

XXXIII CICLO - Anno Accademico 2021/2022

Dottorando: Dott.ssa Eleonora Brillo

Tutor: Prof.ssa Ersilia Buonomo

Titolo tesi: Vaccinazioni raccomandate in gravidanza all'insorgere della pandemia da Covid-19

ABSTRACT

Background: Influenza e pertosse possono compromettere severamente la salute materno-feto-neonatale e del lattante nei primi mesi di vita e sebbene possano essere prevenute con le vaccinazioni, il vaccino antinfluenzale non è indicato prima dei sei mesi di vita, perché non sufficientemente immunogenico in quel periodo, e il vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), non è raccomandato fino al 61° giorno di vita.

Dopo le riscontrate difficoltà di implementazione della strategia cocooning, considerato che i neonati e i lattanti dipendono esclusivamente dagli anticorpi materni e che la madre necessita di protezione in gravidanza, la vaccinazione delle donne in gravidanza con una dose di antinfluenzale e una di dTpa è stata raccomandata in Italia, come in altri paesi, per: la prevenzione e protezione della gestante e indirettamente del feto; l'immunizzazione passiva del feto, attraverso trasmissione transplacentare di anticorpi da madre-figlio, volta a proteggerlo nei primi mesi vita; la difesa del neonato e lattante attraverso la protezione della madre, che diversamente potrebbe essere fonte di infezione.

Tassi di copertura delle vaccinazioni antinfluenzale e dTpa in gravidanza nella popolazione italiana non sono annualmente pubblicati. Indagini campionarie suggeriscono tassi di copertura inconsistenti per il dTpa e significativamente distanti dall'obiettivo minimo perseguibile indicato dalla WHO per l'antinfluenzale nei gruppi di popolazione a rischio.

Una scarsa informazione fornita alle donne italiane in merito alle vaccinazioni raccomandate in gravidanza e una difficoltà dei ginecologi nel ricordare i periodi di somministrazione delle vaccinazioni in gravidanza sono emersi da alcuni studi e potrebbero avere un ruolo nella scarsa adesione alle vaccinazioni in questa popolazione. Altre possibili criticità potrebbero essere rappresentate dai periodi di vaccinazione antinfluenzale e dTpa raccomandati in Italia per le donne in gravidanza.

Con la sopraggiunta pandemia da COVID-19 e la disponibilità di vaccini per fronteggiarla, a partire da dicembre 2020 sono state emanate le prime indicazioni vaccinali per le donne in gravidanza da parte di autorità governative e sanitarie. Tuttavia per alcuni mesi si è assistito a una fase transitoria durante la quale le vaccinazioni anti COVID-19 sono state sconsigliate in gravidanza da alcune autorità e successivamente consigliate solo in specifiche circostanze, con conseguenti difficoltà nel processo decisionale vaccinale sia per i professionisti sanitari che per le donne stesse.

Obiettivi: Il progetto dottorale ha avuto i seguenti obiettivi: (1) identificare, rispetto ai periodi raccomandati di somministrazione delle vaccinazioni dTpa e antinfluenzale in gravidanza, l'immunogenicità, il trasferimento transplacentare di anticorpi e la sicurezza vaccinale (studio 1); (2) identificare le raccomandazioni da parte di autorità di governative e sanitarie riguardo le vaccinazioni anti COVID-19 per le donne in gravidanza (studio 2); (3) rilevare l'adesione alle vaccinazioni antinfluenzale e dTpa in gravidanza delle donne, le informazioni ricevute e le conoscenze possedute (studio 3); (4) analizzare e sintetizzare i risultati di studi randomizzati controllati disponibili riguardo l'efficacia degli interventi, rivolti alle donne, per incrementare l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale in gravidanza (studio 4).

Metodi: Una revisione della letteratura disponibile fino ad agosto 2019 è stata condotta per rispondere al primo obiettivo (studio 1). Una revisione della letteratura disponibile da dicembre 2020 a marzo 2021 è stata condotta per rispondere al secondo obiettivo (studio 2). Uno studio cross sectional durante la stagione epidemica 2019-2020 è stato svolto in un campione di donne dalle 37 + 0 settimane per rispondere al terzo obiettivo (studio 3). Una revisione

sistematica e meta-analisi (PROSPERO: CRD42021269478) di studi randomizzati controllati (RCTs) condotti per misurare l'efficacia di interventi rivolti alle donne in gravidanza per aumentare la vaccinazione antinfluenzale è stata effettuata per rispondere al quarto obiettivo (studio 4).

Risultati: Nello studio 1, tra le donne aventi ricevuto l'antinfluenzale al II e III trimestre sono risultati tassi di sieroprotezione ($HAI \geq 1:40$) a 3-4 settimane rispettivamente del 50-91% e 91-100% e nei neonati alla nascita rispettivamente del 14-96% e 43-95%. Nella maggior parte degli studi, i livelli di anticorpi anti *B. pertussis* su sangue cordonale sono risultati più elevati nei nati da madri aventi ricevuto il dTpa tra le 27 e le 30/31 settimane. La vaccinazione dTpa nel II trimestre anziché oltre le 31 settimane sembra essere più conveniente in termini di livelli di anticorpi anti *B. pertussis* alla nascita. Nessuno studio ha riscontrato eventi avversi rilevanti dopo vaccinazione antinfluenzale al III trimestre. Nello studio 2, le posizioni delle autorità governative e sanitarie rispetto alla vaccinazione anti COVID-19 sono risultate ben poco uniformi e cambiamenti di posizione da parte di alcune autorità sono state discusse. Lo studio 3, dopo identificazione di 408 donne eleggibili e restituzione di 273 questionari, ha riscontrato solo un 8,1% (95% CI: 5-11,8%) e un 23,2% (95% CI: 18-28,4%) di donne che avevano ricevuto rispettivamente la vaccinazione antinfluenzale e dTpa nella gravidanza in corso. Il 35,8% e il 32,8% delle donne che non aveva ricevuto rispettivamente l'antinfluenzale e il dTpa, non avrebbero accettato la vaccinazione in gravidanza in nessun caso. Il 46,8% del campione non aveva ricevuto informazioni da nessuna fonte riguardo le vaccinazioni raccomandate in gravidanza. La vaccinazione antinfluenzale nei precedenti 5 anni e le informazioni ricevute in gravidanza riguardo le vaccinazioni raccomandate potrebbero predire entrambe le vaccinazioni in gravidanza. Lo studio 4, dopo screening di 3.743 record, sette RCTs ($n=2.809$) sono stati identificati nei quali è stata misurata un'efficacia complessiva significativa degli interventi nell'incrementare l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale in gravidanza ($OR=1,78$; 95%CI: 1,25-2,89; $P=0,001$; $I^2=67\%$). All'analisi per sottogruppi sono risultati: tre RCTs, nei quali l'intervento consisteva nell'invio di messaggi di testo, privi di significativa efficacia; tre RCTs nei quali gli interventi educativi sperimentati erano risultati efficaci ($OR=2,71$; 95% CI: 1,93-3,81; $P<0,001$; $I^2=0\%$); un RCT nel quale non era stata riscontrata efficacia del bundle sperimentato.

Conclusioni: (1) La vaccinazione antinfluenzale nelle prime settimane del III trimestre di gravidanza sembra garantire una migliore sieroprotezione materna e neonatale rispetto ad altri periodi, ma volendo tutelare l'intero corso della gravidanza, la somministrazione andrebbe anticipata. La scelta del timing deve essere valutata in relazione alla stagione epidemica. La vaccinazione dTpa tra le 27-31 settimane di gestazione garantisce migliori livelli anticorpali nel neonato, ma un'anticipazione alle ultime settimane del II trimestre potrebbe garantire protezione ai nati pretermine. Il processo decisionale vaccinale necessita di strumenti *evidence-based* che lo supportino. (2) Le comunicazioni ufficiali riguardo le vaccinazioni dovrebbero essere gestite con attenzione affinché non diventino una criticità. (3) Per quanto la vaccinazione antinfluenzale sia raccomandata da anni per le donne in gravidanza, l'adesione vaccinale rimane particolarmente distante dall'obiettivo minimo perseguibile indicato dalla WHO. La maggior parte delle donne che non ricevono le vaccinazioni in gravidanza, ignorano le raccomandazioni vaccinali e manifestano disponibilità a vaccinarsi durante la gravidanza in corso. L'offerta di informazioni riguardo le vaccinazioni raccomandate in gravidanza richiede uno sforzo a più livelli. (4) Interventi educativi rivolti alle donne (*patient-level*) potrebbero essere implementati nella pratica con effetti positivi sulla copertura della vaccinazione antinfluenzale in gravidanza. Interventi *provider-level* potrebbero contribuire a una maggiore adesione vaccinale attraverso il miglioramento delle conoscenze, della comunicazione con il paziente e della qualità delle raccomandazioni fornite.