellulo-mediata verso la tossina pertussica. I risultati dello studio suggeriscono che la *B. pertussis*, in rapporto alla pressione esercitata mediante vaccinazione, circola in fasce di età della popolazione precedentemente ritenute non coinvolte nella dinamica di trasmissione dell'infezione, in particolare adolescenti e adulti ³².

È stata anche registrata una progressiva diminuzione sia della mortalità che della letalità per pertosse. In dettaglio, si è passati da 234 decessi segnalati nel 1955 a 19 decessi nel periodo 1990-2001, di cui 14 in lattanti di età < 12 mesi, 3 in bambini di 1 anno e 2 in bambini di età > 2 anni. La letalità, pari a 100/10.000 casi di pertosse nel 1955, è calata a 5 e 2/10.000 rispettivamente negli anni '80 e '90.

L'impatto della pertosse in Italia può essere anche valutato sulla base dell'andamento dei ricoveri ospedalieri mediante l'utilizzo dell'archivio elettronico nazionale delle SDO. Complessivamente, nel periodo 1999-2009 sono stati registrati 7.768 ricoveri per pertosse (diagnosi principale), di cui 6.971 ricoveri ordinari e 797 in regime di day hospital. La corrispondente media annuale è stata pari a 633,6 ricoveri ordinari e 72,4 day hospital, ovvero circa 2 ricoveri al giorno. L'analisi dei ricoveri per pertosse stratificati per classi di età ha evidenziato che, nel periodo 1999-2009, il 57,4% dei ricoveri ha riguardato soggetti di età < 1 anno. Considerando i ricoveri ordinari, complessiva-

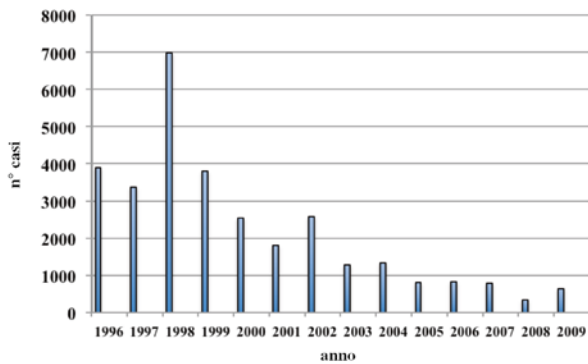


Fig. 2. Notifiche per pertosse in Italia, 1996-2009 (da www.salute.gov.it/malattieInfettive/datiDefcons_caricaMalattie.jsp?cod_malatt=033+&classe=02).

mente la degenza media è risultata pari a 5,6 giorni; nei soggetti < 1 mese di età la stessa è risultata pari a 9,3 giorni.

Sulla base dei dati ottenuti, si può quantificare in circa 200 ricoveri l'impatto che la pertosse ha avuto nei soggetti di età < 1 anno nel 2008 (anno in cui è stato registrato il valore di ricoveri più basso nel periodo esaminato). Questo risultato conferma quindi che la pertosse costituisce ancora oggi un serio problema per i soggetti più vulnerabili, quali i neonati e i bambini di età inferiore a 1 anno, non ancora vaccinati o vaccinati in modo incompleto ed esposti all'infezione da parte di adolescenti e adulti divenuti nuovamente suscettibili. È importante sottolineare che circa il 63% dei casi è stato inserito nelle SDO con codice ICD9-CM 033.9: pertosse da organismi non specificati; emerge quindi una criticità in ambito diagnostico, che contribuisce alla sottostima dei casi notificati ³³.

In conclusione, l'insieme dei dati riportati sia a livello internazionale che nazionale, indica che la pertosse ancora oggi costituisce un rilevante problema di sanità pubblica. Gli elevati tassi di copertura vaccinale raggiunti soprattutto nei paesi industrializzati hanno certamente impattato sulla circolazione dell'agente etiologico; tuttavia, la non persistenza a lungo termine della protezione immunitaria ha comportato e comporta tuttora un ruolo epidemiologico di rilievo da parte degli adolescenti e degli adulti che rappresentano una significativa sorgente di infezione per i neonati/lattanti non vaccinati o vaccinati in modo incompleto, nei quali la severità del quadro clinico può essere rilevante ³⁴⁻³⁷. La sorveglianza della pertosse tramite notifica risente dei limiti propri dei sistemi di sorveglianza passiva,

gravati da sottotifica, sottodiagnosi e ritardo di notifica. Esiste certamente una sottostima dei casi negli adolescenti e negli adulti e dei casi lievi/asintomatici nei soggetti immunizzati ³⁸.

L'errata percezione dell'impatto della pertosse deriva anche dal fatto che i dati sui ricoveri ospedalieri non sono sempre conosciuti, che molti decessi pertosse-correlati non vengono identificati a seguito della mancata diagnosi nei lattanti con sintomatologia respiratoria o della assoluta indisponibilità di dati negli anziani.

L'esistenza di una differenza notevole tra quello che viene valutato sulla base dei sistemi passivi di notifica e quanto può emergere da indagini epidemiologiche è ben dimostrato da una ricerca condotta in Israele. In questa nazione, con un elevato tasso di copertura vaccinale (> 93%), a fronte di un progressivo e notevole calo delle notifiche per pertosse con l'avanzare dell'età, le indagini sieroepidemiologiche hanno dimostrato una persistente circolazione del patogeno particolarmente negli adolescenti e negli anziani ³⁹. È pertanto dimostrato che la sorveglianza sieroepidemiologica condotta a livello di popolazione ha il potenziale di aiutare a definire il trend della dinamica di trasmissione della *B. pertussis* indipendentemente dai dati desumibili dai sistemi di sorveglianza passiva o da report diagnostici.

Alla luce dei dati disponibili è auspicabile un approccio innovativo per la sorveglianza epidemiologica della pertosse che preveda una valutazione sistematica comprensiva dei dati di sorveglianza, di laboratorio e di copertura vaccinale, il ricorso a matrici di contatto, la conduzione di studi ad hoc su adolescenti ed adulti/anziani, l'impegno per la diffusione dei test molecolari, la conseguente valutazione dell'epidemiologia molecolare e l'utilizzo della modellistica matematica. Oggi esiste la possibilità di valutare, seppure in modo non preciso, quanto avviene nei bambini, ma, per i motivi sopra riportati, non disponiamo di dati completamente attendibili su neonati, lattanti, adolescenti, giovani adulti, adulti ed anziani e, più in generale, sulle persone vaccinate.

La indisponibilità di dati completi sull'epidemiologia della pertosse in un paese non deve però rappresentare un ostacolo all'adozione di interventi di profilassi attiva per evitare conseguenze negative derivanti dal decadimento del titolo anticorpale nei confronti della pertosse ⁴⁰ mediante il ricorso ai vaccini combinati a ridotto contenuto antigenico (anche per tetano e difterite), che risultano adatti per l'uso negli adolescenti e negli adulti ^{4 41}.

Prevenzione: efficacia, efficacia di campo, protezione a lungo termine dei vaccini acellulari

Anche se i dati più recenti sembrano indicare un significativo miglioramento dell'impatto epidemiologico della pertosse, rimane confermato che questa malattia infettiva è ampiamente diffusa ed importante in termini sia di morbosità che di complicanze, sequele, ospedalizzazioni e decessi ⁴².

L'OMS, nel position paper sulla vaccinazione pertussica pubblicato nel 2010, sottolinea che l'obiettivo primario dell'immunizzazione deve essere quello di ridurre il rischio di forme severe nell'infanzia e indica nel 90% il livello minimo di copertura vaccinale da conseguire con 3 dosi nei lattanti ⁴.

Più recentemente, oltre all'obiettivo di prevenire la patologia nella prima infanzia e le forme clinicamente severe a esse correlate, si è posta particolare attenzione anche al controllo della trasmissione dell'infezione. L'OMS ricorda che la vaccinazione su larga scala condotta negli anni '50-'60 ha permesso di conseguire una riduzione dell'incidenza e della mortalità nei paesi industrializzati. Si stima che circa l'82-83% dei lattanti abbia ricevuto a livello mondiale 3 dosi di vaccino e che nel 2008 questo intervento di immunizzazione abbia permesso di evitare circa 687.000 decessi. Questi dati confermano l'importanza della vaccinazione che storicamente è stata eseguita ricorrendo a due vaccini: cellulare (o di vecchia generazione) e acellulare (o di nuova generazione) ⁴.

Entrambi i tipi di vaccino sono stati prevalentemente utilizzati come componenti di prodotti combinati e comunque la schedula vaccinale di base è consistita in 3 dosi. L'OMS riporta che i migliori vaccini, sia di vecchia che di nuova generazione, presentano un analogo eccellente profilo di efficacia/efficienza nei confronti delle forme severe di pertosse. È tuttavia evidente che esiste una notevole eterogeneità dei risultati ottenuti in diversi studi e/o trial clinici, e questo complica molto il confronto tra i diversi prodotti commercialmente disponibili.

Vaccino a cellule intere

Lo sviluppo di questo prodotto risale all'inizio dell'800 e nel 1914 fu commercializzato negli USA un vaccino costituito da batteri interi inattivati. Il metodo di produzione fu successivamente standardizzato nel 1930, dopo la II guerra mondiale fu ideato il test di protezione nel topo e nel 1948 il vaccino venne po-

sto in commercio combinato con anatossina tetanica e difterica e adsorbito su sali di alluminio. Le procedure di base per la preparazione da parte dei produttori sono simili, tuttavia ogni vaccino elicitava una risposta anticorpale anche molto diversificata verso i vari antigeni di *B. pertussis* ⁴³.

L'efficacia clinica dei diversi vaccini a cellule intere è stata valutata in molti studi sperimentali risultando estremamente variabile (36-96%) e proprio questa ampia variabilità unita alla elevata reattogenicità ha costituito il principale limite all'uso su larga scala del vaccino a cellule intere ⁴⁴⁻⁴⁶.

I vaccini cellulari sono stati valutati nel corso di trial clinici controllati, ne è stato dimostrato l'impatto in termini di riduzione dei tassi di incidenza e di mortalità laddove sono stati utilizzati su larga scala. Sono stati altresì evidenziati gli effetti della sospensione dei programmi vaccinali avvenuta in alcuni contesti e sono stati dimostrati tassi di attacco nei bambini immunizzati inferiori rispetto a quelli riscontrati in soggetti parzialmente/non vaccinati durante outbreak epidemici ⁴⁷.

È stato dimostrato che la durata della protezione conseguente all'utilizzo di questi prodotti era direttamente legata al tipo di vaccino usato, al numero di dosi somministrate, alla schedula vaccinale adottata e alla possibilità di avere booster naturali. La valutazione dell'efficacia della vaccinazione risente molto anche della definizione di caso utilizzata in fase di valutazione dei risultati.

Poiché il ciclo produttivo del vaccino a cellule intere non permette di eliminare le componenti batteriche responsabili di reazioni avverse (ad es. endotossina), l'utilizzo del vaccino a cellule intere può correlare con reazioni avverse, relativamente frequenti (26-40% delle dosi) quali febbre, irritabilità, reazioni nel sito di inoculo, o più rare quali ipotonia-iporesponsività (HHE; 1 caso ogni 1500-2000 dosi) ^{4 48 49}.

Negli anni '70 sono state segnalate, in particolare nel Regno Unito, possibili correlazioni tra vaccino a cellule intere e danni neurologici permanenti che hanno notevolmente ridotto l'accettazione di questo vaccino e favorito la ricerca di nuovi prodotti meno reattogeni. Studi di follow-up e nuove ricerche non hanno confermato queste ipotesi ed hanno permesso di concludere che non esistono evidenze di un danno cerebrale o di complicanze neurologiche severe conseguenti all'utilizzo del vaccino a cellule intere ⁵⁰. Risulta invece confermato che la quota di reazioni locali tende ad incrementare con l'aumento dell'età ed il numero di dosi

somministrate; per questi motivi i vaccini cellulari non sono raccomandati negli adolescenti e negli adulti ⁴.

Vaccino acellulare

Negli anni '80 sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza della biologia della *B. pertussis* e della patogenesi della malattia ed è stato possibile ideare e sviluppare nuovi vaccini pertussici altrettanto efficaci dei vaccini a cellule intere ma significativamente meno reattogeni. Il passaggio fondamentale per lo sviluppo dei vaccini di nuova generazione, acellulari, è stata l'individuazione delle componenti cellulari importanti per l'induzione della risposta protettiva: tossina pertussica (PT), emoagglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) e fimbrie (FIM) ^{7 8}. I primi vaccini di nuova generazione sono stati prodotti e utilizzati in Giappone nei primi anni '80; durante la fase produttiva veniva eliminata circa il 90% dell'endotossina e la tossina pertussica veniva detossificata con formolo. Successivamente la detossificazione della tossina pertussica è stata ottenuta anche con tecniche di ingegneria genetica e sono entrati in commercio a livello mondiale numerosi vaccini tra di loro diversificati in base al numero ed alla quantità degli antigeni, al tipo e quantità di adiuvanti ed eccipienti in essi contenuti, al metodo di purificazione e detossificazione ⁵¹.

La risposta anticorpale verso FHA e PRN sembra proporzionale alla quantità di antigene, mentre quella verso PT sembra dipendere anche dal metodo di inattivazione (la risposta è maggiore nei confronti della PT geneticamente non tossica).

A differenza di altre malattie prevenibili con la vaccinazione e per le quali esistono valori soglia di protezione, per l'infezione causata dalla *B. pertussis*, attualmente, non si conoscono livelli anticorpali, contro un singolo antigene o una combinazione di antigeni, correlabili con certezza con la protezione clinica. Alcuni studi clinici non hanno fornito prove certe e definitive sul ruolo degli anticorpi contro PT, FHA, PRN o FIM nella protezione e sull'esistenza di un correlato sierologico di protezione nei confronti della pertosse. Altri studi, invece, sembrano indicare che gli anticorpi diretti verso la PT, la PRN e le FIM rimangono elevati nell'adulto e sono correlati con l'immunità di lunga durata dopo somministrazione di vaccini sia a cellule intere che acellulari. Un elevato livello di anticorpi diretti contro questi antigeni sarebbe associato quindi a una minore probabilità di acquisire la pertosse. La correlazione più forte osservata è stata quella con la PRN, mentre la più debole è risultata quella con la PT.

I trial clinici con vaccini antipertosse acellulari a tre e a cinque componenti hanno dimostrato che soggetti con elevati livelli anticorpali contro PT, PRN e FIM hanno meno probabilità di sviluppare la malattia in forma clinicamente evidente quando esposti alla pertosse ^{1 52-55}.

Non si ritiene esista, invece, alcuna evidente relazione tra i livelli anticorpali contro l'FHA e la protezione dalla malattia. Questo non significa tuttavia che l'FHA non sia un antigene protettivo; infatti l'inclusione dell'FHA nella composizione dei vaccini è stata associata ad una riduzione della malattia quando somministrata in presenza di PRN o di PRN/FIM. Ad esempio, nel primo studio svedese di efficacia del vaccino acellulare antipertosse hanno dimostrato che il vaccino PT/FHA era superiore ai vaccini con sola PT ⁵⁶.

Dall'insieme di queste osservazioni ne deriva che per la valutazione di un vaccino occorre fare riferimento all'efficacia clinica dello stesso mentre nel caso di studi condotti per valutare la cinetica anticorpale, a fronte di un decadimento relativamente rapido del titolo anticorpale, non è possibile stabilire con certezza un valore cut-off al di sotto del quale un soggetto è suscettibile all'infezione.

Anche l'immunità cellulo-mediata riveste un ruolo fondamentale nella protezione dall'infezione da *B. pertussis*; lo sviluppo di tale risposta può essere molto importante nella clearance del microorganismo e nella successiva protezione. Alcuni autori hanno dimostrato che la proliferazione di cellule mononucleate di sangue periferico in risposta agli antigeni della *B. pertussis* (PT, FHA e PRN) è inversamente correlata alla manifestazione clinica della malattia ⁵⁷⁻⁵⁹.

Le problematiche nella valutazione dei risultati in termini di efficacia clinica dei diversi studi derivano dalla definizione di caso utilizzata, dalla schedula vaccinale adottata e dal disegno dello studio. Come precedentemente anticipato, è emersa una notevole eterogeneità dei risultati ^{25 60}.

Dal punto di vista della reattogenicità e sicurezza, i vaccini acellulari sono meno reattogeni rispetto a quelli cellulari. Nel corso dei trial clinici, la frequenza degli eventi avversi conseguenti al ciclo primario con vaccini acellulari è risultata uguale a quella rilevata nel gruppo di controllo ^{4 61}.

Dopo il ciclo primario (3 dosi), le reazioni locali conseguenti a dosi ulteriori tendono ad incrementare sia come frequenza che come severità. In particolare sono stati segnalati casi di tumefazione, transitoria, non dolente, talvolta anche estesa, dopo dosi di ri-

chiamo con i vaccini acellulari; questi casi si risolvono spontaneamente senza alcuna sequela ⁴.

Sulla base di quanto riportato, sono stati sviluppati e resi commercialmente disponibili vaccini acellulari a ridotto contenuto antigenico inseriti in prodotti combinati con l'obiettivo di disporre di una formulazione con un eccellente profilo, sia in termini di immunogenicità che di tollerabilità e sicurezza, utilizzabile anche negli adolescenti e negli adulti ^{49 62}.

La posizione dell'OMS sull'uso dei vaccini pertussici e aggiornamenti

L'introduzione della vaccinazione ha avuto un notevole impatto sull'incidenza della pertosse, che è notevolmente diminuita a prescindere dal tipo di vaccino utilizzato, dalla schedula di immunizzazione adottata e dall'area geografica coinvolta nel programma vaccinale. Il conseguimento in alcune aree, particolarmente nei paesi industrializzati, di elevati tassi di copertura vaccinale ha comportato un incremento dell'età media di acquisizione dei casi, che coinvolgono bambini più grandi, adolescenti e giovani adulti, e l'identificazione di nuovi gruppi a rischio sia di infezione che di trasmissione dell'agente patogeno. La pertosse rimane quindi endemica a livello mondiale, nonostante gli interventi adottati per il controllo nell'infanzia, e non è più una patologia esclusivamente pediatrica.

Attualmente la rilevanza della problematica pertosse per la sanità pubblica è correlata con la morbosità e mortalità nei neonati e con l'alta circolazione dell'agente patogeno negli adolescenti e negli adulti.

L'OMS, nel position paper 2010, sottolinea come la protezione contro le forme severe di pertosse nei neonati e nella prima infanzia possa essere conseguita con l'adozione di un ciclo vaccinale primario con vaccini a cellule intere o acellulari.

Sebbene la reattogenicità locale e sistemica sia più comunemente associata ai prodotti contenenti vaccini a cellule intere, entrambi i vaccini (cellulare e acellulare) hanno un eccellente profilo di sicurezza, se si fa riferimento agli eventi avversi severi.

I vaccini acellulari sono significativamente più costosi di quelli a cellule intere e questo fatto può costituire un ostacolo al loro utilizzo da parte di numerosi paesi. Laddove la maggiore incidenza di eventi avversi non gravi derivanti dall'uso di vaccini di vecchia generazione (cellulari) possa ostacolare il conseguimento di elevati tassi di copertura, i vaccini acellulari possono

e devono essere inseriti nei programmi vaccinali nazionali per l'infanzia, sia per l'intero ciclo primario che come dose di richiamo (booster).

Tenendo in considerazione quanto espresso dall'OMS ⁴ e l'ampia diffusione che i vaccini acellulari hanno avuto soprattutto nei paesi industrializzati, sembra opportuno procedere alla valutazione di alcuni aspetti quali efficacia (efficacy), efficacia di campo (effectiveness) e protezione a lungo termine dei vaccini acellulari.

Per quanto concerne la durata della protezione immunitaria, si ritiene che quest'ultima tende a ridursi fino a scomparire in circa 4-20 anni dopo l'infezione naturale e circa dopo 4-12 anni dopo vaccinazione ⁶³. In particolare esistono evidenze che la protezione scompaia dopo 6-9 anni dalla somministrazione dell'ultima dose di vaccino a cellule intere ⁶⁴. Più recentemente negli USA è stato evidenziato un rilevante incremento del rischio di pertosse negli anni successivi (2-6 anni) al completamento di un ciclo vaccinale con 5 dosi di DTaP ⁶⁵. La valutazione dell'outbreak epidemico occorso in California nel 2010 ha permesso di dimostrare che il rischio di contrarre pertosse aumentava progressivamente dopo la vaccinazione (e parallelamente l'efficacia vaccinale diminuiva) ⁶⁶.

Nel 2013 Witt MA ha pubblicato un articolo in cui riporta un marcato incremento dell'incidenza della patologia nella fascia di età 8-12 anni in una popolazione con alto tasso di copertura vaccinale con prodotti acellulari e questo incremento è risultato correlato con l'intervallo temporale trascorso rispetto all'ultima dose somministrata. Questo rischio è stato ridotto ma non eliminato ricorrendo a una sesta dose di vaccino a ridotto contenuto antigenico (Tdap). Inoltre lo stesso autore ha riportato che l'aver ricevuto la somministrazione di una o più dosi di vaccino cellulare aumentava significativamente la durata dell'immunità conseguente alle successive somministrazioni di vaccini di nuova generazione (acellulari) ^{67 68}.

Queste osservazioni erano già state riportate in precedenza da Rieber N e co-autori che avevano ipotizzato un migliore priming delle cellule B della memoria conseguente al vaccino cellulare rispetto a quello acellulare ⁶⁹.

Al contrario, altri autori ritengono che la protezione a lungo termine conferita dai vaccini acellulari sia comparabile a quella conseguente all'utilizzo dei migliori vaccini a cellule intere ⁷⁰.

A prescindere dal dibattito che si sta svolgendo su queste tematiche, rimane il fatto che è ormai dimostra-

to che l'immunità nei confronti della pertosse subisce un calo nel tempo, a prescindere che sia stata conseguente ad infezione naturale o a vaccinazione. È dimostrato che il 33% degli adulti con pertosse avevano un'anamnesi positiva di pertosse nell'infanzia e che un adulto in media ha 2,6 episodi di pertosse durante la propria vita ⁷¹⁻⁷³.

Risulta confermato che la durata della protezione conferita da vaccinazione varia entro il range 3,5-20 anni. Il decadimento dell'immunità costituisce la base delle mutate evidenze epidemiologiche registrate nel mondo e dell'importante ruolo nella catena di trasmissione svolto dagli adolescenti e dagli adulti. Tra questi ultimi, la trasmissione ai neonati/lattanti sembra in particolare mediata dai genitori (soprattutto dalla madre) con un ruolo meno rilevante dei nonni ¹⁸.

In termini di efficacia vaccinale, i vaccini pertussici, quelli acellulari in particolare, sono stati valutati in numerosi trial clinici controllati negli anni '90. Ovviamente, proprio per le caratteristiche insite in questo tipo di studi, le condizioni vaccinali esaminate sono ottimali e standardizzate. I vaccini acellulari esaminati erano diversi tra di loro per composizione e sistemi di inattivazione; in particolare oltre a vaccini monocomponenti (contenenti esclusivamente tossina pertussica PT) sono stati valutati prodotti a 2 (PT e FHA), 3 (PT, FHA e PRN) e 5 (PT, FHA, PRN e FIM) componenti in confronto a vaccini cellulari prodotti da diverse ditte ^{25 74-78}.

Una revisione sistematica della letteratura fatta da Jefferson T et al. nel 2003 ha evidenziato che l'efficacia assoluta dei vaccini cellulari esaminati variava dal 37% al 92%, che i vaccini acellulari a 1 o 2 componenti avevano un'efficacia assoluta inferiore (67-70%) rispetto ai vaccini acellulari a 3 o più componenti (80-84%). In termini di sicurezza, i vaccini cellulari risultavano associati ad una significativamente maggiore incidenza di tumefazione, indurimento nel sito di inoculo, febbre e pianto persistente (oltre 2 ore) rispetto al gruppo placebo o al gruppo trattato con vaccino DT. Le differenze di incidenza di ipotonia-iporesponsività (HHE) e di convulsioni non erano statisticamente significative. I vaccini acellulari non causavano una più elevata incidenza di sintomi locali, febbre, convulsioni, HHE o pianto prolungato rispetto al gruppo placebo o al gruppo trattato con vaccino DT.

Le conclusioni della revisione sono state che tutti i vaccini pertussici testati erano efficaci; tuttavia i vaccini cellulari presentavano un livello di efficacia variabile, rendendo inattendibile l'interpretazione di una com-

parazione diretta. I vaccini acellulari a 3 o più componenti dimostravano un'efficacia maggiore rispetto a quelli a 1 o 2 componenti. Infine il profilo di reattogenicità, in termini di eventi avversi, era considerevolmente migliore per i vaccini acellulari rispetto a quello dei vaccini cellulari e simile a quanto riscontrato nel gruppo placebo ^{79 80}.

Queste osservazioni hanno trovato conferma in una review più recente il cui obiettivo era quello di determinare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini aP nei bambini fino a 6 anni di età.

In questa revisione sono stati inclusi 6 studi di efficacia e 52 trials sulla sicurezza dei vaccini aP. L'efficacia dei vaccini a multicomponenti (≥ 3 componenti) variava dall'84% all'85% nel prevenire la pertosse tipica, e dal 71% al 78% nel prevenire la malattia lieve. Al contrario, l'efficacia dei vaccini a 1 o 2 componenti variava dal 59% al 75% contro la pertosse tipica, e dal 13% al 54% contro la pertosse lieve. I vaccini aP multicomponenti sono risultati più efficaci dei vaccini a cellule intere (wP) a bassa efficacia, ma in alcuni casi meno efficaci dei vaccini wP a più elevata efficacia. La maggior parte delle reazioni avverse locali e sistemiche erano significativamente meno comuni con i vaccini aP rispetto ai vaccini wP sia nel ciclo primario che nelle dosi di richiamo. In conclusione, i vaccini aP multicomponenti risultano efficaci e correlano con una minore incidenza di eventi avversi rispetto ai vaccini wP sia per il ciclo primario sia per le dosi di richiamo ⁸¹.

Nonostante dalle meta-analisi condotte in tempi diversi derivino indicazioni sovrapponibili, occorre tenere in considerazione la notevole eterogeneità degli studi in termini di definizione di caso usata, scheda vaccinale e tipo di vaccino adottati e durata del follow-up. Inoltre i dati dei trial clinici sono limitati a quanto osservato nei bambini di età inferiore a 3 anni vaccinati in modo completo con 3 dosi; non esistono dati sull'effetto indiretto dei vaccini, sull'impatto di dosi booster, sull'impatto della vaccinazione sull'intera popolazione e i confronti diretti tra i diversi prodotti sono limitati.

La valutazione in termini di efficacia sul campo (effectiveness) è stata condotta in diversi contesti. Uno dei primi studi di effectiveness è stato condotto in Svezia dove nel periodo 1979-1995 non era stata effettuato alcun intervento vaccinale contro la pertosse. Nel 1995 nell'area di Goteborg è iniziato un programma di immunizzazione con 3 dosi di vaccino combinato contenente tossoide tetanico, difterico e pertussico nei

lattanti e con 3 dosi di solo tossoide pertussico nei bambini di età maggiore a 1 anno. Nel periodo giugno 1995 - febbraio 1999 il 56% dei nati negli anni '90 ha ricevuto il ciclo con 3 dosi e sono stati contestualmente registrati decrementi significativi degli isolamenti di *B. pertussis* e di ospedalizzazioni in tutte le fasce di età, inclusi adulti e lattanti non vaccinati ad indicare che la vaccinazione estensiva contro la pertosse utilizzando un vaccino monocomponente era in grado di impattare sulla circolazione dell'agente patogeno⁸².

Negli anni seguenti il programma vaccinale è continuato, la copertura vaccinale con tre dosi nei lattanti è stata pari a 98-99% e durante il 2007 è stata introdotta una quarta dose a 5-6 anni di età. Il report di sorveglianza dopo un decennio di intervento indica un calo significativo dei casi (di oltre 10 volte) nei bambini appartenenti alle coorti immunizzate. Inoltre è stato evidenziato un grado di protezione nei confronti delle forme severe dopo la somministrazione di due ed anche 1 sola dose di vaccino. La persistente circolazione dell'agente patogeno complica la valutazione dell'efficacia dei diversi vaccini utilizzati così come non è possibile trarre conclusioni definitive sull'effectiveness di 3, 2 o 1 dose di DTaP⁸³. Quanto osservato nell'area di Göteborg, dove negli anni più recenti si è concentrata una gran parte dei casi di pertosse registrati in Svezia nonostante l'intervento vaccinale⁸⁴, non ha ancora trovato una spiegazione definitiva. Tra le ipotesi avanzate figurano l'utilizzo iniziale fatto in questa area di un vaccino monocomponente, la circolazione di ceppi varianti di *B. pertussis* e una migliore efficienza diagnostica⁸⁵.

Anche in Danimarca l'uso di un vaccino acellulare monocomponente (PT) è risultato altamente efficace; l'efficacia dopo 3 dosi è stata pari al 93% nei confronti delle ospedalizzazioni e pari al 78% verso i casi di pertosse non ospedalizzati⁸⁶. Contestualmente è stato però anche registrato, come nel resto del mondo, un incremento dei casi di pertosse nei lattanti più piccoli non ancora immunizzati. Il recente update della casistica dopo 15 anni di esperienza sul campo ha confermato quanto sopra riportato⁸⁷.

Uno studio caso-controllo è stato condotto in 4 aree degli USA nel periodo 1998-2001 in bambini di età compresa tra 6 e 59 mesi abbinando ogni caso di pertosse con 5 controlli. Sono stati utilizzati sia prodotti cellulari che acellulari. L'efficacia vaccinale complessiva dopo 3 o più dosi rispetto a quanto riportato nei non vaccinati è stata pari a 97,1%. L'efficacia vac-

cinale è risultata differenziata in base al numero di dosi ricevute risultando pari a 70,8%, 89,5%, 95,6% e 97,4% confrontando rispettivamente 1, 2, 3 e 4 dosi con nessuna dose. Questo studio ha confermato che la vaccinazione pertussica, effettuata con qualsiasi prodotto (cellulare o acellulare), protegge nei confronti della pertosse; inoltre non è stata evidenziata una migliore performance dei vaccini acellulari a 4 componenti rispetto a quelli a 2 componenti⁸⁸.

In Austria una sorveglianza condotta nel periodo gennaio 1996 - dicembre 2003 ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazioni dal 27,9/100.000 nel 1996 a 6,8/100.000 nel 2003 e un incremento dell'età media dei casi ricoverati (4,06 anni nel 1996 e 5,5 anni nel 2003). L'efficacia sul campo di 3 dosi è risultata pari al 79% per il vaccino a cellule intere e pari a 92% per quello acellulare. Una quota significativamente più elevata di ricoveri è stata osservata tra coloro che avevano ricevuto un ciclo completo esclusivamente con vaccino acellulare (19%) rispetto agli immunizzati con prodotto a cellule intere (2%); in ogni caso la maggior parte di questi ricoveri ha interessato bambini di età maggiore ai 2 anni⁸⁹.

In Olanda nel corso degli anni sono state adottate numerose misure nei confronti della pertosse: schedula accelerata, introduzione di un booster in età pre-scolare e sostituzione del vaccino cellulare con vaccini combinati con componente pertussica acellulare. Nonostante ciò, nel 2011-2012 è stato registrato un importante outbreak epidemico. Sebbene le misure adottate abbiano comportato un calo dell'incidenza nelle fasce di età target degli interventi vaccinali, la media complessiva dell'incidenza è progressivamente aumentata. In particolare, l'incremento ha riguardato i bambini 0-2 mesi di età non ancora vaccinati, i bambini di età superiore a 9 anni, adolescenti e adulti³⁷. Per quanto riguarda l'effectiveness della vaccinazione con prodotti a ridotto contenuto antigenico (Tdap) negli adolescenti e negli adulti questa è stata valutata con uno studio caso-controllo condotto presso il Kaiser Permanente Northern California (KPNC). I casi erano PCR positivi mentre i controlli erano persone PCR negative per pertosse durante il periodo dello studio o persone appartenenti al KPNC. L'effectiveness misurata è stata pari a 53% e 64% considerando i due gruppi di controllo (PCR negativi e KPNC), indicando una moderata efficienza della vaccinazione con Tdap nel prevenire i casi di pertosse confermati con PCR negli adolescenti e negli adulti⁹⁰.

La KPNC è stata utilizzata anche per verificare se esistono differenze del rischio di pertosse nei soggetti di 10-17 anni di età vaccinati con vaccino a cellule intere o con quello acellulare. Dopo l'outbreak epidemico avvenuto in California nel 2010-2011 è risultato che i giovani (10-17enni) immunizzati con vaccino cellulare erano maggiormente protetti rispetto a coloro che avevano ricevuto vaccino acellulare ⁹¹.

In conclusione, sulla base di quanto precedentemente riportato risulta evidente che la pertosse costituisce ancora oggi un rilevante problema di sanità pubblica e che persiste la necessità di un adeguato intervento preventivo nei confronti di questa importante malattia infettiva.

La disponibilità di vaccini di vecchia e nuova generazione, con adeguati livelli di efficacia, efficienza, sicurezza e tollerabilità, ha costituito un prerequisito indispensabile per pianificare interventi di prevenzione primaria estensivi.

Come dimostrato dagli interventi adottati nei paesi industrializzati, gli elevati tassi di copertura vaccinale raggiunti hanno certamente ridotto la circolazione dell'agente etiologico; tuttavia, la non persistenza a lungo termine della protezione immunitaria comporta un ruolo epidemiologico di rilievo da parte degli adolescenti e degli adulti che rappresentano una significativa sorgente di infezione per i neonati non vaccinati o vaccinati in modo incompleto.

È probabile che l'ottimizzazione dell'intervento preventivo nei confronti della pertosse debba essere basata su diverse strategie di intervento tra loro combinate ⁹².

È comunque importante sottolineare che a livello mondiale l'utilizzo dei vaccini commercialmente disponibili ha permesso di conseguire importantissimi risultati correlati con il raggiungimento e mantenimento di elevati tassi di copertura vaccinale che, a prescindere dal tipo di vaccino utilizzato e dal numero di componenti in esso contenute, costituiscono l'elemento chiave per il successo dell'intervento vaccinale nei confronti della pertosse.

Strategie per la prevenzione della pertosse

Il controllo della pertosse negli ultimi decenni

L'introduzione dei vaccini pertosse acellulari ha segnato un'epoca durante la quale abbiamo assistito ad un incremento progressivo delle coperture vaccinali

nella maggior parte dei Paesi occidentali e a un forte contenimento dell'incidenza di malattia. L'illusione di aver trovato lo strumento adatto per risolvere un problema di dimensioni rilevanti ha avuto però una breve durata. A partire dai primi anni 2000, infatti, una ripresa dell'incidenza di pertosse è stata osservata in diverse aree geografiche nelle quali erano state raggiunte elevate coperture vaccinali da lungo tempo. Negli USA, dove per decenni è stato osservato un decremento della malattia, si è assistito dal 2000 ad un aumento progressivo di casi notificati con 25.827 casi nel 2004, 27.410 nel 2010, e 47.693 nel 2012 ⁹³. In Australia dal 2007, dopo un quinquennio 2000-2005 a più bassa incidenza, nel 2011 è stata registrata un'epidemia ed il numero di casi riportati è stato di 38.040 ⁹³. Il Regno Unito ha assistito ad un progressivo decremento dei casi passando da 70.928 casi nel 1982 a 866 casi nel 2000 ma dal 2007 al 2010 ha avuto una ripresa dell'incidenza fino ad arrivare a 11.980 casi nel 2012 ⁹³. L'incremento dei casi notificati in questi Paesi è stato associato ad epidemie di notevoli dimensioni ⁹⁴⁻⁹⁶.

Alla luce di queste osservazioni si è rafforzata la necessità di approfondire i motivi della ripresa della pertosse e gli studi hanno evidenziato una ridotta capacità dei vaccini pertosse in uso di indurre protezione a lungo termine soprattutto nelle aree dove la malattia naturale circola scarsamente da molti anni ^{63 97 98}.

Questo scenario ha però sottolineato la necessità di individuare una strategia vaccinale che prevenga la circolazione dell'infezione in tutti i gruppi di età e che soprattutto permetta di prevenire la malattia nel lattante che soffre delle complicanze più gravi della malattia, fino al decesso.

Oltre i progressi della ricerca scientifica che riguardano nuovi vaccini possibilmente candidati a integrare quelli esistenti e che si spera possano esprimere una maggiore durata della protezione, una efficace strategia per il controllo della pertosse passa per la combinazione di diversi approcci.

Dinamica di trasmissione della pertosse

Il pattern di trasmissione tra individui nella popolazione è oggetto di studio da tempo. Il neonato si trova in uno stato di suscettibilità all'infezione almeno fino all'inizio del ciclo vaccinale che avviene tra le 6 e le 8 settimane di vita. Questa semplice osservazione rende conto della elevata incidenza che si osserva proprio in questa precoce età della vita e di come la prevenzione di questo particolare gruppo della popolazione

rivista estrema importanza. La protezione indotta dalla vaccinazione aumenta con il numero delle dosi ⁹⁹ ed è massima al completamento del ciclo primario. In alcuni Paesi, secondo l'intervallo tra le prime tre dosi, può essere somministrata una dose di richiamo nel secondo anno di vita. Ormai, alla luce delle osservazioni epidemiologiche in vari Paesi, tutti i calendari vaccinali dei Paesi sviluppati includono una dose di richiamo in età prescolare. Più recentemente, l'impulso a migliorare il controllo della pertosse ha supportato l'inclusione di una dose di richiamo nell'adolescente in alcuni calendari, mentre i richiami in età adulta, pur raccomandati in Paesi come gli USA, non raggiungono elevate coperture vaccinali. Nonostante gli sforzi per garantire il massimo controllo della circolazione della malattia, in tutti i gruppi di età sono rappresentati soggetti suscettibili che possono diventare sorgente di infezione. Una sintesi del ciclo di trasmissione della pertosse è riportata in Figura 3.

La maggior parte degli studi scientifici pubblicati centra l'attenzione sulla sorgente di infezione dimostrando come i genitori e i familiari e altri conviventi siano sorgenti frequenti di infezione del lattante ¹⁸. Una sintesi di questi studi è riportata in Tabella I.

È evidente che la maggioranza delle sorgenti di infezione identificate negli studi pubblicati riguarda i conviventi del lattante e del bambino, in primis i genitori ed in particolare la madre. Tuttavia circa la metà degli studi che hanno indagato la sorgente di trasmissione della pertosse nel lattante non ha identificato un caso indice ¹⁸. Questa osservazione suggerisce un ruolo importante dei pazienti paucisintomatici o asintomatici nella circolazione dell'infezione.

Tra le sorgenti di infezione studiate sono ben rappresentati gli adulti e gli anziani. Finora il ruolo degli individui in età adulta è stato considerato limitato soprattutto per la difficoltà di individuare clinicamente i casi incidenti che talvolta sono addirittura asintomatici ¹⁸. Più recentemente è parso evidente che in tutte le popolazioni la circolazione dell'infezione nell'età adulta e nell'anziano è tutt'altro che indifferente. Numerosi studi mostrano una sieroprevalenza elevata e, nei Paesi con sistemi di sorveglianza sufficientemente sensibili, discreti valori di incidenza ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Il ruolo degli individui adulti nella circolazione dell'infezione è sottolineato dalla difficoltà di riconoscere i sintomi in questa fascia di età. Di fatto nel paziente adulto la diagnosi di pertosse viene presa in considerazione raramente e la prescrizione di test diagnostici per la pertosse è infrequente ¹⁰⁸.

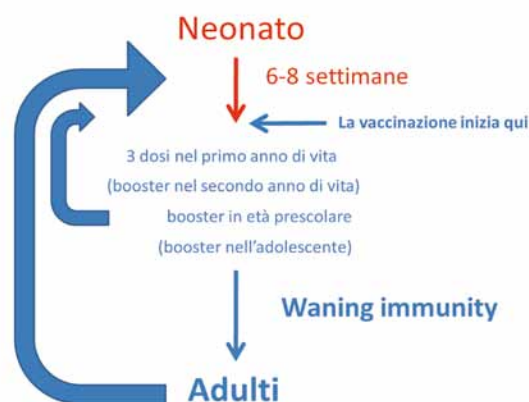


Fig. 3. Il ciclo di trasmissione della pertosse.

La dinamica della trasmissione di qualsiasi malattia infettiva, pertosse inclusa, dipende, oltre che dalla via di contagio, dal numero di contatti tra gli individui in una determinata popolazione. Questo parametro è specifico di ciascuna popolazione ¹⁰⁹ e può condizionare la circolazione dell'agente patogeno.

Gli obiettivi delle strategie vaccinali contro la pertosse

Nelle condizioni attuali e con gli strumenti esistenti per il controllo della circolazione dell'infezione non è possibile pensare all'eradicazione della pertosse. Le strategie implementate nei diversi Paesi, quindi, hanno lo scopo principale di ridurre l'incidenza e contenere la circolazione dell'agente patogeno, e soprattutto di proteggere il lattante che non può ancora beneficiare dell'effetto protettivo della vaccinazione e che subisce le complicanze più gravi in caso di infezione.

La riduzione di incidenza e il miglioramento della copertura vaccinale in tutte le età – bambini, adolescenti e adulti – è anche tra i principali obiettivi *Healthy People 2020*, un programma di obiettivi decennale, istituito a dicembre 2010 con lo scopo di migliorare lo stato di salute nel continente americano ¹¹⁰.

Anche altre Agenzie di Sanità Pubblica Internazionale come la *National Association of Country and City Health Officials* (NACCHO) negli Stati Uniti, si sono date come obiettivo quello di ridurre la pertosse, in particolare di vaccinare dall'inizio del 2007 almeno il 20% dei giovani tra i 10 e i 19 anni e dallo stesso anno di avere almeno il 60% delle infezioni da pertosse diagnosticate entro i primi 14 giorni di malattia ¹¹¹. L'OMS e l'Unicef hanno elaborato congiuntamente una strategia di immunizzazione globale per gli anni 2006-2015. Il suo obiettivo è quello di proteggere

Tab. I. Percentuale di familiari riconosciuti come sorgente di infezione della pertosse in bambini di età inferiore a 6 e 12 mesi ¹⁸.

Età	Autore	Madre	Padre	Uno dei genitori	Fratello	Nonno	Altro
< 6 mesi	Bonmarin, 2007 ¹²⁹	NR	NR	55%	25%	NR	17%
	Chuk, 2008 ¹⁰⁰	28%	28%	57%	39%	NR	4%
	Crowcroft, 2003 ¹⁰¹	30%	26%	56%	43%	NR	NR
	De Greef, 2010 ¹⁴⁷	38%	17%	55%	41%	NR	4%
	Elliott, 2004 ¹⁰²	42%	12%	54%	23%	3%	14%
	Vitek, 2003 ¹⁰³	NR	NR	39%	22%	NR	7%
	Wendelboe, 2007 ¹³⁶	37%	18%	55%	16%	6%	22%
< 12 mesi	Bisgard, 2004 ¹³²	32%	15%	47%	20%	8%	25%
	Jardine, 2010 ¹⁰⁴	15%	9%	24%	36%	NR	34%

NR: non riportato

sempre più persone contro un numero sempre maggiore di malattie, facilitando l'accesso all'immunizzazione soprattutto per l'infanzia, in un contesto in cui le vaccinazioni rappresentano la priorità in ogni agenda di salute. Tra gli obiettivi raggiungibili entro il 2015 c'è quello di ridurre la morbosità e la mortalità per malattie prevenibili da vaccino di almeno due terzi rispetto al 2000, inclusa la pertosse ¹¹².

I calendari vaccinali

L'Organizzazione mondiale della Sanità raccomanda l'inizio della vaccinazione a cominciare da 6 settimane di età per completare il ciclo di tre dosi entro 6 mesi ⁴¹. In relazione alla situazione e al calendario locali viene raccomandata una dose di richiamo da 1 a 6 anni di vita. La posizione dell'OMS verso i richiami nell'adolescente e nell'età adulta è condizionata dalla disponibilità di nuovi studi ⁴¹.

In Europa il calendario è variabile come si può evincere dallo schema riportato nella Tabella II ¹¹³.

Pochi Paesi europei hanno introdotto la vaccinazione per gli adulti con una raccomandazione specifica ¹¹⁴:

- l'Italia, la Germania e la Repubblica Ceca raccomandano almeno una dose booster con vaccino dTap dopo dieci anni dal ciclo primario;
- l'Austria raccomanda una dose tra i 18 e i 60 anni e una dose ogni cinque anni dopo i 65 anni;
- la Francia raccomanda una dose a 25 anni con vaccino dTap-IPV se non si è ricevuta una dose dello stesso vaccino nei 5 anni precedenti;
- la Grecia raccomanda una dose a 18 anni;
- il Liechtenstein raccomanda una dose tra 25-29 anni;

- il Regno Unito prevede programmi specifici di vaccinazione delle donne in gravidanza a partire dalla 28^a settimana di gestazione.

Le strategie

Vaccinazione del neonato

La possibilità di proteggere direttamente il neonato subito dopo la nascita rappresenta la strategia più intuitiva per indurre la protezione nei primi mesi di vita. Le evidenze finora raccolte indicano che la vaccinazione in questo gruppo di età permette di ottenere titoli anticorpali elevati ma che dopo i primi 6 mesi di vita la protezione potrebbe diminuire anche contro gli altri vaccini somministrati contestualmente ¹¹⁵. A rendere complessa una strategia simile, inoltre, si aggiunge il fatto che al momento non è disponibile una formulazione di vaccino pertosse monovalente.

In dettaglio, in uno degli studi pubblicati, la somministrazione di un vaccino acellulare a 3 componenti alla nascita e con 3 dosi successive a 3, 5 e 11 mesi ha indotto una ridotta risposta anticorpale dopo la prima dose, ma è risultata efficace nel priming, anche se a 12 mesi i titoli contro PT erano ridotti ¹¹⁶. Un ulteriore studio ha dimostrato una ridotta risposta agli antigeni di *B pertussis* dopo somministrazione di DTaP alla nascita e di una dose a 2, 4, 6 e 17 mesi in confronto ad un calendario senza la dose alla nascita ¹¹⁷. In un altro studio, la somministrazione di un vaccino monovalente alla nascita sembrava accelerare la produzione anticorpale fino a essere confrontabile con quella ottenuta con un calendario senza somministrazione

Tab. II. Calendari in uso in diversi Paesi europei e per confronto in Australia, Canada e USA ¹¹³.

Country	No. of DTP doses 2-24 months	Year of age																	Total no. of DT containing vaccine doses	Total no. of w/aP containing vaccine doses	
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19
Austria	4					dT-IPV							dTpa							6	5
Belgium	4				DTPa									dT						6	5
Bulgaria	3	DTPw/a					DT					dT					dT			7	4
Cyprus	4			DTPw/a									dT							6	5
Czech Republic	4				DTPa								T							6	5
Denmark	3				DTPa															4	4
Estonia	3	DTPa				DTPa									dT					6	5
Finland	3			DTPa										dTpa						5	5
France	4					DT						DTPa				dT				7	5
Germany	4				dTpa															6	6
Greece	4			DTPa								dT								6	5
Hungary	4					DTPa						dT								6	5
Iceland	3				DTPa									dTpa						5	5
Ireland	3			DTPa																5	5
Italy	3				DTPa															5	5
Latvia	4						DT								dT					6	4
Lithuania	4					DT										dT				6	4
Luxembourg	4				DTPa												dTpa			6	6
Malta	3		DT														dT			5	3
Netherlands	4			DTPa							dT									6	5
Norway	3						DTPa									dT				5	4
Poland	4					DTPa									dT					6	5
Portugal	4				DTPa						dT									6	5
Romania	4			DTPa											dT					7	5
Slovakia	3	DTPw			DTPw								dT							6	5
Slovenia	4							dT											T	6	4
Spain	4			DTPa											dT					6	5
Sweden	3				DTPa											dTpa				5	5
UK	3		DTPa												dT					5	4
For comparison purposes																					
Australia	3			DTPa												dTpa				5	5
Canada	4			DTPa												dTpa				6	6
USA	4			DTPa									dTpa							6	6

alla nascita all'età di 7 mesi ¹¹⁸. In questo studio non sono state osservate interferenze con le vaccinazioni successive ¹¹⁸. La somministrazione di una seconda dose dopo la nascita di vaccino pertosse monovalente

a 1 mese di vita aumenta ulteriormente la risposta alla vaccinazione e non interferisce con le dosi successive di DTaP ¹¹⁹. In sintesi, sebbene questo approccio risulti promet-

tente, la vaccinazione del neonato non è in grado di indurre una protezione completa nelle primissime epoche della vita tenendo anche conto del tempo necessario per montare la risposta dopo la vaccinazione e non risulta attualmente praticabile per l'assenza di una formulazione monovalente del vaccino pertosse. Infine, è possibile che la vaccinazione con DTaP precoce induca una polarizzazione della risposta immunologica Th2 con un potenziale rischio per le patologie allergiche¹²⁰.

Ciclo primario di vaccinazione

Le soluzioni adottate dai vari Paesi per la implementazione del ciclo primario di vaccinazione dipendono spesso dalla tradizione storica e dalle scelte individuate per la vaccinazione contro le altre malattie. In tutti i casi almeno 3 dosi di vaccino vengono somministrate nei primi 12 mesi di vita con una variabilità che va da 3 dosi a 2, 3 e 4 mesi di vita a tre dosi a 3, 5 e 12 mesi¹¹³.

In tutti i casi è ovvio che l'inizio precoce della vaccinazione è associato a un più rapido completamento del ciclo primario dopo il quale si raggiunge una protezione ottimale contro la pertosse⁹⁹. L'efficacia vaccinale di una singola dose di vaccino contro la pertosse è stimata in circa il 60%¹²¹. In base a queste osservazioni è importante che l'inizio della vaccinazione contro la pertosse sia precoce e che il ciclo di immunizzazione cominci a 6-8 settimane di vita. Un simile approccio sembra associato a una riduzione dei ricoveri ospedalieri e ai decessi per pertosse^{122 123}.

Richiamo in epoca prescolare o scolare

La maggior parte dei Paesi che includono la vaccinazione contro la pertosse nel proprio calendario, ha una dose di richiamo in età prescolare o scolare in un range variabile tra i 3 e i 7 anni. L'epoca di somministrazione in genere viene decisa secondo i dati epidemiologici disponibili. In Olanda l'introduzione di una dose di richiamo all'età di 4 anni nel 2001 ha provocato una significativa riduzione dell'incidenza nei ragazzi in età scolare¹²⁴. In Svezia, dopo la conduzione dei trial clinici sui vaccini acellulari negli anni '90, lo studio dell'epidemiologia locale ha suggerito la necessità di introdurre una dose di richiamo in età prescolare¹²⁵. La sorveglianza della pertosse nell'ambito del progetto europeo EUVAC-NET, tra il 1998 e il 2002, ha messo in evidenza come diversi Paesi che non avevano incluso nel calendario vaccinale una dose di richiamo in età prescolare registravano una

elevata incidenza proprio nel gruppo di età tra 5 e 14 anni¹²⁶. Osservazioni del tutto simili sono emerse da uno studio epidemiologico condotto in Germania prima della riunificazione nel quale l'assenza di una dose di richiamo in età scolare era chiaramente associata ad una elevata incidenza nel gruppo di età oltre i 5 anni¹²⁷.

Alla luce di questi dati risulta evidente come una dose di richiamo in età prescolare o scolare debba essere inclusa nei calendari vaccinali per la pertosse e come sia necessario impiegare energie per raggiungere coperture vaccinali elevate in questo gruppo di età. La dose di richiamo in età prescolare consolida la herd immunity, prolunga la durata della protezione e previene la trasmissione della pertosse ai lattanti da parte dei fratelli in questo gruppo di età.

Richiamo nell'adolescente

L'introduzione di una dose di richiamo di vaccino contro la pertosse è avvenuta in Australia, USA e Canada. Negli USA un incremento nel numero dei casi tra gli adolescenti è risultato evidente a partire dalla fine degli anni '90. Infatti circa un terzo dei casi di pertosse notificati in questo Paese all'inizio degli anni 2000 era proprio tra gli individui di età compresa tra 10 e 19 anni¹²⁸. Una elevata proporzione del numero di casi di pertosse tra gli adolescenti è evidente in numerosi altri Paesi come la Francia¹²⁹, la Polonia¹³⁰, il Canada¹³¹. Dato inoltre che l'adolescente rappresenta una significativa sorgente di infezione nell'epidemiologia di questa malattia¹³², la vaccinazione in questo gruppo di età ha ricadute indirette sulla protezione del lattante.

L'introduzione di una dose di richiamo nell'adolescente è stata a lungo indicata come una delle strategie a maggiore impatto sulla circolazione della pertosse. Tuttavia la vaccinazione dell'adolescente presenta alcune potenziali barriere come la difficoltà di raggiungere una elevata copertura e la necessità di implementare strategie ad hoc, possibilmente fondate sulla somministrazione in ambiente scolastico¹³³. Anche in queste condizioni, le coperture vaccinali raggiungibili non sembrano elevate¹³³.

Tra le strategie da considerare non va trascurata quella dell'uso delle cosiddette *missed opportunities*. Anche se le occasioni di contatto con il setting sanitario sono molto variabili a seconda della realtà locale, le visite per problemi acuti, le visite per attività preventive, la somministrazione di altri vaccini come quello contro HPV, e perfino la presenza dell'adolescente du-

rante contatti con il sistema sanitario che riguardano altri familiari, sono tutte potenziali situazioni per la somministrazione di una dose di richiamo contro la pertosse ¹³⁴.

Richiamo in età adulta

Lo studio dell'epidemiologia della pertosse ha permesso di comprendere come la limitata durata della protezione conferita dalla vaccinazione e dalla malattia naturale si rifletta su una aumentata circolazione della malattia anche nell'età adulta. In questo gruppo di età, il riconoscimento della malattia è reso difficile dalla aspecificità della sintomatologia ma probabilmente anche dalla percezione da parte del personale sanitario della rarità di questa diagnosi man mano che l'età avanza ¹⁰⁸.

La maggiore sensibilità e la disponibilità di esami diagnostici specifici ha permesso di quantificare più precisamente la dimensione del fenomeno ed è risultato evidente che in Canada, negli USA e in Europa la proporzione di casi di pertosse nell'età adulta è elevata ^{128 135 136}.

In Australia alcuni studi hanno dimostrato l'elevato burden della malattia negli anziani ³⁵ e sottolineato il ruolo delle persone oltre i 65 anni di età mettendo in evidenza una probabilità di malattia più elevata rispetto agli adulti tra 45 e 64 anni in particolare in presenza di comorbidità come obesità e asma ¹³⁷.

Anche se è intuitivo che la prevenzione della pertosse in questa fascia di età passi per la vaccinazione, l'offerta della vaccinazione agli adulti non rappresenta una strategia semplice da attuare né è facile immaginare il rapido raggiungimento di elevate coperture vaccinali. La somministrazione di una dose di richiamo dovrebbe essere praticata tenendo conto della distanza dalla dose precedente. In generale la soluzione più praticabile sembra raccomandare la somministrazione di un vaccino Tdap tutte le volte che la vaccinazione difto-tetanica sia indicata nell'adulto, compresa la profilassi del tetano come avviene negli USA ¹³⁸ e tendere alla somministrazione di almeno una dose di richiamo in questo periodo della vita.

Vaccinazione in epoca preconcezionale

Una soluzione per limitare la probabilità che il lattante possa essere contagiato nei primi mesi di vita è l'immunizzazione della madre. Attraverso questo approccio potrebbero essere raggiunti due importanti risultati: il primo dovrebbe essere quello di trasmettere per via placentare l'immunità indotta dalla vaccinazione; il secondo è quello di evitare che la madre possa rap-

presentare una potenziale sorgente di infezione per il lattante stesso.

Il primo approccio è ormai rimesso in discussione dalla possibilità di considerare la vaccinazione durante la gravidanza (vedi oltre). Quale sia l'epoca di somministrazione della vaccinazione antipertosse nella madre, risulta difficile verificarne l'efficacia sulla base di criteri sierologici visto che non esiste un correlato di protezione per questa malattia. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato una rapida diminuzione dei livelli anticorpali nel bambino la cui madre aveva effettuato un richiamo vaccinale in epoca preconcezionale o nelle prime fasi della gravidanza tra i 2 e i 3 mesi di vita, presumibilmente insufficienti a garantire la protezione dalla pertosse ^{139 140}.

Vaccinazione in gravidanza

La vaccinazione durante la gravidanza è stata per un lungo periodo un'opzione poco considerata per la difficoltà di mettere a punto modelli sperimentali che permettessero di studiarne l'efficacia e la sicurezza. Più recentemente questa possibilità ha ripreso quota. Il rationale di questa strategia è noto ed è il fondamento della prevenzione di altre malattie neonatali come il tetano e l'influenza.

Uno degli aspetti in discussione della vaccinazione contro la pertosse in gravidanza riguarda la possibilità di indurre una interferenza che potrebbe compromettere la piena risposta al ciclo di immunizzazione primario nel primo anno di vita ¹⁴¹. Infine l'aspetto più delicato della vaccinazione in gravidanza è rappresentato dalla scarsità di informazioni riguardo la sicurezza e la potenziale teratogenicità. Esistono tuttavia numerosi report che indicano l'assenza di potenziali effetti collaterali gravi nella madre e nel feto esposti alla vaccinazione durante la gravidanza ^{142 143}.

In corrispondenza delle recenti epidemie di pertosse osservate in USA, Canada, Australia e UK, dove una significativa quota dei casi si è verificata nei lattanti con diversi decessi, l'ipotesi di utilizzare la vaccinazione in gravidanza è ritornata attuale e nel 2012 il Dipartimento della Salute inglese ha iniziato l'offerta attiva della vaccinazione contro la pertosse nel terzo trimestre di gravidanza ¹⁴⁴, e l'ACIP negli USA ha sancito l'offerta della vaccinazione nella donna gravida da 27 a 36 settimane di gestazione ¹⁴⁵.

La somministrazione della vaccinazione contro la pertosse con prodotti acellulari nell'ultima parte della gravidanza risulta in un significativo aumento dei titoli anticorpali nel lattante ¹⁴⁶.

Alla luce delle esperienze dei Paesi che hanno introdotto la vaccinazione in questa categoria e in attesa dei risultati degli studi clinici condotti nei Paesi che hanno introdotto la vaccinazione in gravidanza, soprattutto allo scopo di chiarire l'eventuale interferenza con la risposta al ciclo primario di vaccinazione, la vaccinazione al terzo trimestre di gravidanza sembra rappresentare una delle strategie cardine per la prevenzione della malattia nel lattante.

Cocoon strategy

La vaccinazione dei contatti e quindi delle potenziali sorgenti di infezione del lattante ha rappresentato a lungo una strategia appetibile con diverse possibilità. Un primo naturale approccio consiste nella vaccinazione post partum delle madri. In questa condizione dovrebbero quindi essere prevenuti gli episodi di infezione del lattante dovuti a questa sorgente di infezione. Tuttavia è necessario considerare che per raggiungere un effetto protettivo sul lattante la vaccinazione dovrebbe indurre una protezione molto rapida. Diversi casi di pertosse del lattante nei quali la sorgente di infezione era rappresentata dalla madre, sono caratterizzati da una insorgenza dei sintomi antecedente al parto ¹⁴⁷. Inoltre la risposta massimale alla vaccinazione in termini di livelli anticorpali non avviene prima di 14 giorni dalla somministrazione della dose di richiamo, lasciando una finestra temporale importante potenzialmente scoperta ¹⁴⁸. Infine, oltre la madre, diversi altri contatti familiari rappresentano una potenziale sorgente di infezione ¹³². In effetti, la vaccinazione post partum, da sola, non sembra essere sufficiente a ridurre l'incidenza della pertosse nella progenie ¹⁴⁹.

Mentre la vaccinazione post partum può essere logisticamente abbordabile se affidata allo staff che si occupa dell'assistenza al parto, la vaccinazione degli altri contatti familiari può essere problematica. Anche se l'epoca del parto può rappresentare una buona occasione per raggiungere gli altri contatti familiari, questa strategia deve prevedere un accurato intervento informativo ¹⁵⁰. Dal punto di vista del bilancio tra costi e benefici è ormai evidente che raggiungere elevati livelli di copertura vaccinale in tutti i contatti familiari è un obiettivo difficilmente raggiungibile e che l'uso della strategia *cocooning* va valutato secondo la situazione locale ¹⁵¹. Si tratta tuttavia di una opzione da considerare attentamente specie quando non sia stato possibile vaccinare la donna in gravidanza.

Vaccinazione del personale sanitario

La vaccinazione del personale sanitario riveste una particolare importanza alla luce della potenziale trasmissione della pertosse a pazienti con patologie che possono comportare una evoluzione più grave della malattia. Nonostante ciò, le coperture vaccinali per questa vaccinazione come per altre in questa categoria è modesta ¹⁵².

La trasmissione nosocomiale della pertosse è ampiamente documentata ¹⁵³⁻¹⁵⁵ e le conseguenze associate alle epidemie descritte in letteratura sono rilevanti. Non c'è dubbio che la vaccinazione del personale sanitario abbia una serie di importanti conseguenze che si fondano soprattutto sulla prevenzione di epidemie in ambiente ospedaliero e sulla possibilità di garantire la funzionalità dello staff sanitario anche in casi di emergenza ¹⁵².

Il ruolo dell'antibiotico profilassi

Come per altre malattie trasmissibili, la prevenzione dei casi secondari passa per il trattamento antibiotico tempestivo del caso indice e della profilassi antibiotica nei casi secondari. È necessario sottolineare come la profilassi nei contatti è indicata indipendentemente dallo stato vaccinale, dall'età e dalla storia di pertosse ¹⁵⁶.

Conclusioni

Una efficace prevenzione della pertosse è associata all'integrazione di diverse strategie che solo se applicate insieme possono dare un impatto significativo alla riduzione del burden di questa malattia ⁹².

Rimangono in particolare da considerare alcuni aspetti quali:

- l'identificazione della migliore schedula da adottare nel primo anno di vita;
- l'incremento dell'utilizzo del booster in età prescolare;
- l'accettabilità della vaccinazione negli adulti;
- l'accettabilità dell'immunizzazione da parte degli operatori sanitari;
- un approfondimento delle tematiche farmaco-economiche;
- una ulteriore definizione degli aspetti relativi a tollerabilità e sicurezza;
- una migliore definizione degli interventi da adottare prendendo in considerazione il mixing pattern della popolazione.

È anche evidente come il successo delle strategie vaccinali per la pertosse deve prevedere elevate coperture per i gruppi target. Dato che in alcune circostanze, come per gli adolescenti e gli adulti, il raggiungimento di elevate coperture risulta spesso complesso, è utile ricordare come l'applicazione delle raccomandazioni standard per aumentare le coperture vaccinali, inclusi i reminder, gli interventi formativi, l'introduzione della certificazione vaccinale per l'accesso alle comunità e la riduzione dei costi per la vaccinazione¹⁵⁶, debbano sempre essere previste e rinforzate.

Bibliografia

- 1 Fedele A, Bianco M, Ausiello CM. *The virulence factors of Bordetella pertussis: talented modulators of host immune response*. Arch Immunol Ther Exp 2013;61:445-57.
- 2 Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press 1991.
- 3 Kretzschmar M, Teunis PFM, Pebody RG. *Incidence and reproductive numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries*. PLoS Med 2010;7:e1000291.
- 4 WHO. *Pertussis vaccines: WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec 2010;85:385-400.
- 5 Tozzi AE, Pastore Celentano L, Ciofi degli Atti ML, et al. *Diagnosis and management of pertussis*. CMAJ 2005;172:509-15.
- 6 Greenberg DP, von Konig CH, Heining U. *Health burden of pertussis in infants and children*. Pediatr Infect Dis J 2005;24(S5):39-43.
- 7 Spector TB, Maziarz EK. *Pertussis*. Med Clin N Am 2013;97:537-52.
- 8 Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, et al. *Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis*. Mucosal Immunol 2012;5:485-500.
- 9 Edelman K, He Q, Makinen J, et al. *Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence*. Clin Infect Dis 2007;44:1271-7.
- 10 Clark TA. *Responding to pertussis*. J Pediatrics 2012;161:980-1.
- 11 WHO. *Immunization, surveillance assessment and monitoring. Pertussis. 2012 global figures*. su: www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis last update 23 July 2013 (accessed August 2013).
- 12 Clark TA, Messonnier NE, Hadler SC. *Pertussis control: time for something new?* Trends Microbiol 2012;20:211-3.
- 13 CDC. *Surveillance & Reporting. Reported pertussis cases: 1990-2011*. www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html (accessed August 2013).
- 14 CDC. *Pertussis epidemic*. Washington 2012. MMWR 2012;61:517-22.
- 15 CDC. *Notes from the field: pertussis*. California, January-June 2010. MMWR Weekly 2010;59:817.
- 16 CDPH. *Pertussis report*. March 9, 2011. www.cdph.ca.gov/Healthinfo/discond/Pages/Pertussis.aspx (accessed August 2013).
- 17 Cortese MM, Baughman AL, Brown K, et al. *A "new age" in pertussis prevention. New opportunities through adult vaccination*. Am J Prev Med 2007;32:177-85.
- 18 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.
- 19 EUVAC.NET. *Pertussis surveillance report 2003-2007*. www.euvac.net 2009 (accessed August 2013).
- 20 EUVAC.NET. *Pertussis surveillance report 2009*. www.euvac.net 2010 (accessed August 2013).
- 21 ECDC. *Surveillance report. Annual epidemiological report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Pertussis*. Stockholm: ECDC, 2013: 185-8 su www.ecdc.europa.eu (accessed August 2013).
- 22 Giammanco A, Chiarini A, Maple PAC, et al. *European Sero-epidemiology Network: standardisation of the assay results for pertussis*. Vaccine 2003;22:112-20.
- 23 Pebody RG, Gay NJ, Giammanco A, et al. *The seroepidemiology of Bordetella pertussis infection in Western Europe*. Epidemiol Infect 2005;133:159-71.
- 24 Binkin NJ, Salmasso S, Tozzi AE, et al. *Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:653-61.
- 25 Greco D, Salmasso 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.
- 26 Ministero della Sanità. *Decreto 7 aprile 1999. Nuovo calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva*. G.U. n. 87 del 15 aprile 1999.
- 27 ISS. *Gruppo di Lavoro ICONA. Indagine 2008: indagine di copertura vaccinale nazionale nei bambini e negli adolescenti*. Rapporti ISTISAN 2009, 09/29.
- 28 ISS. *Pertosse. Aspetti epidemiologici*. www.epicentro.iss.it/problemi/pertosse/epid.asp (accessed August 2013).
- 29 Ministero della Sanità. *Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990. Sistema di sorveglianza sulle malattie infettive*. Gazzetta Ufficiale 8 gennaio 1991;6:8-18.
- 30 Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML. *Prevenire la pertosse*. RIAP 2010;24(02):42-8.
- 31 Rota MC, D'Ancona F, Massari M, et al., The Serological Study Group. *How increased pertussis vaccination coverage is changing the epidemiology of pertussis in Italy*. Vaccine 2005;23:5299-305.
- 32 Gabutti G, Bergamini M, Bonanni P, et al., Collaborative Group for the study of pertussis. *Assessment of humoral and cell-mediated immunity against Bordetella pertussis in adolescent, adult and senior subjects in Italy*. Epidemiol Infect 2008;136:1576-84.

- 33 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. [Erratum appears in *Eur J Pediatr* 2013;172:1425].
- 34 Poland GA. Pertussis outbreaks and pertussis vaccines: new insights, new concerns, new recommendations? *Vaccine* 2012;30:6957-9.
- 35 Ridda I, Yin JK, King C, et al. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine* 2012;30:6745-52.
- 36 Theodoridou M, Dargenta G, Aptouramani M, et al. Pertussis epidemiology in Greece and emerging risk groups during the vaccination era (1980-2008). *Adv Prev Med* 2012;2012:303846.
- 37 van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31:4541-7.
- 38 Frumkin K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues. *J Emerg Med* 2013;44:889-95.
- 39 Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel - Estimate of incidence of infection. *Vaccine* 2010;28:3285-90.
- 40 CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on immunization practices, 2010. *MMWR Weekly* 2011;60:13-5.
- 41 WHO Publication. Pertussis vaccines: WHO position paper - recommendations. *Vaccine* 2011;29:2355-6.
- 42 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 cause of deaths for 20 age groups in 1999 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- 43 Marzouqi I, Richmond P, Fry S, et al. Development of improved vaccines against whooping cough. Current status. *Human Vaccines* 2010;6:543-53.
- 44 Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl. 3):S259-63.
- 45 Mooi FR, van Loo IHM, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001;7:526-8.
- 46 Dias WO, van der Ark AAJ, Sakauchi MA, et al. An improved whole cell pertussis vaccine with reduced content of endotoxin. *Human Vacc Immunother* 2013;9:339-48.
- 47 WHO. Improvements in the control of whooping cough. *WER* 1995;35:255-6.
- 48 Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars Ped Infect Dis* 2003;14:196-8.
- 49 Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, et al. Combined DTP-HBV-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.
- 50 Ray P, Hayward J, Michelson D, et al., Vaccine Safety Datalink Group. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:768-73.
- 51 Cherry JD. Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines. *Vaccine* 1992;10:1033-8.
- 52 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, et al. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
- 53 Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, et al. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001;33:S288-S291.
- 54 Mills KHG. Immunity to *Bordetella pertussis*. *Microbes Infect* 2001;3:655-77.
- 55 Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs* 2006;65:1367-89.
- 56 Storsaeter J, Olin P. Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance. *Vaccine* 1992;10:142-4.
- 57 Rota MC, Ausiello CM, D'Amelio R, et al. Prevalence of markers of exposure to *Bordetella pertussis* among Italian young adults. *Clin Infect Dis* 1998;26:297-302.
- 58 Tran Minh NN, He Q, Edelman K, et al. Cell-mediated immune responses to antigens of *Bordetella pertussis* and protection against pertussis in school children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:366-70.
- 59 Rieber N, Graf A, Hartl D, et al. Acellular pertussis booster in adolescents induces Th1 and memory CD8+ T cell immune response. *PlosOne* 2011;6:1-6.
- 60 Edwards KM, Meade BD, Decker MD, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Paediatrics* 1995;96:548-57.
- 61 Bernstein HH, Rothstein EP, Pichichero ME, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered as the primary series to 2, 4 and 6 month old infants in the United States. *Vaccine* 1995;13:1631-5.
- 62 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.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics* 2013;131:e1047-52.
- 66 Misegades LK, Winter K, Harriman K, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308:2126-32.

- ⁶⁷ Witt MA, Katz PH, Witt DJ. *Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak.* Clin Infect Dis 2012;54:1730-5.
- ⁶⁸ Witt MA, Arias L, Katz PH, et al. *Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort.* Clin Infect Dis 2013;56:1248-54.
- ⁶⁹ Rieber N, Graf A, Belohradsky BH, et al. *Differences of humoral and cellular immune response to an acellular pertussis booster in adolescents with a whole cell or a acellular primary vaccination.* Vaccine 2008;26:6929-35.
- ⁷⁰ Guiso N, Njamkepo E, Vié le Sage F, et al. *Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life.* Vaccine 2007;25:1390-7.
- ⁷¹ Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, et al. *Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure.* Lancet 1995;346:1326-9.
- ⁷² Hethcote HW. *An age-structured model for pertussis transmission.* Math Biosci 1997;145:89-136.
- ⁷³ Raffelmann M, Littmann M, Hellenbrand W, et al. *Pertussis: not only a disease of childhood.* Dtsch Arztebl 2008;105:623-8.
- ⁷⁴ Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Neiss A, et al. *Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure.* JAMA 1996;275:37-41.
- ⁷⁵ 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.
- ⁷⁶ Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. *Ad Hoc Group for the study of pertussis vaccines.* Lancet 1997;350:1569-77.
- ⁷⁷ Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, et al. *Efficacy of two-component acellular pertussis vaccine in infants.* Pediatr Infect Dis J 1997;16:1038-44.
- ⁷⁸ Simondon F, Preziosi MP, Yam A, et al. *A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal.* Vaccine 1997;15:1606-12.
- ⁷⁹ Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. *Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children.* Vaccine 2003;17-18:2003-14.
- ⁸⁰ Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. *Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence.* Lancet Infect Dis 2004;4:84-90.
- ⁸¹ Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, et al. *Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (review).* Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD001478.
- ⁸² Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, et al. *Mass vaccination of children with pertussis toxoid-decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons.* Clin Infect Dis 2001;33:1004-9.
- ⁸³ Hallander HO, Gustafsson L. *Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience.* Expert Rev Vaccines 2009;8:1303-7.
- ⁸⁴ Trollfors B, Dotevall L, Sundh V, et al. *Pertussis after end of a mass vaccination project - End of the "vaccination honeymoon".* Vaccine 2011;29:2444-50.
- ⁸⁵ Cherry JD. *Why do pertussis vaccines fail?* Pediatrics 2012;129:968-70.
- ⁸⁶ Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, et al. *Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark.* Vaccine 2004;22:3530-4.
- ⁸⁷ Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner MA, et al. *Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults. A review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience.* Vaccine 2013;31:5178-91.
- ⁸⁸ Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, et al. *Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001.* Pediatrics 2005;116:e285-94.
- ⁸⁹ Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, et al. *Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine.* Vaccine 2006;24:5960-5.
- ⁹⁰ Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. *Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study.* BMJ 2013;347:f4249.
- ⁹¹ Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. *Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers.* Pediatrics 2013;131:e1716-22.
- ⁹² 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.
- ⁹³ WHO. *Pertussis reported cases.* Accessibile all'indirizzo: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html
- ⁹⁴ Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. *Review of the 2008-2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations.* NSW Public Health Bull 2010;21:167-73.
- ⁹⁵ Cherry JD. *Epidemic pertussis in 2012 - the resurgence of a vaccine-preventable disease.* N Engl J Med 2012;367:785-7.
- ⁹⁶ Winter K, Harriman K, Zipprich J, et al. *California pertussis epidemic, 2010.* J Pediatr 2012;161:1091-6.
- ⁹⁷ Lavine JS, King AA, Bjørnstad ON. *Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure.* Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:7259-64.
- ⁹⁸ Arinaminpathy N, Lavine JS, Grenfell BT. *Self-boosting vaccines and their implications for herd immunity.* Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:20154-9.
- ⁹⁹ Celentano LP, Massari M, Paramatti D, et al.; EUVAC-NET Group. *Resurgence of pertussis in Europe.* Pediatr Infect Dis J 2005;24:761-5.

- ¹⁰⁰ Chuk L-MR, Lambert SB, May ML, et al. *Pertussis in infants: how to protect the vulnerable?* *Commun Dis Intell* 2008;32:449-56.
- ¹⁰¹ Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. *Severe and unrecognised: pertussis in UK infants.* [Erratum appears in *Arch Dis Child* 2006;91:453]. *Arch Dis Child* 2003;88:802-6.
- ¹⁰² Elliott E, McIntyre P, Ridley G, et al. *National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era.* *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:246-52.
- ¹⁰³ Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, et al. *Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990.* *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628-34.
- ¹⁰⁴ Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, et al. *Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009.* *Commun Dis Intell* 2010;34:116-21.
- ¹⁰⁵ Domínguez A, Vidal J, Plans P, et al. *The seroepidemiology of B. pertussis infection in Catalonia, Spain.* *Epidemiol Infect* 2001;126:205-10.
- ¹⁰⁶ McGuinness CB, Hill J, Fonseca E, et al. *The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study.* *BMC Infect Dis* 2013;13:32.
- ¹⁰⁷ Rønn PF, Dalby T, Simonsen J, et al. *Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark.* *Epidemiol Infect* 2014;142:729-37.
- ¹⁰⁸ Gonfiantini MV, Villani A, Gesualdo F, et al. *Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis.* *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1485-8.
- ¹⁰⁹ Mossong J, Hens N, Jit M, et al. *Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases.* *PLoS Med* 2008;5:e74.
- ¹¹⁰ US Department of Health and Human Services. *Healthy People 2020.* cap. II-1.6. Disponibile a: http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/2010%20Plan/appendix1.pdf
- ¹¹¹ The National Connection for Local Public Health. *Keep pertussis out.* <http://www.naccho.org/topics/modelpractices/database/practice.cfm?PracticeID=402>
- ¹¹² WHO & Unicef. *Global Immunization Vision and Strategy 2006-15.* http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.05.pdf
- ¹¹³ 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_Immunisation_DTP.pdf
- ¹¹⁴ ECDC. *Vaccine schedule.* <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
- ¹¹⁵ Conyn MAE, van der Maas NAT, Mooi FM. *RIVM Letter report 215121002/2012. Control of whooping cough in the Netherlands. Optimisation of the vaccination policy.* RIVM 2012 www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:196020&type=org&disposition=inline&ns=1
- ¹¹⁶ Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, et al. *Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth.* *Pediatrics* 2003;111:1042-5.
- ¹¹⁷ Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, et al. *Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine.* *J Pediatr* 2008;153:327-32.
- ¹¹⁸ Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. *Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants.* *J Pediatr* 2008;152:655-60.
- ¹¹⁹ Wood N, McIntyre P, Marshall H, et al. *Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age.* *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:209-15.
- ¹²⁰ White OJ, Rowe J, Richmond P, et al. *Th-2 polarisation of cellular immune memory to neonatal pertussis vaccination.* *Vaccine* 2010;28:2648-52.
- ¹²¹ Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, et al. *Accelerating the control of pertussis in England and Wales.* *Emerg Infect Dis* 2012;18:38-47.
- ¹²² Shinall MC, Peters TR, Zhu Y, et al. *Potential impact of acceleration of the pertussis vaccine primary series for infants.* *Pediatrics* 2008;122:1021-6.
- ¹²³ Foxwell AR, McIntyre P, Quinn H, et al. *Severe pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in Australia.* *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:161-3.
- ¹²⁴ de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, et al. *Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands.* *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:218-23.
- ¹²⁵ Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, et al. *Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age.* *Pediatrics* 2006;118:978-84.
- ¹²⁶ EUVAC-NET. *Pertussis surveillance. Final report.* http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_1998_2002.pdf
- ¹²⁷ Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. *The epidemiology of pertussis in Germany: past and present.* *BMC Infect Dis* 2009;9:22.
- ¹²⁸ CDC. *Pertussis - United States, 2001-2003.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1283-6.
- ¹²⁹ Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron N, et al. *Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period.* *Euro Surveill* 2007;12:34-8.
- ¹³⁰ Gzyl A, Augustynowicz E, Rabczenko D, et al. *Pertussis in Poland.* *Int J Epidemiol* 2004;33:358-65.
- ¹³¹ Kandola K, Lea A, White W, et al. *A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents.* *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:271-4.
- ¹³² Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. *Infant pertussis: who was the source?* *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-9.
- ¹³³ 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.

- ¹³⁴ Wong CA, Taylor JA, Wright JA, et al. *Missed opportunities for adolescent vaccination, 2006-2011*. J Adolesc Health 2013;53:492-7.
- ¹³⁵ Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. *Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect*. Pediatr Infect Dis J 2003;22: 22-7.
- ¹³⁶ Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. *Transmission of Bordetella pertussis to young infants*. Pediatr Infect Dis J 2007;26:293-9.
- ¹³⁷ Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, et al. *Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity*. Clin Infect Dis 2012;55:1450-6.
- ¹³⁸ CDC. *Recommended adult immunization schedule United States 2013*. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>
- ¹³⁹ Leuridan E, Hens N, Peeters N, et al. *Effect of a pre-pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants*. Pediatr Infect Dis J 2011;30:608-10.
- ¹⁴⁰ Healy CM, Rench MA, Baker CJ. *Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants*. Clin Infect Dis 2013;56:539-44.
- ¹⁴¹ Siegrist CA. *Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants*. Vaccine 2003;21:3406-12.
- ¹⁴² Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. *Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol 2012;207:59.e1-59.e7.
- ¹⁴³ Lindsey B, Kampmann B, Jones C. *Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants*. Curr Opin Infect Dis 2013;26:248-53.
- ¹⁴⁴ Department of Health. *Pregnant women to be offered whooping cough vaccination 2012*. <http://www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough/>
- ¹⁴⁵ CDC. *Provisional updated recommendations on the use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) for pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. http://www.immunize.org/acip/acip_2012.asp
- ¹⁴⁶ Gall SA, Myers J, Pichichero M. *Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels*. Am J Obstet Gynecol 2011;204:334e1-334e5.
- ¹⁴⁷ 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.
- ¹⁴⁸ Halperin BA, Morris A, MacKinnon-Cameron D, et al. *Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in women of child bearing age and post partum women*. Clin Infect Dis 2011;53:885-92.
- ¹⁴⁹ Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, et al. *Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection*. Clin Infect Dis 2012;54:78-84.
- ¹⁵⁰ Frère J, De Wals P, Ovetchkine P, et al. *Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against B. pertussis*. Vaccine 2013;31:6087-91.
- ¹⁵¹ Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EP, et al. *The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization*. Clin Infect Dis 2012;54:318-27.
- ¹⁵² Kaltsas A, Sepkowitz K. *Vaccinations for healthcare personnel: update on influenza, hepatitis B, and pertussis*. Curr Opin Infect Dis 2013;26:366-77.
- ¹⁵³ 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.
- ¹⁵⁴ 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.
- ¹⁵⁵ 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.
- ¹⁵⁶ Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, et al. *Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. The Task Force on Community Preventive Services*. Am J Prev Med 2000;18(Suppl. 1):97-140.