

Rivista Scientifica

Igiene e Sanità Pubblica



In evidenza in questo numero

L'amianto nell'acqua potabile e i pericoli per la salute

Opinioni e conoscenze degli studenti di area sanitaria
sull'obbligatorietà vaccinale

La scuola contro il doping e le dipendenze

Reazioni avverse dopo dosi ravvicinate di vaccino anti-tetnico nell'adulto: una ricerca sulle evidenze scientifiche

Gian Loreto D'Alò¹, Fabiana Amadori¹, Elisa Terracciano¹, Giuseppe Luigi Aiello², Laura Serino², Laura Zaratti², Elisabetta Franco²

¹Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Tor Vergata Università degli Studi di Roma; ²Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Tor Vergata Università degli Studi di Roma.

Parole chiave: Vaccinazione anti-tetnica, immunoglobuline anti-tetaniche, iperimmunizzazione, gravidanza, pronto soccorso.

Riassunto: La tematica della vaccinazione antitetnica è tornata di forte attualità dopo che il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha confermato la raccomandazione di un richiamo ogni dieci anni, a partire da quello previsto fra i 12 e i 18 anni di età. La raccomandazione del vaccino antipertussico, combinato con quello antitetnico, in gravidanza e le indicazioni per la profilassi antitetnica mediante profilassi attiva e/o passiva nei casi di emergenza, ha fatto riemergere i dubbi sul rischio di iperimmunizzazione, che non sembra confermato dalla recente letteratura scientifica.

Adverse reactions after repeated doses of anti-tetanus vaccine: scientific evidences

Keywords: Tetanus vaccination, anti-tetanus immunoglobulin, hyperimmunization, pregnancy, emergency department.

Abstract: The possible risk of hyperimmunization after tetanus vaccination is currently discussed after the National Vaccine Prevention Plan 2017-2019 confirmed the recommendation of a booster dose every ten years. Due to the ubiquitous nature of tetanus spores and the inability to obtain herd-immunity through vaccination, efforts to reduce the incidence of tetanus aim at eliminating the disease. The only way to prevent infection is vaccination followed by recommended periodic booster doses. Between 2012 and 2016, Italy notified 45% (252/564) of all cases reported by the 26 EU Member States, most of them in the over 65 age group, generally women in the rural areas. The recommendation of the antipertussis vaccine, combined with anti-tetanus, in pregnancy and the indications for antitetanic prophylaxis by vaccination or specific immunoglobulins in emergency setting, gives rise to doubts about the risk of hyperimmunization. Studies generally agree on the safety of diphtheria-tetanus-pertussis combined vaccines during the third trimester of pregnancy, and the time elapsed since the previous tetanus vaccination seems not to be related to significant differences in the incidence of adverse events or obstetrical complications. In the emergency wards, given the relatively high incidence of tetanus in Italy, the risk/benefit ratio often leads

to prefer vaccination to no-intervention. The administration of tetanus immunoglobulins in subjects not vaccinated in the last 10 years seems justified by the epidemiology of tetanus in Italy.

Introduzione

La tematica della vaccinazione antitetanica e del possibile rischio di iperimmunizzazione è tornata di forte attualità dopo che il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha confermato la raccomandazione di un richiamo ogni 10 anni, dopo quello previsto nell'adolescenza, raccomandazione ribadita dalla Circolare Ministeriale (CM) del 3 luglio 2018. Inoltre, la CM dell'8 novembre 2018 raccomanda la vaccinazione anti-pertussica ad ogni gravidanza e, non essendo disponibile il vaccino monovalente contro la pertosse, questa vaccinazione viene effettuata con il vaccino a contenuto antigenico ridotto per il tetano (dTpa). Infine nel setting emergenziale, dove spesso non si hanno dati completi sulle pregresse vaccinazioni, risulta difficile per gli operatori scegliere tra profilassi vaccinale, somministrazione di immunoglobuline o nessun intervento. Rimane il dubbio sul possibile rischio di incorrere in iperimmunizzazione nei soggetti vaccinati con dosi ripetute a breve distanza. Scopo di questo lavoro è verificare le prove a sostegno e contro un possibile aumento di rischio di eventi avversi.

Eziologia e patogenesi

L'agente eziologico del tetano è il *Clostridium tetani*; è praticamente impossibile evitare di venire in contatto col *C. tetani* nel corso della propria vita. (1) Attorno al tetano girano molti miti, secondo i quali il contagio avverrebbe graffiandosi con oggetti arrugginiti quali chiodi o filo spinato. In realtà, questi oggetti sono potenziali fonti di contagio solo se contaminati con la spora del *C. tetani*. (2) La situazione di anaerobiosi contestuale alle ferite profonde crea un ambiente favorevole alla germinazione delle spore e alla conseguente produzione della tetanospasmina, la neurotossina tetanica implicata nella patogenesi del tetano (3), che si lega alla membrana presinaptica della giunzione neuromuscolare e, attraverso trasporto retrogrado al motoneurone, ne riduce l'inibizione, provocando il tipico spasmo tetanico. (4,5) Le contrazioni muscolari di solito iniziano dal capo, e progrediscono poi verso il tronco e gli arti. Un caratteristico sintomo iniziale è il trisma, cioè la contrattura del muscolo massetere, che dà al volto del malato un aspetto caratteristico (riso sardonico), seguito da rigidità del collo, difficoltà di deglutizione, rigidità dei muscoli addominali. Altri sintomi includono febbre, sudorazione e tachicardia. (6)

Epidemiologia

Ottenere una stima verosimile del reale impatto globale di malattia associata al tetano è difficoltoso, poiché la maggior parte dei casi insorge nei Paesi a basso e medio reddito, dove l'efficacia dei sistemi di sorveglianza è limitata. I dati più affidabili sono disponibili per il tetano neonatale, con una

stima di 34.019 morti nel 2015, in netta diminuzione rispetto ai periodi precedenti. (7) Riguardo al tetano non-neonatale, nei Paesi ad alto reddito i casi di tetano insorgono in maniera occasionale, con un'incidenza più elevata negli adulti, in particolare nelle fasce di età ≥ 60 anni e negli utilizzatori di droghe per via iniettiva. (8,9,10) Nel periodo 2009-2017, più del 60% dei 264 casi notificati era tra persone di età compresa tra i 20 e i 64 anni, mentre il 25% era rappresentato da soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, per i quali il rischio di morte è maggiore. (11,12) Tra il 2012 e il 2016, l'Italia ha notificato il 45% (252/564) di tutti i casi segnalati dai 26 Stati membri dell'UE, la maggior parte tra la popolazione ultra 65enne (13), per lo più in donne, in area rurale. In Italia il 19% della popolazione è completamente suscettibile al tetano e un ulteriore 10% ha livelli inadeguati di anticorpi. (8) Questo per varie ragioni: la mancanza di un programma di vaccinazione sistematica prima del 1968, l'aumento dell'aspettativa di vita senza somministrazione del richiamo del tetano raccomandato il decremento degli anticorpi associato all'immunosenescenza. Inoltre, l'abolizione del servizio militare nazionale obbligatorio in Italia e l'aumento dell'immigrazione potrebbero ridurre la copertura vaccinale nei prossimi decenni. (14)

Prevenzione

A causa della presenza ubiquitaria delle spore tetaniche e dell'impossibilità di ottenere un'immunità di gruppo attraverso la vaccinazione, gli sforzi volti a ridurre l'incidenza del tetano mirano all'eliminazione della patologia. (7) L'unico modo per proteggersi dall'infezione è quello di vaccinarsi e di verificare di aver fatto i richiami periodici raccomandati. (15,16)

Il vaccino è costituito dall'anatossina, cioè dalla tossina tetanica trattata in modo da perdere la sua tossicità, mantenendo però la capacità di stimolare la produzione di anticorpi protettivi. Secondo le specifiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la dose di vaccino antitetanico somministrata come vaccinazione primaria deve essere non meno di 40 UI per dose da 0,5 ml. (17)

La vaccinazione antitetanica in Italia è obbligatoria dal 1938 per i militari, mentre dal 1963 l'obbligo è stato esteso ad alcune categorie professionali considerate più esposte e nel 1968 ai bambini nel secondo anno di vita. Il calendario vaccinale vigente prevede la somministrazione di tre dosi, rispettivamente al 3°, 5° e 11°-12° mese di età, alle quali fanno seguito due dosi di richiamo, al 5°-6° anno e fra i 12 e i 18 anni; ulteriori dosi di richiamo sono raccomandate con cadenza decennale. (15,18) La Circolare Ministeriale (CM) del 3 luglio 2018 ribadisce l'importanza dei richiami di vaccino anti-tetanico ogni 10 anni, fornendo ulteriori indicazioni relative all'opportunità di effettuare la vaccinazione in specifiche situazioni. (19)

Il vaccino antitetanico ha dimostrato di causare molto raramente anafilassi, più spesso durante il ciclo primario di vaccinazione. Questo è ancora meno probabile che sia rilevante nel Dipartimento di Emergenza, dove la maggior parte dei pazienti riceve solo un potenziamento. Tuttavia, nelle popolazioni di immigrati che potrebbero non aver mai ricevuto una vaccinazione antitetanica primaria, la preoccupazione per l'anafilassi diventa più concreta. (12)

Problematiche emergenti

Diversi anni fa l'aumento di anticorpi anti-tetanici circolanti in seguito a vaccinazioni ripetute, proporzionale al numero di vaccinazioni, aveva fatto sorgere il timore di eventi avversi legati all'iperimmunizzazione e di reazioni locali di entità rilevante dovute al fenomeno dell'ipersensibilità locale. (20,23) La problematica è stata poco considerata per anni ed è riemersa in seguito all'approvazione della Legge sull'Obbligo Vaccinale e sui conseguenti recuperi, alle indicazioni della CM del 21 novembre 2018 (24), che sottolinea i vantaggi dell'offerta attiva del vaccino dTpa ogni 10 anni, alla contestuale raccomandazione del vaccino anti-pertussivo alla gestante durante il terzo trimestre da ripetere ad ogni gravidanza (24) e alle recenti indicazioni per la prevenzione del tetano nei reparti di emergenza-urgenza. (19)

Vaccinazione in gravidanza

Un recente trial clinico randomizzato, condotto su 440 neonati, mostrerebbe la sicurezza e l'efficacia di un vaccino monovalente contro la pertosse somministrato nei primi giorni dopo la nascita. (25) Tuttavia allo stato attuale non esiste in commercio un vaccino che possa prevenire le complicanze gravi della pertosse nelle prime settimane di vita, e restano valide le raccomandazioni della CM e delle società scientifiche nazionali e internazionali sulla vaccinazione in gravidanza. La vaccinazione antipertosse singola non è commercialmente disponibile per l'uso, per questa ragione, vengono raccomandati dTpa (tossoidi del tetano combinato con tossoidi difterico e pertosse acellulare) oppure con l'aggiunta di IPV (agenti poliomielitici inattivati). (24,26,27) Anche se l'utilizzo di dosi più basse del componente anti-tetanico (20 UI rispetto alle precedenti 40 UI) nelle dosi booster dovrebbe ridurre il rischio di reazioni di ipersensibilità locale grave (23), questa situazione ha determinato la necessità di studi che valutassero la sicurezza di ripetute somministrazioni di anatoxina tetanica ed il rapporto tra i potenziali rischi di iperimmunizzazione e ipersensibilità confrontati con i benefici della prevenzione della pertosse. Inoltre, nonostante non vi sia nessuna evidenza clinica che una vaccinazione multivalente possa portare ad effetti collaterali nel feto, ciò è biologicamente plausibile. Per tale ragione sono stati eseguiti diversi studi osservazionali e revisioni sistematiche, che concordavano sostanzialmente nel confermare la sicurezza in gravidanza della vaccinazione contro il tetano, la pertosse e la difterite, nelle diverse combinazioni, anche per dosi ravvicinate nel tempo (<2 anni) (Tabella 1). (28,30) In particolare, le due revisioni sistematiche e lo studio di coorte non incluso in queste concordavano sulla buona tollerabilità della vaccinazione dTpa nel II e III trimestre di gravidanza, e sulla non evidenza di un aumento di rischi e complicanze materno/fetali. (28,30) Le reazioni al sito di iniezione risultavano comuni e auto-limitanti, mentre il tempo trascorso (<2 anni, da 2 a 5 anni, >5 anni) dalla precedente vaccinazione anti-tetanica non risultava correlato a differenze significative negli eventi avversi acuti (febbre, reazioni locali e allergie) o complicanze ostetriche (parto prematuro, basso peso alla nascita e piccoli per l'età gestazionale). (28,32)

Indicazioni per i reparti di emergenza-urgenza

In Italia, come negli altri Paesi Industrializzati, la maggior parte dei casi di tetano si manifesta in soggetti

Tabella 1. Principali studi sulla sicurezza della vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse in gravidanza.

Studio	Tipo di studio	Vaccino	Partecipanti	Conclusioni
Griffin et al (2018) ²⁸	Coorte retrospettivo	dTpa	68.550 donne in gravidanza	L'uso di dTpa in gravidanza non risulta essere associato ad un aumento del rischio di EA (parto pre-terminale, pre-eclampsia, emorragia post-partum, SGA e diabete gestazionale).
Mc Millan et al (2017) ²⁹	Revisione Sistematica	TT, DT, IPV dTpa dTpa- IPV	21 studi (3 RCT, 18 di coorte)	La vaccinazione prenatale con dTpa, somministrata durante il II e III trimestre di gravidanza, non è associata ad un aumento di eventi avversi nel feto o nel neonato. Nessuna differenza negli EA materni tra vaccinate e non vaccinate.
Furuta et al (2017) ³⁰	Revisione Sistematica con meta-analisi	dTpa, TT	12 studi (2 RCT, 9 di coorte)	Non evidenza di aumento del rischio di complicanze gravi per la madre o perinatale come il disturbo ipertensivo, il parto prematuro, la morte neonatale o il parto prematuro.

Legenda: EA: Eventi avversi; RCT: Randomized Controlled Trial

non immunizzati in seguito a ferite; nel 30%-40% questi casi risultano fatali e la condizione di inadeguatezza immunitaria contro il tetano è strettamente associata all'aumentare dell'età. (10,14)

Le raccomandazioni nazionali e internazionali, così come la CM del 3 luglio 2018, identificano particolari gruppi a rischio per il tetano, quali soggetti non vaccinati, anziani, diabetici, soggetti che fanno uso di droghe per via iniettiva e immigrati con stato vaccinale sconosciuto. (19,33,34)

In particolare per i soggetti non vaccinati o con stato immunitario sconosciuto rappresenta una situazione di rischio quotidiano il comune pericolo di procurarsi ferite che siano a rischio di contaminazione. Le ferite a rischio di tetano sono (19,33):

- Ferite contaminate da sporcizia, feci, terra e saliva; morsi di animali; ferite da puntura; avulsioni; e ferite derivanti da spari, schiacciamento, ustioni e congelamento.
- Ferite con tessuto devitalizzato.
- Ascetti, cellulite, ulcere croniche e altre ferite in pazienti con diabete mellito o uso di droghe iniettabili illecite.
- Ferite che si protraggono per più di sei ore prima del trattamento chirurgico.
- Ferita con evidenza clinica di sepsi.

Quando i pazienti si presentano al pronto soccorso (PS) in particolare per ferite o lesioni a rischio, è il medico del PS che deve identificare quali pazienti richiedono una dose di vaccino o di immunoglobuline tetaniche. Secondo le raccomandazioni nazionali e internazionali la decisione se effettuare o no la profilassi antitetanica dipende oltre che dalla valutazione della ferita, dalla ricostruzione dello stato immunitario.

Tabella 2. Raccomandazioni sulla profilassi vaccinale anti-tetnica post-traumatica (adattata dalla Circolare Ministeriale del 3 luglio 2018).

	Vaccino contenente la componente tetanica ¹	Immunoglobuline
Storia vaccinale sconosciuta	Si	Si*
Ciclo vaccinale incompleto (< 3 dosi)	Si (con completamento del ciclo) ²	Si*
3 dosi o più. Ultima dose da più di 10 anni	Si	Si*
3 dosi o più. Ultima dose da più di 5 anni	Si*	No
3 dosi o più. Ultima dose da 5 anni o meno	No	No

* No se la ferita non è profonda ed è "pulita"

¹ Esavalente, DTPa-polio, DTPa, dTpa, dTpa-polio, Td, T, a seconda dell'età e dello stato vaccinale del soggetto nei confronti delle altre malattie prevenibili da vaccinazione.

² L'interruzione del ciclo di vaccinazione per il tetano, anche se trascorsi più di 10 anni, non comporta la necessità di ricominciare da capo il ciclo vaccinale o l'aggiunta di dosi ulteriori.

rio del paziente sulla base dell'anamnesi vaccinale. (12,14,19,33)

Le indicazioni italiane in merito alla Profilassi vaccinale post traumatica sono riportate in Tabella 2.

Uno studio recente¹⁴ ha mostrato l'inaffidabilità del metodo anamnestic nel l'identificazione dello stato di immunità da tetano, confermando anche nel contesto italiano la drastica riduzione della somministrazione inappropriata di vaccino e immunoglobuline anti-tetaniche. L'anamnesi rimane una pratica molto approssimativa perché molti pazienti che si recano al PS non ricordano se sono stati vaccinati o quando hanno ricevuto l'ultimo booster.^{14,19,33} Uno studio italiano ha mostrato appunto come il 50% del campione raccolto mostrasse un'immunità protettiva contro il tetano ma solo il 3% aveva riferito all'anamnesi uno stato di vaccinazione protettiva.¹⁴

Al fine di aiutare a prevenire l'immunizzazione non necessaria, nei Dipartimenti di Emergenza di molti Paesi stanno diventando sempre più diffusi i test su siero. Uno di questi test è il Tetanus Quick Stick (TQS) che i medici possono utilizzare per determinare l'immunità nei pazienti che non conoscono la data del booster più recente. Il TQS ha dimostrato di essere estremamente preciso, con un valore predittivo positivo compreso tra il 99,3% e il 100%. Il test, che richiede circa 10 minuti per l'esecuzione, si è dimostrato efficace nel ridurre la somministrazione di richiamo ridondante in circa il 57% dei pazienti con ferite, e in particolare nel 77% dei pazienti di età inferiore ai 61 anni. (12)

Nonostante l'ampia disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace, le notifiche di casi di tetano in Italia sono risultate più elevate rispetto al resto d'Europa¹³; su questo si potrebbe basare la necessità particolare di raccomandazioni più specifiche da seguire in caso di emergenze dove i medici si trovano a dover valutare il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di un eventuale booster di vaccino potenzialmente non necessario. A tal proposito è interessante notare come l'unica differenza sostanziale riscontrata dal confronto con le principali raccomandazioni internazionali riguarda la somministrazione di immunoglobuline: solo

in Italia è prevista una dose di Immunoglobuline anti-tetaniche in soggetti che abbiano completato il ciclo vaccinale primario, nel caso in cui l'ultimo richiamo risalga a più di 10 anni prima. (11,19,33)

Una bassa soglia di accesso al trattamento con i richiami di tetano in PS, come allineato alle raccomandazioni attuali, dovrebbe offrire numerosi vantaggi. Innanzitutto, sebbene l'incidenza del tetano possa sembrare ridotta, soprattutto in alcuni Paesi, la malattia rimane clinicamente rilevante e rappresenta una seria preoccupazione per i pazienti con ferite potenzialmente infette. Come notato in precedenza, molti pazienti non hanno livelli protettivi di anticorpi contro il tetano nonostante siano stati vaccinati. Questo è particolarmente applicabile ai pazienti che non hanno accesso regolare alle cure primarie. Inoltre, la combinazione con vaccini antipertosse e difterite (dTap) rappresenta un ulteriore potenziale beneficio. Pertanto, i richiami per il tetano possono essere particolarmente utili per i pazienti più anziani che sono più suscettibili a questa malattia e che possono anche trarre protezione dalla profilassi della pertosse. (12) Nonostante questi chiari benefici, è auspicabile trovare il giusto standard per la somministrazione di richiami al fine di prevenire gli effetti collaterali del vaccino, il potenziale rischio di trasmissione di agenti patogeni con le immunoglobuline anti-tetaniche, e consequenzialmente di contenere costi inutili. (12)

Conclusioni

Pur tenendo presente che quello che non è necessario può essere evitato, nella maggior parte dei casi, nella valutazione rischio/beneficio vince la vaccinazione. Se questo è ormai concordemente accettato per l'utilizzo dei vaccini combinati nella prevenzione della pertosse nel neonato, dubbi rimangono sul trattamento nelle situazioni d'urgenza.

In tutti i casi è opportuno rifarsi alle Circolari Ministeriali del 3 luglio 2018 e del 21 novembre 2018, che chiariscono opportunità e modalità per l'approccio a queste particolari situazioni.

La profilassi del tetano è fondamentale per la prevenzione della malattia e i singoli individui che si trovano ad interfacciarsi con un operatore sanitario dovrebbero sfruttare l'occasione per informarsi circa il proprio stato di immunizzazione; d'altra parte lo stesso operatore sanitario potrebbe chiedere notizie all'assistito circa il suo stato vaccinale, per poter provvedere contestualmente all'attuazione delle raccomandazioni, qualora necessario.

Bibliografia

1. *Harrison's Principles of internal medicine*. 18th Edition, 2012
2. ISS. *Il tetano si prende dalla ruggine?* Aggiornato 14 agosto 2018. Disponibile su: <https://www.issalute.it/index.php/falsi-miti-e-bufale/i-farmaci/974-il-tetano-si-prende-dalla-ruggine>
3. Murray PR, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller, *Microbiologia Medica*, VI edizione, 2010, capitolo 39: *Clostridium tetani*, pp 357-359.
4. Surana S, Tosolini AP, Meyer IFG, Fellows AD, Novoselov SS, Schiavo G. *The travel diaries of tetanus and botulinum neurotoxins*. *Toxicon* 2018; 147: 58–67.
5. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. *Neurotoxins affecting neuroexocytosis*. *Physiol Rev* 2000; 80: 717–66.

6. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins (Basel)*. 2013;5(1):73–83.
7. Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1657-1668. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10182):1698.
8. Filia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine*. 2014;32(6):639-44.
9. Beeching NJ, Crowcroft N. Tetanus in injecting drug users. *BMJ* 2005;330:208–09.
10. 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.
11. Centers for Disease Control and prevention. Tetanus – for clinicians. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html> Ultimo accesso: 16/05/2019
12. Miller T, Olivieri P, Singer E. The utility of Tdap in the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2017;35(9):1348-1349.
13. European Centre for Disease Prevention and Control, Tetanus. In: ECDC. “Annual epidemiological report for 2016”. 2018, Stockholm: ECDC, pp2-5
14. Orsi GB, Modini C, Principe MA et al. Assessment of tetanus immunity status by tetanus quick stick and anamnesis: a prospective double blind study *Ann Ig* 2015; 27: 467-474
15. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale-PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571 allegato.pdf.
16. Sorbara D, Morciano L, Meleleo C, Franco E, “Vaccinazione antitetanica: benefici e rischi”, *Ig Sanità Pubbl* 2011;67:511-9.
17. WHO. Technical Report Series 280. Annex 5 - Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of tetanus vaccines (adsorbed) Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 800, and Annex 5 of WHO Technical Report Series, No. 927. 2012. Disponibile su: https://www.who.int/biologicals/vaccines/Tetanus_Recommendations_TRS_980_Annex_5.pdf?ua=1 Ultimo accesso: 16/05/2019.
18. Mandolini D, Ciofi degli Atti M, Pedalino B, et al.. *Epidemiologia del Tetano in Italia*. Marzo 2002. Notiziario dell'ISS – Insetto BEN. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/ben/2002/marzo02/2>. Ultimo accesso: 20/05/2019.
19. Circolare del Ministero del 3 luglio 2018. Indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanica. Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64975&parte=1%20&serie=null> Ultimo accesso: 16/05/2019.
20. Edsall G. The Current Status of Tetanus Immunization. *Arch Environ Health*. 1964;8:731-41.
21. Vessal S, Kravis LP. Immunologic Mechanisms Responsible for Adverse Reactions to Routine Immunizations in Children. *Clinical Pediatrics*. 1976;15(8):688-96.
22. Petrušić V, Todorović N, Živković I, et al. Autoantibody response and pregnancy-related pathology induced by combined LPS and tetanus toxoid hyperimmunization in BALB/c and C57BL/6 mice. *Autoimmunity*. 2015;48(2):87-99.
23. Centers for Disease Control and prevention. Pregnancy and Whooping Cough. Aggiornato al 29 giugno 2017. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/safety-side-effects.html> Ultimo accesso: 16/05/2019.
24. Circolare Ministeriale del 21 novembre 2018 Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza. Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66751&parte=1%20&serie=null> Ultimo accesso: 16/05/2019.
25. Wood N, Nolan T, Marshall H, et al. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1045-1052.
26. AIFA. Vaccini obbligatori e a offerta gratuita e attiva (Legge 119/2017). Aggiornato al novembre 2018. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/vaccini-obbligatori-e-offerta-gratuita-e-attiva-legge-1192017>. Ultimo accesso: 16/05/2019.
27. AIFA. Vaccini autorizzati e commercializzati non inclusi nella legge 119/2017. Aggiornato ad aprile 2018. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/vaccini-autorizzati-e-commercializzati-non-inclusi-nella-legge-1192017> Ultimo accesso: 16/05/2019.

28. 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.
29. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560-573.
30. 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.
31. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010911.
32. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *JAMA*. 2015;314(15):1581-7.
33. Prey G. Tetanus Prevention, Prophylaxis and Wound/Injury Management Standard. Revisione: 15/02/2018. Disponibile su: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cdc/if-hp-cdc-ipsm-tetanus-wound-management-std-08-400.pdf>. Ultimo accesso: 16/05/2019.
34. van der Maas NA, Donken R, Te Wierik MJ, Swaan CM, Hahne SJ, de Melker HE. Performance of a bedside test for tetanus immunity: results of a cross-sectional study among three EDs in the Netherlands in 2012-2013. *Emerg Med J*. 2016;33(11):763-768.

Referente:

Prof.ssa Elisabetta Franco

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione Università degli studi di Roma Tor Vergata

Via Montpellier 1. 00133 Roma

Tel. 06.72596122-Fax 062025285

E-mail: franco@med.uniroma2.it