

INTERVENTI

Epidemiologia della pertosse e strategie di prevenzione: problemi e prospettive

Epidemiology of pertussis and prevention strategies: problems and perspectives

Alberto Donzelli,¹ Paolo Bellavite,² Vittorio Demicheli^{3,4}

¹ Consiglio direttivo e Comitato scientifico della Fondazione "Allineare Sanità e Salute"

² Dipartimento di medicina, Sezione di patologia generale, Università di Verona

³ Agenzia per la tutela della salute, Pavia

⁴ Cochrane Collaboration – revisioni sistematiche sull'efficacia e sicurezza dei vaccini

Corrispondenza: Alberto Donzelli; adonzelli1@libero.it

RIASSUNTO

La vaccinazione antipertosse ha contribuito molto alla riduzione dell'incidenza della patologia, ma si sta assistendo a un risveglio internazionale della pertosse, anche in gruppi di popolazione altamente vaccinati. Questa ricomparsa sembra attribuibile a: efficacia non ottimale del vaccino; calo piuttosto rapido dei titoli anticorpali protettivi in parte della popolazione e soprattutto loro inadeguatezza nell'impedire infezioni e trasmissione anche da parte di soggetti infetti paucisintomatici; pressione selettiva di una vaccinazione estesa con comparsa di ceppi mutati resistenti; sostanziale impossibilità di ottenere un effetto gregge con i vaccini attuali.

Il presente lavoro analizza lo stato delle conoscenze scientifiche e illustra vari argomenti che possono mettere in discussione una prevenzione basata solo sull'obbligo vaccinale per la fascia pediatrica con vaccino esavalente. Le strategie di sanità pubblica vanno ripensate, considerando anche soluzioni diverse che puntino a contrastare la malattia in modo più mirato e potenzialmente più efficace, evitando danni importanti ai soggetti a maggior rischio. Strategia in sperimentazione è la vaccinazione delle madri in gravidanza, ma si potrebbe considerare anche la sperimentazione di soluzioni che, interferendo molto meno con l'ecologia batterica, mirino solo a evitare danni importanti in soggetti a maggior rischio, senza trascurare iniziative per migliorare i sistemi di sorveglianza, la diagnosi microbiologica e la prevenzione basata sugli stili di vita.

Parole chiave: pertosse, vaccinazione antipertosse, coperture vaccinali, effetto gregge, politiche vaccinali

ABSTRACT

Pertussis vaccination has made an important contribution to the reduction in incidence of the disease, but internationally pertussis reawakens, even in highly vaccinated population groups. This resurgence seems to be attributable to various reasons: non-optimal efficacy of the vaccine; fairly rapid de-

MESSAGGIO PRINCIPALE

- Le coperture della vaccinazione antipertosse sono elevate e l'incidenza della malattia in Italia è relativamente bassa, mentre in altri Paesi europei e negli Stati Uniti l'incidenza è in aumento. Il vaccino acellulare è meglio tollerato, ma meno efficace di quello a cellule intere.
- La ricomparsa della pertosse è probabilmente dovuta a vari motivi, tra cui rapido decadimento anticorpale protettivo in parte della popolazione e inadeguatezza nell'impedire infezioni e trasmissione, che non rende possibile un effetto gregge; occorre pensare nuove strategie di contrasto.

ca of protective antibody titers in part of the population and above all their inadequacy in preventing infections and transmission of the pathogen also from infected subjects; selective pressure of extensive vaccination with emergence of mutated resistant strains; substantial impossibility of obtaining a herd effect with the vaccines which are available nowadays. The present work analyses the state of scientific knowledge and illustrates various topics that may challenge a prevention based only on the paediatric vaccine obligation using a hexavalent vaccine. Public health strategies must be rethought, considering also different solutions that aim to fight the disease in a more targeted and potentially more effective way, avoiding major damage to people at greater risk. A currently tested strategy is the vaccination of pregnant mothers, but the experimentation of solutions less interfering with the bacterial ecology could be also considered; these solutions may only aim at avoiding major damage to subgroups at greater risk and should be integrated with initiatives to improve surveillance systems, microbiological diagnosis and life-style-based prevention.

Keywords: pertussis, pertussis vaccination, vaccination coverage, herd effect, vaccination policies

INTRODUZIONE

Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019 prevede un ciclo base antipertosse (3°, 5°, 11°-13° mese), di norma presente nel vaccino esavalente; al 6°

anno un richiamo, di norma con vaccini combinati contro difterite, tetano, pertosse (dTPa), poliomielite; al 12°-18° anno un altro richiamo, con dosi per adulto/dTpa; poi un'offerta attiva decennale di dTpa.

INTERVENTI

Il PNPV raccomanda vaccinazioni antipertosse per sanitari e altre figure che assistono neonati e per donne al 3° trimestre di gravidanza. La Legge ha reso obbligatorie 10 vaccinazioni (per i nati dal 2017), tra cui l'antipertosse, per i bambini e i ragazzi da 0 a 16 anni.

Dal 1995, il vaccino DTP è dTPa, cioè i microrganismi inattivati sono stati sostituiti con una componente pertossica acellulare, meno reattogena.^{1,2} Dagli anni Duemila, la componente pertossica rientra nel vaccino esavalente. Gli antigeni sono tossoide pertossico, emoagglutinina filamentosa e pertactina, assorbiti su idrossido d'alluminio. Questo lavoro analizza l'epidemiologia della pertosse in Italia e in Europa e i motivi della sua ripresa, portando argomenti che suggeriscono di ampliare e ridiscutere l'attuale strategia, basata su vaccinazioni pediatriche obbligatorie e raccomandazioni di richiami in gravidanza e decennali.

CAMBIAMENTI DI MORTALITÀ E MORBOSITÀ

La **mortalità infantile** da pertosse è stata quasi del tutto sconfitta prima dell'introduzione dei vaccini su larga scala nel 1995 (tabella 1).

Peraltro, la mortalità infantile totale in Italia è diminuita molto nel corso del ventesimo secolo, e quella da pertosse non può essere l'indicatore per descrivere l'impatto della malattia. La morbosità è rimasta alta fino a fine secolo (figura 1). La prima raccomandazione per l'antipertosse è del 1961 con vaccino a cellule intere, ma la copertura rimase inferiore al 30% fino all'introduzione del dTPa nel 1995.^{4,5} In seguito non si sono più avuti picchi epidemici e l'incidenza è rimasta a <10 casi/100.000.

Il trend in diminuzione (1996-2009) è dovuto soprattutto all'aumento della copertura vaccinale, ma il calo dell'immunità nei vaccinati rende adolescenti e adulti fonte d'infezione per non vaccinati e neonati con vaccinazione incompleta.⁶ Inoltre, la pertosse è sottostimata in adolescenti e giovani adulti, a causa del quadro clinico atipico e dello scarso ricorso a conferme di laboratorio.

Il calo d'incidenza⁴ ha alla base l'efficacia del vaccino, tra 71% e 85%,² ma bisogna considerare che le prove di efficacia furono ottenute tra il 1988 e il 1996, prima della comparsa di ceppi resistenti per mutazioni della pertactina, che nel 2012 negli Stati Uniti erano già il 50% del totale dei casi.⁷ Dunque, in assenza di studi randomizzati recenti, la diminuzione d'incidenza negli ultimi 20 anni non si può attribuire del tutto al vaccino dTPa: altre situazioni igienico-sanitarie nella popolazione o nell'ambiente possono aver concorso a questo risultato. Infatti, nello stesso periodo si è ridotta di continuo la mortalità 0-5 anni per ogni causa, indice di un miglioramento generale della salute e dei sistemi sanitari (linea rossa tratteggiata presente nella figura 1).

In Italia, la pertosse ha bassa incidenza rispetto ai Paesi europei anche limitrofi (salvo la Francia) (tabella 2), ma studi

ANNO	MASCHI		FEMMINE	
	DECESSI	TASSO X1.000 NATI VIVI	DECESSI	TASSO X1.000 NATI VIVI
1900	2.776	5,07	3.531	6,80
1910	2.282	3,89	2.964	5,31
1920	1.881	3,16	2.351	4,18
1930	1.056	1,89	1.246	2,33
1940	808	1,50	1.064	2,09
1950	435	0,93	531	1,20
1960	50	0,11	62	0,14
1970	21	0,05	17	0,04
1980	4	0,01	4	0,01
1990	1	0,00	4	0,01
1995	0	0,00	1	0,00
2000	0	0,00	0	0,00
2006	0	0,00	0	0,00
2010	0	0,00	1	0,00

Tabella 1. Andamento della mortalità infantile (0-5 anni) per pertosse dal 1900 al 2011. Fonte dei dati: Istat 2014.³

Table 1. Trend of infant mortality (0-5 years) by pertussis, 1900-2011. Data source: Italian National Institute of Statistics 2014.³

NAZIONE	INCIDENZA			COPERTURA
	2013	2014	2015	2015
Austria	6,76	4,29	6,67	98 *
Belgio	10,24	13,38	10,66	99
Danimarca	8,58	15,10	16,91	93
Francia	0,26	0,13	0,07	99 *
Germania	ND	15,04	11,01	96 **
Irlanda	3,74	1,56	2,51	95
Italia	0,88	1,12	0,85	93
Norvegia	51,37	58,99	36,58	95
Olanda	16,97	53,05	38,76	95
Polonia	5,70	5,48	12,95	98
Portogallo	0,98	0,70	2,21	98
Regno Unito	9,42	6,22	7,96	95
Slovenia	8,18	19,27	3,28	95
Spagna	5,02	5,60	14,79	97
Svezia	2,46	7,26	6,18	98

* copertura 2014 / 2014 coverage

** copertura 2013 / 2013 coverage

Tabella 2. Incidenza della pertosse in alcuni Paesi europei dal 2013 al 2015 (x100.000 abitanti). I dati 2016 non sono ancora tutti disponibili. I dati di copertura si riferiscono al DTP3 riportati dall'Organizzazione Mondiale di Sanità.¹⁰

Table 2. Incidence of pertussis in some European Countries from 2013 to 2015 (x100,000 inhabitants). The 2016 complete data are not yet available. The coverage data refer to the DTP3 reported by the World Health Organization.¹⁰

di sieroprevalenza hanno rilevato un aumento di persone con alti titoli anticorpali, indicativi di infezione recente, dal 9,3% del 1996-1997 al 14,1% del 2012-2013.⁸ Dunque, il batterio circola, pur senza causare malattia (e/o le notifiche sottostimano la vera incidenza).⁸

In altri Paesi, la situazione appare ben diversa. A livello mondiale, nel 2014 si stimano 24,1 milioni di casi di pertosse e 160.700 morti in bambini <5 anni, soprattutto nella regione africana.⁹ Anche se rispetto alle stime del 1999 (casi: 30,6 milioni; morti: <5 anni 390.000) c'è una diminuzione sostanziale, occorre migliorare sorveglianza,

INTERVENTI

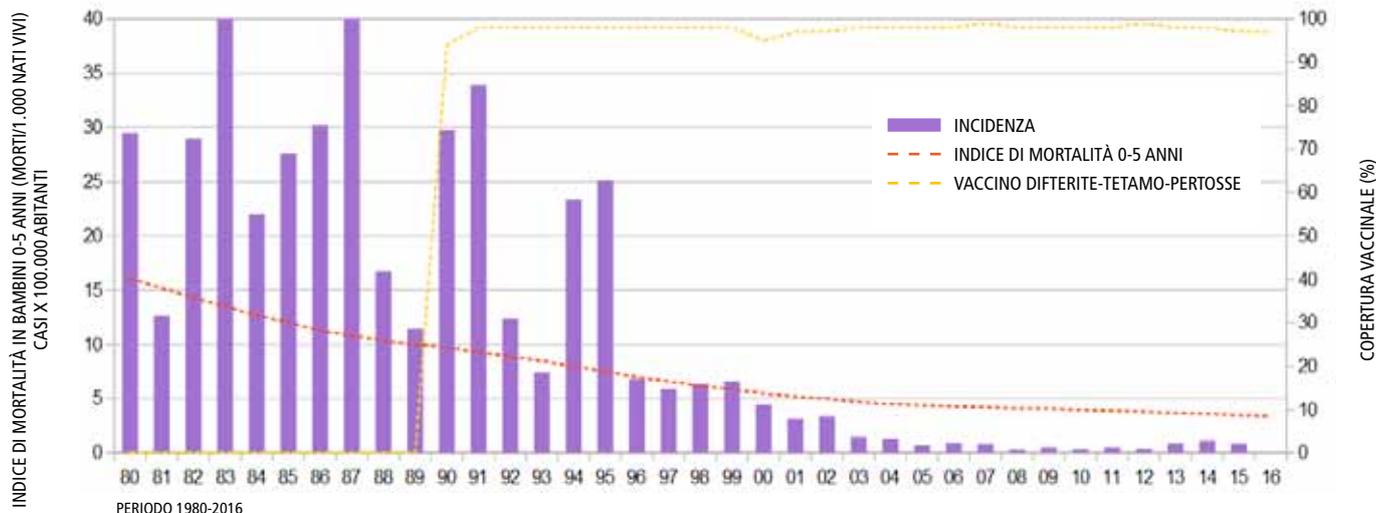


Figura 1. Incidenza della pertosse e della mortalità nei bambini 0-5 anni in Italia dal 1980 al 2015 per tutte le cause. Fonte dei dati: Organizzazione mondiale della sanità.

Figure 1. Incidence of pertussis and mortality 0-5 years in Italy from 1980 to 2015 for all causes. Data source: World Health Organization.

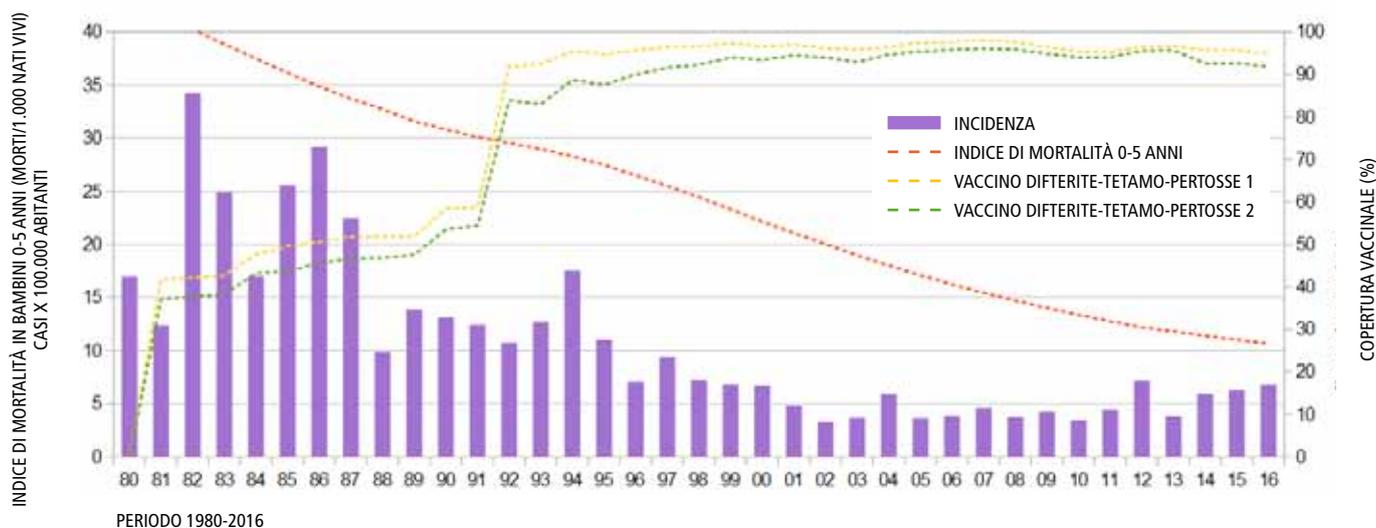


Figura 2. Incidenza della pertosse e della mortalità 0-5 anni (per tutte le cause) nella regione europea dell’OMS dal 1980 al 2016. I dati 2016 non coprono tutti i Paesi.

Figure 2. Incidence of pertussis and mortality 0-5 years in the WHO European region from 1980 to 2016 for all causes. The 2016 data do not cover all Countries.

terapia e controllo della pertosse. La figura 2 mostra che dopo il 2001 c’è stata un’inversione di tendenza in discesa dell’incidenza.

Dagli anni Novanta, è in atto una ripresa di pertosse nelle popolazioni altamente vaccinate dei Paesi occidentali^{6,11} e una sua rinascita internazionale. Negli Stati Uniti, si sono verificati più di 123.000 casi dal 2010 al 2013.¹² In Brasile (stato di Paraná), l’incidenza è aumentata da 0,15-0,76 negli anni 2007-2010 a 1,7-4,28 negli anni 2011-2013,¹³ con pazienti <1 anno più colpiti (67,5%). In Italia, i ricoveri di bambini <1 anno sono aumentati dal 1999 al 2009.¹⁴

MOTIVI DELLA RIPRESA DELLA PERTOSSE

La pertosse è una delle malattie prevenibili da vaccino peggio controllate nel mondo. L’incidenza è crescente tra adolescenti e adulti, diventati serbatoio di trasmissione per neonati non immunizzati, a rischio di complicanze e morte. In Italia, le prove suggeriscono una circolazione prolungata negli adulti e un’incidenza significativa in bambini <6 mesi.¹⁵ Altri fattori possono avere un ruolo (ceppi più virulenti, migliori diagnosi e sorveglianza), ma l’aumento pare soprattutto dovuto al calo dell’immunità.¹⁶

INTERVENTI

CAMBIAMENTI DEL BATTERIO

Un problema, forse derivato dalla vaccinazione di massa, è l'emergenza di ceppi resistenti¹⁷ e la crescita di infezioni da parapertosse,¹⁷⁻¹⁹ che potrebbe essere favorita dalla vaccinazione antipertosse, che in studi su animali interferisce con l'immunità naturale verso la parapertosse, meno sensibile al vaccino.²⁰ In Minnesota, nel 2014, in soggetti vaccinati si è avuta una piccola epidemia di parapertosse con sindrome molto simile alla pertosse.¹²

L'analisi genomica ha dimostrato che l'epidemia di pertosse del 2012 nel Regno Unito, con circa 10.000 casi confermati in laboratorio e 14 morti infantili, era policlonale.²¹

Inoltre, gli antigeni del vaccino mutano a tassi più elevati rispetto ad altri geni codificanti proteine di superficie, fenomeno accentuato dall'uso dei vaccini acellulari. Gli autori concludono che la rapida evoluzione dei geni che codificano per gli antigeni controllati dal vaccino ha serie ricadute sul controllo della pertosse.²¹

L'aumento di epidemie in Paesi con alta copertura vaccinale si può anche attribuire a mutazioni di aminoacidi di proteine di superficie: in Europa possono circolare ceppi diversi. Oltre ad adattamenti della *B. pertussis* alla pressione selettiva della vaccinazione, si è osservato anche un aumento di virulenza di alcuni nuovi ceppi,²²⁻²⁸ per esempio senza pertactina (PRN) e fimbrie. Ciò potrebbe comportare che bambini pur vaccinati possano contrarre e diffondere la malattia²⁹⁻³² in età successive.³³

Il primo ceppo PRN- è stato isolato nel 1994; nel 2012 i ceppi PRN- isolati erano >50%.⁷

In un articolo pubblicato su *Vaccine* nel 2017 si sostiene che l'aumento d'incidenza della pertosse sia dovuto al passaggio al vaccino acellulare e all'aumento di circolazione di mutanti di *B. pertussis* PRN-.^{34,35} Tale antigene è fra quelli contenuti nel vaccino esavalente usato in Italia. L'impatto di questo fattore³³ andrà quantificato con la sorveglianza standardizzata e l'isolamento di *B. pertussis* e *parapertussis* nel mondo.^{17,36} Uno studio caso-controllo in Vermont riporta dati abbastanza confortanti: benché >90% dei ceppi isolati di *B. pertussis* fossero PRN-, l'effettività del vaccino dTPa è stata 90% a 12 mesi e 68% a 5 anni dalla vaccinazione.³⁷ L'incertezza dipende anche dal fatto che non sono ancora ben chiari i meccanismi della patogenesi di questo batterio³⁸ né le relazioni tra titolo anticorpale e protezione, anche perché la resistenza alla pertosse potrebbe essere legata alle cellule T più che agli anticorpi.³⁹

EFFICACIA DEL VACCINO

Secondo una revisione Cochrane,² l'efficacia del vaccino non è ottimale: tra il 41% e l'85% secondo le formulazioni e gli studi, e il vaccino a cellule intere sarebbe più efficace, ma meno tollerato.

La vaccinazione dTPa è molto diffusa, ma la malattia è in aumento in vari Paesi, tra cui gli Stati Uniti, il Regno

Unito, l'Australia e l'Olanda,^{40,41} confermando che anche campagne vaccinali ottimali non possono avere l'obiettivo di eradicare la malattia. Anche se è molto diminuita nell'infanzia, negli ultimi 20 anni la pertosse in adolescenti e adulti si manifesta anche in Paesi ad alta immunizzazione infantile, come Australia, Belgio, Canada, Finlandia, Germania, Italia, Giappone, Paesi Bassi, Spagna, Svizzera, Regno Unito e Stati Uniti.⁴² Negli adulti, i sintomi sono sfumati e la malattia risulta difficile da diagnosticare, dunque più facile da trasmettere.

Vari fattori contribuiscono a questo:

- il vaccino acellulare offre minor protezione;
- la sieropositività svanisce in modo progressivo già dopo 2-3 anni in parte dei vaccinati;^{16,41,43-47}
- la pertosse nei neonati è spesso trasmessa da familiari, non più protetti dalla vaccinazione infantile;⁵¹⁻⁵³

Studi su primati hanno dimostrato che i vaccini non preven- gono la colonizzazione delle vie aeree né la trasmissione,⁵⁴ forse perché la via d'introduzione iniettiva non riproduce quella respiratoria, che suscita anche la difesa delle IgA.⁵⁵

Il vaccino esavalente aumenta gli anticorpi in oltre il 90% dei soggetti,⁵⁶ ma non esistono studi controllati randomizzati dell'efficacia sul campo del vaccino dTPa o dell'esavalente nel proteggere dalla pertosse. Comunque non c'è un preciso correlato immunologico che indichi la protezione reale da *B. pertussis*, e anche la risposta all'infezione naturale, benché maggiore di quella da vaccino, ha durata limitata in parte dei soggetti.⁴⁸⁻⁵⁰

La protezione da vaccino acellulare pare di breve durata, 6-8 anni in alcuni studi,^{34,57} soltanto 1-2 anni in altri.⁵⁸ Persino dopo 5 dosi l'immunità scende del 27% per anno,⁴⁵ anche se una rivalutazione attribuisce il problema solo a una minoranza di vaccinati, mentre la protezione media potrebbe durare 30 anni.⁴⁸

Studi su animali dimostrano una rapida discesa dei titoli anticorpali da vaccinazione.⁵⁹ Un cambiamento nell'efficacia e nella durata della protezione spiegherebbe i recenti aumenti d'incidenza negli Stati Uniti,⁶⁰ con oltre 48.000 casi di pertosse notificati nel solo 2012. L'analisi di quasi 10.000 casi confermati in laboratorio in soggetti ≥ 3 mesi⁶¹ ha mostrato che nel 77,6% erano completamente vaccinati (negli Stati Uniti la copertura tra 19 e 35 mesi con ≥ 4 dosi di dTPa è circa 85%). I vaccinati hanno malattia di minor gravità, dato che i bambini dai 7 mesi ai 6 anni hanno mostrato riduzioni del 60% dell'*odds ratio* di malattia grave, e dai 19 mesi ai 64 anni riduzioni del 30% dell'*odds ratio* di vomito dopo accessi di tosse.

Non si hanno dati precisi sul livello d'immunità in Italia, ma la letteratura ne segnala una durata limitata,^{16,41,43,44,57,60,62,63} con focolai di pertosse in coorti vaccinate.^{61,64} Inoltre, per scarsa adesione degli adulti ai richiami previsti dal PNPV, gran parte di loro non è protetta e anche chi lo è a livello individuale perché rivaccinato

INTERVENTI

potrebbe essere colonizzato da *B. pertussis* e trasmettere la malattia. Dunque, i vaccinati possono essere portatori asintomatici, facilitando per paradosso i contagi.⁴²

EFFETTO GREGGE

Caratteristiche del vaccino e limiti di durata dell'immunità, che riguardano in parte anche la malattia naturale, rendono implausibile un'immunità di gregge. Dubbi sull'effetto gregge di questo vaccino erano stati già espressi in una poderosa rassegna⁶⁵ che aveva rilevato che i vaccini acellulari possono proteggere più dai sintomi che dall'infezione, trasmessa anche da adulti senza sintomi tipici. Per l'alta contagiosità, Fine aveva stimato il 92%-94% di immuni come soglia per l'immunità di gregge,⁶⁵ come pure i Centres for disease control and prevention (CDC)⁶⁶ e i ricercatori dell'Istituto superiore di sanità (ISS).⁶⁷ Ma tale soglia è frutto del calcolo teorico su una popolazione omogenea colpita da malattia naturale. Per la protezione da vaccino, vari autori^{68,69} indicano la soglia per l'effetto gregge come:

$$V_G = (1 - 1/R_0) / E,$$

dove:

V_G : effetto gregge;

E : effettività del vaccino sul campo nella popolazione;

R_0 : tasso di riproduzione di base del microbo.

Se si ipotizzasse un'effettività media del 50% ($E=0,5$), considerando anche gli adulti e la perdita d'efficacia nel tempo, un valore teorico di V_G di 90% diverrebbe, per paradosso, di 180%. Dunque, neppure vaccinando il 100% della popolazione si garantirebbe l'effetto gregge.

Tale conclusione era stata già prevista da Fine nel 1993: «Poiché le stime d'immunità di gregge per la pertosse sono più alte della maggior parte delle stime di efficacia protettiva di una vaccinazione completa, e poiché ci sono prove di diminuzione della protezione da vaccino, non è oggi possibile eradicare la pertosse solo con la vaccinazione infantile».⁶⁵ L'impossibilità di ottenere l'effetto gregge è stata ben illustrata dall'ex Direttore del Dipartimento malattie infettive dell'ISS: «Con la pertosse non si può avere l'immunità di gregge, quale che sia la copertura vaccinale [...] per la perdita in pochi anni di parte delle funzioni protettive; [...] più importante [...] non in grado di bloccare efficacemente la trasmissione».⁷⁰ Bolotin conferma: «I vaccini antipertosse sono efficaci nel ridurre la gravità della malattia, non nel ridurre la trasmissione».⁶⁴

IL PROBLEMA DEGLI EVENTI AVVERSI

Le preoccupazioni su possibili associazioni con spasmi infantili, convulsioni ed epilessia dei vaccini a cellule intere hanno fatto sviluppare vaccini acellulari negli anni Settanta.¹ Gli stessi autori non hanno reperito prove di sequele a lungo termine del vaccino dTPa, ma altri hanno segnala-

to possibili effetti avversi, come associazione con disturbi atopici.⁷¹ Il posponimento della prima dose dopo i due mesi è stato associato a riduzione del 50% di asma nei primi 7 anni di vita.⁷² La vaccinazione precoce in nati pretermine a peso molto basso è stata associata a eccesso di reazioni avverse cardiorespiratorie.^{73,74} In uno studio del prodotto, il 13%-30% dei neonati pretermine sani ha avuto episodi di apnea dopo la prima dose di un vaccino esavalente.⁷⁵ Benché la maggior parte dei Paesi occidentali usi vaccini acellulari, si segnala un problema sollevato in Paesi dove la pertosse ha tuttora alta mortalità. Il vaccino DTP con componente pertossica a cellule intere è stato associato in Africa a effetti aspecifici negativi sulla sopravvivenza, opposti a quelli favorevoli di vaccini per BCG e morbillo.⁷⁶⁻⁷⁸ Le condizioni di mortalità infantile nei bambini di questi Paesi non sono certo paragonabili a quelle odierne dei Paesi sviluppati, ma anche l'Institute of Medicine (IOM) – oggi National Academy of Medicine – NAM⁷⁹ ha dichiarato che occorrono ricerche per confrontare gli esiti di salute tra vaccinati e non vaccinati o vaccinati con diverse tempistiche, pur ravvisando problemi etici nell'eseguire studi randomizzati, che esporrebbero ai rischi di mancata vaccinazione. È stato da poco pubblicato uno studio osservazionale condotto dal 1978 al 1983 su bambini vaccinati con DTP e anti-polio orale (OPV)^{80,81} in una coorte urbana della Guinea-Bissau senza rilevanti difficoltà socioeconomiche né malnutrizione. Si vaccinavano solo bambini di 3-5 mesi. Gli autori, rilevando una mortalità sotto i 5 anni cinque volte maggiore tra i vaccinati con DTP, concludono: «Purtroppo il DTP è il vaccino d'uso più ampio e la proporzione [...] è considerata indicatore della riuscita dei programmi vaccinali nazionali. Dovrebbe preoccupare che l'impatto delle vaccinazioni sulla salute e i tassi di mortalità non siano stati oggetto di studi randomizzati. Le prove scientifiche a oggi disponibili suggeriscono che il vaccino DTP [...] protegge dalle malattie coperte dal vaccino, ma rende più suscettibili a infezioni non correlate».⁸⁰

In una revisione sistematica commissionata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che ha incluso 10 studi, il tasso di mortalità femminile-maschile è aumentato dopo DTP (*relative risk* – RR: 1,38; IC95% 0,92-2,08).⁷⁷ Escludendo uno studio in Papua-Nuova Guinea considerato dai revisori «a rischio molto alto» di distorsione, il RR diventava significativo.^{77,78} Gli autori concludono: «i trial randomizzati sono necessari per superare le difficoltà di interpretazione di studi osservazionali». L'aumento di mortalità, soprattutto femminile, è stato trovato in particolare tra chi aveva ricevuto il DTP dopo l'antimorbillo. Ciò solleva dubbi sul considerare unico effetto del DTP la protezione dalle malattie bersaglio e mostra che vaccinazioni multiple possono interagire in senso negativo o positivo.⁷⁶ I meccanismi biologici e immunologici degli effetti aspecifici dei vaccini sono vari e non molto chiari.⁸²

INTERVENTI

STRATEGIE PER CONTRASTARE LA PERTOSSE

Oggi la situazione della pertosse in Italia non è allarmante, ma è bene chiedersi se l'attuale strategia preventiva sia migliorabile, dati i segnali epidemiologici da altri Paesi.

OBBLIGO VACCINALE

Un editoriale della rivista *Nature* critica la recente legge francese che prevede 11 vaccini obbligatori,⁸³ dimostrando che discutere vantaggi e svantaggi di una legge impositiva non va considerato un tabù.

La strategia obbligatoria oggi adottata, oltre all'incoerenza dell'obbligo per questo vaccino rispetto all'assenza di obblighi di legge per tante misure efficaci e ad alta resa per proteggere gli individui e risparmiare ingenti costi alla società,⁸⁴ non evita per la pertosse la possibilità di trasmissione da adolescenti e adulti vaccinati/rivaccinati, e per questo pauci/asintomatici (dunque più difficili da individuare, per evitare il contatto), nei confronti di piccoli ancora non vaccinati e a rischio assai maggiore di complicanze. Pur non discutendo la protezione *individuale* conferita da questo vaccino, la sua inclusione tra gli obbligatori non sembra presentare il primo requisito di compatibilità con l'art. 32 della Costituzione: preservare (meglio) lo stato di salute *degli altri*.

Si aggiunga che la vaccinazione del maggior numero di soggetti ricorrendo all'obbligo e a sanzioni per gli inadempienti ha come razionale il raggiungimento della soglia dell'immunità di gregge, per interrompere la catena del contagio e proteggere chi non si può vaccinare. Da questo punto di vista, è fondamentale sapere se un vaccino può o non può produrre un'immunità di gregge, perché solo in caso affermativo si può accettare un'imposizione generalizzata. Purtroppo, per quanto già esposto da un ex Direttore dell'ISS, Antonio Cassone,⁷⁰ l'attuale vaccino antipertosse non può raggiungere l'immunità di gruppo, a prescindere da ogni altra considerazione sul profilo di efficacia e sicurezza della vaccinazione.

Senza rinunciare anche a ricercare un vaccino più efficace, occorre ripensare le strategie preventive con una visione più ampia. Andrebbe anche reso disponibile un vaccino singolo (come indica anche la legge 119/2017) per chi è già immune a tetano e difterite, per evitare pur rari eventi avversi da iperimmunizzazione verso il tetano.⁸⁵

DIAGNOSI E TERAPIA

Possibili miglioramenti potrebbero riguardare il livello diagnostico e l'informazione al pubblico: proprio perché la patologia ha bassa incidenza, si possono sottovalutare i sintomi, per esempio, confondendo tosse di diversa causa con una pertosse. Ciò riguarderebbe sia cittadini e insegnanti sia sanitari. In Canada, i criteri IC-9 internazionali di diagnosi di pertosse hanno mostrato bassa sensibilità (38,6%) e specificità (76,9%)⁸⁶ rispetto alla diagnosi di laboratorio. Molti casi di pertosse sono confusi con pato-

logie da altri batteri. *B. parapertussis* è spesso considerata causa di malattia con sintomi più lievi, ma può dare tosse prolungata, parossismi, vomito, convulsioni.¹²

Sono utili antibiotici per la cura precoce⁵³ e profilassi dei contatti: anche con mutanti PRN-87 l'antibioticoresistenza per *B. pertussis* è rarissima con eritromicina e azitromicina.⁸⁸ Benché familiari con tosse siano importanti fonti di pertosse nei bambini,⁵³ non vi sono valide prove d'efficacia di antitosse sintomatici.⁸⁹

IL "BOZZOLO"

Il bambino non è contagiato solo a scuola, ma **soprattutto da genitori e adulti che, oltre a portarlo e prelevarlo dall'asilo nido o da scuola, trascorrono con lui gran parte della giornata.**⁵¹ In Italia, la circolazione di *B. pertussis* è in aumento significativo tra gli adulti, con 14,1% di sieroprevalenza indicativa d'infezione recente nel 2012-2013.⁸ Si sono proposte più vaccinazioni ad adolescenti e adulti (richiami d'TPa decennali secondo il PNPV), donne in gravidanza, persone a contatto con neonati e sanitari, ma le prove a sostegno sono scarse,⁹⁰ salvo per le donne in gravidanza rispetto ai nascituri.⁹¹

Per i neonati, i più vulnerabili, si è proposta la strategia *cocon*: vaccinare i familiari prima della nascita del bambino e la madre subito dopo, creando un "bozzolo" che impedisca a fratelli o adulti a stretto contatto di trasmettere l'infezione, talora pauci/asintomatica. Uno studio prospettico internazionale ha chiarito le fonti d'infezione in bambini <6 mesi: • genitori: 55% dei casi; • fratelli: 16% dei casi; • zii: 10% dei casi; • amici/cugini: 10% dei casi; • nonni: 6% dei casi; • baby-sitter: 2% dei casi.⁵²

In un altro studio, rappresentativo della popolazione olandese,⁹² nel 55% dei bimbi ricoverati (spesso dopo 1-3 anni da vaccinazioni complete) la fonte d'infezione era un genitore, nel 41% i fratelli.

In uno studio caso-controllo in ospedali romani, i genitori sarebbero la fonte d'infezione nel 56% dei bimbi ricoverati.⁵¹

Ma l'adesione vaccinale è scarsa se i familiari sono molti⁹³ e, soprattutto, il vaccino non impedisce agli infettati, spesso senza sintomi tipici, di contagiare.⁹⁴⁻⁹⁶

VACCINAZIONE DELLE DONNE IN GRAVIDANZA

Una strategia proposta dal PNPV è vaccinare le donne al 3° trimestre di gravidanza.^{53,97} L'OMS⁹⁸ e i CDC⁹⁹ hanno proposto la vaccinazione delle donne durante il 3° trimestre di gravidanza come strategia aggiuntiva più conveniente per proteggere i neonati nel periodo di maggior vulnerabilità. Uno studio randomizzato su 48 donne in gravidanza ha mostrato nei nati da madri così vaccinate livelli più alti di anticorpi antipertosse nei primi 2 mesi rispetto ai controlli.¹⁰⁰ Una recente rassegna¹⁰¹ conferma l'immunogenicità della procedura, ma ammette mancanza di prove solide

INTERVENTI

sulla riduzione d'incidenza di pertosse e complicanze; uno studio incluso mostra un'associazione con corioamnionite (RR: 1,2; IC95% 1,13-1,3). Una rassegna ancor più recente ha identificato 6 studi con vaccino Tdap o Td5aP-IPV in gravidanza, che riportano una buona effettività del vaccino (nella maggior parte dei casi somministrato tra la 27^a e la 38^a settimana di gestazione) nel ridurre il rischio di pertosse del neonato.¹⁰² Tuttavia, tutti gli studi attualmente disponibili, condotti negli Stati Uniti o in Inghilterra, sono non randomizzati su campioni di neonati con pertosse di cui si è indagato in modo retrospettivo lo stato vaccinale della madre. Come segnalato dagli stessi autori, tali studi sono soggetti al rischio di *bias* di selezione, in quanto le madri che avevano scelto di essere vaccinate avevano caratteristiche diverse da quelle non vaccinate.¹⁰² Le variabili confondenti potevano riguardare sia l'ambiente di vita, quindi il rischio di contagio del bambino, sia farmaci concomitanti, storia medica e ostetrica, abitudine al fumo e indice di massa corporea. In realtà, è verosimile che negli studi osservazionali su vaccinazioni in gravidanza operi con forza il cosiddetto *healthy vaccinee bias*, che fa sì che donne con istruzione migliore, comportamenti più salutari e accesso a cure mediche migliori siano più aderenti alle vaccinazioni raccomandate da medici, società scientifiche e autorità sanitarie.¹⁰³ Per questo è fondamentale che politiche di sanità pubblica, come la raccomandazione di vaccinazioni universali in gravidanza, abbiano tratto le necessarie prove di efficacia e sicurezza da studi clinici randomizzati controllati di buona qualità.¹⁰³

In altro studio su database di oltre un milione di gravidanze,¹⁰⁴ la vaccinazione dTPa della donna in gravidanza si è associata a corioamnionite (RR: 1,11; IC95% 1,07-1,15; rischio globale: 2,8%) e a emorragia *post partum* (RR 1,23; IC95% 1,18-1,28; rischio globale: 2,4%), senza aumenti di effetti avversi neonatali. L'associazione con corioamnionite, che era già stata rilevata,¹⁰⁵ richiede ulteriori indagini.¹⁰⁴ L'ipotesi che vaccinazioni in gravidanza possano disturbare lo sviluppo dei nascituri ha discreta plausibilità biologica. Infatti, stimoli infiammatori, come quelli della vaccinazione antinfluenzale,¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ sono stati associati con disturbi del neurosviluppo, soprattutto ma non solo nel 1° trimestre di gravidanza.¹⁰⁹ Secondo Zerbo, con la correzione di Bonferroni per confronti multipli, il risultato nella coorte analizzata non rimarrebbe significativo,¹⁰⁹ ma restano dubbi: infatti, ha applicato la correzione di Bonferroni (oltretutto più stringente di altre pure legittime che avrebbero mantenuto la significatività) ampliando in modo arbitrario il numero dei confronti, ottenendo così la conclusione rassicurante.¹¹⁰

È chiaro che l'effetto infiammatorio di malattie infettive in gravidanza sarebbe ben maggiore di quello delle relative vaccinazioni, ma nel caso dell'influenza non si tratterebbe di scambi 1:1, bensì di scambiare un'influenza gravidica evitata

con circa 56 vaccinazioni antinfluenzali.^{111,112} La pertosse oggi è meno frequente dell'influenza e le donne in gravidanza da vaccinare per evitare una pertosse neonatale sarebbero ben di più rispetto a quelle da vaccinare per l'influenza.

ALTRE POSSIBILITÀ

Una strategia da considerare in contesti controllati potrebbe essere: educare a proteggere, per quanto possibile, i neonati da contatti con fratelli o adulti sintomatici (anche con sintomi respiratori atipici) e puntare a evitare la frequenza dei nidi fino a dopo la 2^a dose di vaccino antipertosse. **Completare, quindi, il ciclo di base all'anno e non raccomandare di norma richiami** antipertosse, lasciando la scelta alla famiglia e al medico curante, dopo attenta valutazione del contesto. Questa ipotesi potrebbe dar luogo a lievi aumenti di casi di pertosse sopra i 2-3 anni (quando è già meno grave), pur mantenendo la protezione in chi si vuole vaccinare (tra l'altro, non essendo vaccino a virus vivi, è somministrabile anche a immunodepressi). Così una maggior circolazione del patogeno consentirebbe a gran parte della popolazione, comprese le coorti vaccinate, di sviluppare o potenziare un'immunità specifica umorale e cellulare, con titoli di norma più alti e persistenti di quelli vaccinali. Questa immunità, rinforzata da contatti con i batteri *wild-type*, proteggerebbe indirettamente nei primi mesi anche gran parte dei neonati con trasmissione passiva dalle loro mamme. Anche laddove si sperimentasse in modo controllato questa strategia, si dovrebbero comunque consentire richiami gratuiti a chi liberamente scegliesse di effettuarli.

La strategia andrebbe, inoltre, accompagnata da investimenti educativi e di promozione della salute su stili di vita di documentata utilità per ridurre mortalità e gravità di un gran numero di malattie infettive.⁸⁴

CONCLUSIONI

La rinascita della pertosse andrebbe affrontata sia con vaccini più efficaci^{64,113} sia con **nuove strategie d'implementazione**, diagnosi precoce, precauzioni ambientali e quant'altro sia disponibile per ridurre i rischi nei bambini più esposti o fragili. L'attuale sforzo nell'aumento delle coperture solo con l'obbligo in età scolare pare una prospettiva limitata. La cultura della prevenzione e della partecipazione dovrebbe coinvolgere istituzioni sanitarie, università, società scientifiche,¹¹⁴ studenti e formazione continua dei sanitari. I cittadini dovrebbero disporre di informazioni affidabili ed *empowering*, senza forzature rispetto alle conoscenze esistenti.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: si ringrazia Claudio Cerioni (biologo, Informatica e computer Srl, Urbania, Pesaro Urbino) per la collaborazione nell'elaborazione dei dati reperiti nei siti dell'OMS, e Giulia Giudicatti e Alessandro Schivalocchi (Scuola di igiene, sanità pubblica e medicina preventiva, Università degli Studi di Milano-Bicocca) per i suggerimenti e l'assistenza editoriale.

BIBLIOGRAFIA

- Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21(17-18):2003-14.
- Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD001478.
- ISTAT. Comunicato stampa: La mortalità dei bambini ieri e oggi in Italia. 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/archivio/109861>
- Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 2018;36(11):1435-43.
- Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. *Euro Surveill* 2014;19(40):20921.
- Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(12):4626-38.
- Pawloski LC, Queenan AM, Cassidy PK et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in the United States. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21(2):119-25.
- Palazzo R, Carollo M, Fedele G et al. Evidence of increased circulation of *Bordetella pertussis* in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013). *J Med Microbiol* 2016;65(7):649-57.
- Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(9):974-80.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. Ultimo aggiornamento: 08.03.2018. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
- Syed MA, Bana NF. Pertussis. A reemerging and an underreported infectious disease. *Saudi Med J* 2014;35(10):1181-87.
- Karalius VP, Rucinski SL, Mandrekar JN, Patel R. *Bordetella parapertussis* outbreak in Southeastern Minnesota and the United States, 2014. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(20):e6730.
- Torres RS, Santos TZ, Torres RA et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(4):333-38.
- 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(11):1651-55.
- Fedele G, Stefanelli P. Pertussis in infants and the resurgence of a vaccine preventable disease: what to do? Commentary. *Ann Ist Super Sanita* 2017;53(2):100-03.
- Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(12):pii:a029454.
- Guiso N, Hegerle N. Other *Bordetella* spp., lessons for and from pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(9):1125-33.
- Lavine J, Broutin H, Harvill ET, Bjornstad ON. Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. *Vaccine* 2010;29(1):11-16.
- Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129(5):968-70.
- Wolfe DN, Goebel EM, Bjornstad ON, Restif O, Harvill ET. The O antigen enables *Bordetella parapertussis* to avoid *Bordetella pertussis*-induced immunity. *Infect Immun* 2007;75(10):4972-79.
- Sealey KL, Harris SR, Fry NK et al. Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving. *J Infect Dis* 2015;212(2):294-301.
- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1206-13.
- Mooi FR, Van Der Maas NA, de Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin. *Epidemiol Infect* 2014;142(4):685-94.
- Schmidtke AJ, Boney KO, Martin SW, Skoff TH, Tondella ML, Tatti KM. Population diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935-2009. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1248-55.
- van Gent M, Bart MJ, van der Heide HG, Heuvelman KJ, Mooi FR. Small mutations in *Bordetella pertussis* are associated with selective sweeps. *PLoS One* 2012;7(9):e46407.
- Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(6):583-84.
- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367(9):785-87.
- Cherry JD. Pertussis: challenges today and for the future. *PLoS Pathog* 2013;9(7):e1003418.
- Stefanelli P, Fazio C, Fedele G, Spensieri F, Ausiello CM, Mastrantonio P. A natural pertactin deficient strain of *Bordetella pertussis* shows improved entry in human monocyte-derived dendritic cells. *New Microbiol* 2009;32(2):159-66.
- Otsuka N, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H et al. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. *PLoS One* 2012;7(2):e31985.
- Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis* 2012;54(4):534-37.
- Bart MJ, Harris SR, Advani A et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio* 2014;5(2):e01074.
- Hegerle N, Paris AS, Brun D et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetella* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(9):E340-46.
- Guiso N, Levy C, Romain O et al. Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2015. *Vaccine* 2017;35(45):6083-88.
- Polak M, Lutynska A. The importance of *Bordetella pertussis* strains which do not produce virulence factors in the epidemiology of pertussis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2017;71(0):367-79.
- Hegerle N, Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(9):1135-46.
- Breakwell L, Kelso P, Finley C et al. Pertussis vaccine effectiveness in the setting of pertactin-deficient pertussis. *Pediatrics* 2016;137(5):pii:e20153973.
- Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(4):274-88.
- Scheller EV, Cotter PA. *Bordetella* filamentous hemagglutinin and fimbriae: critical adhesins with unrealized vaccine potential. *Pathog Dis* 2015;73(8):ftv079.
- Plotkin SA. The pertussis problem. *Clin Infect Dis* 2014;58(6):830-33.
- Sealey KL, Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence. *Infect Genet Evol* 2016;40:136-43.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(3):449-86.
- Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis* 2014;210(6):942-53.
- Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A et al. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics* 2015;135(6):981-89.
- Klein NP, Bartlett J, Fireman B et al. Waning protection following 5 doses of a 3-component diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2017;35(26):3395-400.
- Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153326.
- Gu XX, Plotkin SA, Edwards KM et al. Waning immunity and microbial vaccines - Workshop of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clin Vaccine Immunol* 2017;24(7):pii:e00034-17.
- Domenech de Cellès M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The impact of past vaccination coverage and immunity on pertussis resurgence. *Sci Transl Med* 2018;10(434):pii:eaaj1748.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4) Suppl:S58-61.
- Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog* 2009;5(10):e1000647.
- Fedele G, Carollo M, Palazzo R et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. *Infection* 2017;45(2):171-78.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(4):293-99.
- Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world. *Clin Infect Dis* 2016;63 Suppl 4:S119-22.
- Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med* 2015;13:146.
- Hellwig SM, van Spruiel AB, Schellekens JF, Mooi FR, van de Winkel JG. Immunoglobulin A-mediated protection against *Bordetella pertussis* infection. *Infect Immun* 2001;69(8):4846-50.
- Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 5:76-85.
- Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 2016;188(16):E399-406.
- Klein NP, Zerbo O. Use of acellular pertussis vaccines in the United States: can we do better? *Expert Rev Vaccines* 2017;16(12):1175-79.
- Fedele G, Cassone A, Ausiello CM. T-cell immune responses to *Bordetella pertussis* infection and vaccination. *Pathog Dis* 2015;73(7):pii:ftv051.
- Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. *PLoS Comput Biol* 2015;11(4):e1004138.

INTERVENTI

61. McNamara LA, Skoff T, Faulkner A et al. Reduced severity of pertussis in persons with age-appropriate pertussis vaccination - United States, 2010-2012. *Clin Infect Dis* 2017;65(5):811-18.
62. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367(11):1012-19.
63. Preston A. The role of B. pertussis vaccine antigen gene variants in pertussis resurgence and possible consequences for vaccine development. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(5):1274-76.
64. Bolotin S, Harvill ET, Crowcroft NS. What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. *Pathog Dis* 2015;73(8):ftv057.
65. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993;15(2):265-302.
66. Center for Disease Control and Prevention. History and Epidemiology of Global Smallpox Eradication. Disponibile all'indirizzo: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/27929/cdc_27929_DS1.pdf? (ultimo accesso: 04.04.2018).
67. Salmasso S. I vaccini come strumento di prevenzione. Disponibile all'indirizzo: <http://docplayer.it/1225288-I-vaccini-come-strumento-di-prevenzione.html> (ultimo accesso: 04.04.2018).
68. Goldstein E, Paur K, Fraser C, Kenah E, Wallinga J, Lipsitch M. Reproductive numbers, epidemic spread and control in a community of households. *Math Biosci* 2009;221(1):11-25.
69. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):911-16.
70. Cassone A. Vaccini. Per vincere occorre convincere oltre che obbligare. *Quotidiano sanità*, 17.05.2017. Disponibile all'indirizzo: http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=50902
71. Bernsen RM, Nagelkerke NJ, Thijs C, van der Wouden JC. Reported pertussis infection and risk of atopy in 8- to 12-yr-old vaccinated and non-vaccinated children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(1):46-52.
72. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, Becker AB, Kozyskyj AL. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626-31.
73. Meinus C, Schmalisch G, Hartenstein S, Proquitté H, Roehr CC. Adverse cardiorespiratory events following primary vaccination of very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(2):137-42.
74. Buijs SC, Boersma B. Cardiorespiratory events after first immunization in premature infants: a prospective cohort study. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(3):A3797.
75. Omenaca F, Vazquez L, Garcia-Corbeira P et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2018;36(7):986-96.
76. Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, Ravn H. Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative non-specific and sex-differential effects on child survival in high-mortality countries. *BMJ Open* 2012;2(3):pii:e000707.
77. Higgins JP, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170.
78. Yung CF. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ* 2016;355:i5434.
79. Institute of Medicine of the National Academies. The childhood immunization schedule and safety. Stakeholder concerns, scientific evidence, and future studies. Washington DC, The National Academies Press, 2013.
80. Mogensen SW, Andersen A, Rodrigues A, Benn CS, Aaby P. The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment. *EBioMedicine* 2017;17:192-98.
81. Mogensen SW, Aaby P, Smedman L et al. Introduction of standard measles vaccination in an urban African community in 1979 and overall child survival: a reanalysis of data from a cohort study. *BMJ Open* 2016;6(12):e011317.
82. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5225.
83. Editorial. Laws are not the only way to boost immunization. *Nature* 2018;553:249-50.
84. Donzelli A, Demicheli V. Vaccinazione antivaricella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali. *Epidemiol Prev* 2018;42(1):1001-06.
85. Gentili G, D'Amelio R, Wirz M et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. *Infection* 1993;21(2):80-82.
86. Fathima S, Simmonds KA, Drews SJ et al. How well do ICD-9 physician claim diagnostic codes identify confirmed pertussis cases in Alberta, Canada? A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):479.
87. Souder E, Vodzak J, Evangelista AT, Long SS. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Detection of Pertactin-producing and Pertactin-Deficient Bordetella pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:119-121.
88. Lonngqvist E, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. Antimicrobial susceptibility testing of Finnish Bordetella pertussis isolates collected during 2006-2017. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;14:12-16.
89. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD003257.
90. Rivero-Santana A, Cuellar-Pompa L, Sanchez-Gomez LM, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy* 2014;115(1):82-91.
91. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5):pii:e20164091.
92. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1339-45.
93. Blain AE, Lewis M, Banerjee E et al. An assessment of the cocooning strategy for preventing infant pertussis - United States, 2011. *Clin Infect Dis* 2016;63 Suppl 4:S221-26.
94. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(2):787-92.
95. Warfel JM, Edwards KM. Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr Opin Immunol* 2015;35:48-54.
96. Lumbraeras AM, Eberhardt CS, Siegrist CA, Martinez de TB. Antenatal vaccination to decrease pertussis in infants: safety, effectiveness, timing, and implementation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1-6.
97. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F456-63.
98. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90(35):433-58.
99. Liang JL, Tiwari T, Moro P et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018;67(2):1-44.
100. Munoz FM, Bond NH, Maccato M et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(17):1760-69.
101. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):390.
102. Campbell H, Gupta S, Dolan GP et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol* 2018;67(10):1426-56.
103. Donzelli A. Influenza vaccinations for all pregnant women? Better evidence is needed. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(9):pii:E2034.
104. Layton JB, Butler AM, Li D et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine* 2017;35(33):4072-78.
105. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD et al. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine* 2017;35(29):3655-60.
106. Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S. Proinflammatory cytokine responses correspond with subjective side effects after influenza virus vaccination. *Vaccine* 2015;33(29):3360-66.
107. Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S, Iams JD. Serum proinflammatory cytokine responses to influenza virus vaccine among women during pregnancy versus non-pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(1):45-53.
108. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry* 2017;22(2):273-79.
109. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017;171(1):e163609.
110. Donzelli A, Schivalocchi A, Battaglia A. Influenza vaccination in the first trimester of pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017;171(6):601.
111. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371(10):918-31.
112. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD001269.
113. Fitzpatrick MC, Wenzel NS, Scarpino SV et al. Cost-effectiveness of next-generation vaccines: the case of pertussis. *Vaccine* 2016;34(29):3405-11.
114. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care* 2016;5(1):7-15.