

Ospedalizzazione dei bambini pretermine con pertosse nel contesto di un programma di vaccinazione materna in Inghilterra

Byrne L, Campbell H, Andrews N, et al.

Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England

Arch Dis Child. 2018;103(3):224-229

A fronte delle recenti epidemie di pertosse molti paesi industrializzati hanno introdotto la vaccinazione materna in gravidanza; nel Regno Unito questo programma è stato avviato nel 2012 con offerta della vaccinazione a partire dalla 28a settimana di gestazione. Il programma è stato mantenuto negli anni successivi e da aprile 2016 è stata modificata l'epoca della vaccinazione, tra le 20 e le 32 settimane per aumentarne la fruibilità. Gli autori di questo studio, partendo dall'ipotesi che i pretermine siano a maggior rischio di pertosse grave, e che i pretermine nati da madri vaccinate siano anche a maggior rischio di contrarre la pertosse prima di essere sottoposti a immunizzazione primaria rispetto ai nati a termine, hanno esaminato i dati del sistema di sorveglianza implementato che ha raccolto i casi con conferma di laboratorio. Sono stati studiati 1.716 bambini di età inferiore a 60 giorni (prima della vaccinazione primaria) con diagnosi di pertosse ricoverati in Inghilterra dal 1.4.2009 al 31.3.2016. I bambini pretermine sono risultati over-rappresentati tra i casi ospedalizzati per pertosse ed hanno beneficiato meno del programma di vaccinazione prenatale in Inghilterra. Secondo gli autori la causa è da riferire alla ridotta opportunità per la vaccinazione materna, tuttavia dall'analisi della letteratura non emergono indicazioni a favore di un anticipo della vaccinazione materna prima della 28° settimana di gestazione.

Hospitalization of preterms with pertussis in the context of a maternal vaccination program in England

Due to the recent pertussis epidemics, many industrialized countries have introduced maternal vaccination during pregnancy; in the United Kingdom this program was launched in 2012 with the vaccination offer starting from the 28th week of gestation. The program has been active and, from April 2016, in order to increase its usability, the vaccination offer has been extended between the 20th and 32th week of gestation. The authors of this study, starting from the hypothesis that preterms are at greater risk of severe pertussis, and that preterms born from vaccinated mothers are also at greater risk of contracting pertussis before being subjected to primary immunization compared to those born at term, examined data from the implemented surveillance system that collected cases with laboratory confirmation. 1.716 children of 60 days of age or under (prior to primary vaccination) diagnosed with pertussis and hospitalized in England from 1.4.2009 to 31.3.2016 have been studied. Preterms were over-represented among hospitalized pertussis cases and benefited less from the prenatal vaccination program in England. According to the authors, the cause is related to the

reduced opportunity for maternal vaccination, however, a review of literature does not show indications for a maternal vaccination before the 28th week of gestation.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale retrospettivo che intende valutare se i bambini nati pretermine hanno un aumentato rischio di contrarre infezione da pertosse e se questo aumenta in seguito all'introduzione della vaccinazione per la pertosse nelle madri in Inghilterra; contemporaneamente vengono esaminate le caratteristiche dei bambini con malattia più grave.

Popolazione

Tutti i 1.716 bambini di età inferiore a 60 giorni (prima della vaccinazione primaria) con diagnosi di pertosse secondo codifica ICD 10 (A37) ricoverati in Inghilterra dal 1.04.2009 al 31.3.2016. I dati utilizzati provenienti da Hospital Episode Statistic (HES), che comprende tutti i ricoveri degli ospedali del Servizio Sanitario inglese, includevano: durata del ricovero, gruppo di età, età gestazionale alla nascita, codice diagnostico, ricovero in Terapia Intensiva, trattamenti specialistici, sesso ed etnia. Sono stati definiti pretermine i nati < 37° settimana gestazionale (SG), a termine i nati >36° SG. Per i nati dall'ottobre 2012 è stato valutato inoltre lo stato di vaccinazione anti pertosse delle madri. Dal 01.10.2012 al 31.03.2016 viene aumentata la sorveglianza usando conferma laboratoristica per diagnosi di pertosse; inoltre viene valutato lo stato di vaccinazione delle madri e l'età gestazionale della vaccinazione. Per valutare le differenze nella proporzione dei casi pretermine attesi e osservati sono stati usati come dato di comparazione i nati vivi dal 2013 al 2014 registrati dall'Office for National Statistics (ONS). Sono state confrontate le caratteristiche dei casi nati prima e dopo il programma vaccinale materno e tra i bambini pretermine e i nati a termine.

Intervento

Vaccinazione anti pertosse nella madre in gravidanza offerta alla 28° settimana di gestazione dall'ottobre 2012.

Outcome/Esiti

Valutare se i nati prematuri, rispetto a quelli a termine, hanno un rischio aumentato di contrarre la pertosse nei primi 2 mesi, le caratteristiche dei bambini con malattia più grave e l'impatto della vaccinazione materna sull'andamento dei ricoveri.

Tempo

Dal 01/04/2009 al 31/03/2016.

Risultati principali

Dal 1.04.2009 al 31.03.2016 sono stati ricoverati con codice per pertosse 1.716 bambini (1.130 prima del programma vaccinale e 586 dopo il programma vaccinale). Per 1.309 casi (76.3%) era conosciuta l'età gestazionale e, di questi, 139 (10.6%) erano pretermine, valore maggiore rispetto alla popolazione stimata (7.4%). Complessivamente 586 casi (34.1%) erano figli di madri eligibili per la vaccinazione. Si è avuto un incremento della percentuale dei bambini pretermine ospedalizzati nel corso dell'implementazione del programma vaccinale passando da 9.8% (83/847) prima del programma vaccinale a 12.1% (59/462) dopo, dato statisticamente significativo. Nei 277/586 casi con diagnosi di pertosse validata sono state eseguite ulteriori analisi; lo stato vaccinale materno era noto per 252/277 casi e l'età gestazionale per 258/277 casi. In totale 59 madri (23.4%) erano state vaccinate (almeno 7 giorni prima del parto), il 26.1% per i nati a termine e il 14% per i pretermine ($p=0.092$). Sulla base delle date di vaccinazione disponibili l'85.7% delle madri dei bambini a termine (36/42) è stata vaccinata tra le 28 e le 32 settimane. I bambini pretermine ospedalizzati con diagnosi di pertosse, rispetto ai bambini nati a termine, avevano codici diagnostici aggiuntivi per patologia respiratoria, la maggior parte dovute a virus respiratorio sinciziale e Haemophilus influenzae. Dei 18 casi ricoverati in terapia intensiva (7.9%) 10 erano bambini pretermine. Nell'analisi multivariata la durata del ricovero è risultata maggiore nei prematuri e nei bambini con diagnosi aggiuntive di patologia respiratoria. Ci furono 13 decessi (5.7%): 11 di questi bambini erano nati da madri non vaccinate, per 1 la madre era stata vaccinata 8 giorni prima della nascita e per un altro < 7 giorni prima della nascita; 5 erano pretermine (38.5%) ed 11 (84.6%) erano femmine.

Conclusioni

I neonati pretermine sono over-rappresentati tra i casi ospedalizzati per pertosse e hanno beneficiato poco del programma di vaccinazione materna in Inghilterra a causa della ridotta finestra di opportunità.

Altri studi sull'argomento

Una review di 15 articoli (selezionati al 16 maggio 2016 dalle banche dati Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase e OpenGrey) riferiti a 203.835 coppie madre-bambino da Stati Uniti, Gran Bretagna, Belgio, Israele e Vietnam rileva che le vaccinazioni somministrate a 19 – 37 SG si associano a livelli anticorpali significativamente elevati sia nelle madri che nei loro neonati alla nascita rispetto al gruppo placebo o non vaccinato. Tuttavia manca una evidenza robusta che dimostri che questi anticorpi possano anche ridurre l'incidenza

di pertosse nei bambini (un RCT, $n = 48$, nessuna incidenza in alcun gruppo) e di complicanze gravi correlate alla pertosse (uno studio osservazionale) o la mortalità (nessuno studio). Tuttavia non c'è nemmeno evidenza di aumentato rischio di complicanze gravi correlate alla somministrazione del vaccino in gravidanza. Gli autori concludono che la vaccinazione materna nelle ultime settimane di gravidanza dovrebbe essere ancora sostenuta in attesa che ulteriori studi migliorino le conoscenze e rafforzino le evidenze di efficacia e sicurezza [1]. Sukumaran et al. hanno valutato con uno studio caso controllo su 413.034 nati vivi inclusi nel Vaccine Safety Datalink dal 2004 al 2014, se la vaccinazione Tdap e anti-influenzale alla madre aumenti il rischio di ospedalizzazione o morte del bambino nei primi 6 mesi di vita. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra la vaccinazione in gravidanza e il rischio di ricovero o morte del bambino nei primi 6 mesi, a sostegno della sicurezza delle attuali raccomandazioni su queste vaccinazioni in gravidanza [2]. Un altro studio di popolazione svolto in Nuova Zelanda, dove la vaccinazione Tdap in gravidanza è offerta dal 2013 nell'ambito di un programma nazionale, ha valutato la sicurezza della somministrazione tra le 28 e le 38 SG: in una coorte di 68.550 donne eligibili nel 2013, 8.178 (11.9%) sono state vaccinate e 60.372 (88.1%) non vaccinate. L'uso di Tdap in gravidanza non è risultato associato con un aumento nel tasso di parto prematuro, pre-eclampsia, ipertensione gestazionale, ritardo di crescita fetale o emorragia postparto. Anche gli esiti secondari valutati non sono risultati aumentati. Lo studio fornisce ulteriori prove sulla sicurezza della somministrazione di Tdap in gravidanza [3]. Uno studio RCT multicentrico ha misurato sicurezza e immunogenicità di Tdap in gravidanza (273 donne) e gli effetti sulla risposta immune dei bambini (261) alla vaccinazione primaria a 2, 4, 6 mesi e alla dose booster a 12 mesi. La frequenza degli effetti avversi è risultata simile nei due gruppi. I bambini delle donne vaccinate presentavano livelli anticorpali significativamente più elevati alla nascita e a 2 mesi, ma significativamente ridotti per tutti gli antigeni a 6-7 mesi, dopo il ciclo vaccinale primario, rispetto ai figli di madri non vaccinate [4]. Uno studio nazionale di coorte su donne che hanno partorito negli anni 2010 – 2014 e sui loro bambini (675.167 diadi) si è posto l'obiettivo di esaminare l'efficacia clinica del vaccino Tdap prenatale, e se questa variasse in funzione dell'età gestazionale al momento dell'immunizzazione. Tra i figli delle madri vaccinate il tasso di pertosse è risultato inferiore del 43% (hazard ratio=0.57, IC 95% 0.35, 0.92) rispetto ai figli di donne non vaccinate nel periodo prenatale o nel post parto. Questa riduzione si è osservata per tutte le definizioni di pertosse (hazard ratio per i soli casi ricoverati = 0.32, IC 95% 0.11, 0.91). I tassi di pertosse sono risultati inferiori nei figli di madri vaccinate nel terzo trimestre. I bambini le cui madri avevano ricevuto Tdap a un'età gestazionale < 27 settimane non hanno presentato una riduzione dei tassi di pertosse (hazard ratio=1.10, IC 95% 0.54, 2.25). Secondo gli autori questi risultati non supportano eventuali modifiche al timing attualmente raccomandato per la somministrazione del vaccino Tdap in gravidanza [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Si conferma la validità della vaccinazione anti-pertosse in gravidanza, sottolineando la raccomandazione che il vaccino sia somministrato fin dalla 20° settimana di gravidanza ottimizzando così la protezione anche per i bambini pretermine.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: l'argomento è attuale e di sicuro interesse, lo studio di buona qualità. La definizione di prematurità è approssimativa. I casi di pertosse validati con sierologia o follow-up clinico sono una minoranza rispetto alla totalità dei casi inclusi, evidenziando i limiti del sistema di sorveglianza. Non sono stati analizzati altri fattori che potrebbero aver contribuito al declino dei casi ospedalizzati dopo il 2012. Sarebbe stato utile conoscere il tasso di vaccinazione nella popolazione generale di gravide per un confronto con il campione analizzato.

Esiti: rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: attinente alla nostra realtà.

Tipo di intervento: il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prevede l'offerta gratuita del vaccino Tdap per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28° SG). Sarà da valutare l'opportunità di anticipare l'offerta alla 20°SG. Non ci sono dati relativi all'adesione alla vaccinazione, che necessiterebbe di un intervento di promozione specifica.

1. Furuta M, Sin J, Ng ESW, et al. 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.

2. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics*. 2018;141(3). pii: e20173310.

3. Griffin JB, Yu L, Watson D et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018;36(34):5173-5179.

4. Halperin SA, Langley JM., Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1063-1071.

5. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):159-166.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.