

**Nuove sfide nella prevenzione per mamma e neonato.
Investire nelle vaccinazioni raccomandate in gravidanza.
L'influenza.**

A cura di: **dr.ssa Anna Franca Cavaliere, dr. Roberto Ieraci, prof. Giovanni Scambia**

Executive Summary

Questo documento comprende le informazioni più recenti relative a influenza e gravidanza.

Si pone come obiettivo la prevenzione – mediante vaccinazione – della malattia e degli outcome avversi materno-feto-neonatali correlati a tale infezione.

La donna in gravidanza è potenzialmente un soggetto ad alto rischio per le complicanze severe da virus influenzali. Questo è dovuto alla combinazione dell'assetto immunitario in gravidanza, delle modificazioni dell'attività respiratoria determinata dall'ingombro dell'utero gravido, e dalle modificazioni cardiovascolari della gravidanza stessa.

A questo si aggiunge il rischio che le infezioni virali "attivino" un eccesso di risposta infiammatoria ad eventuali infezioni batteriche anche di grado minore, concorrendo al rischio di parto prematuro.

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. La vaccinazione infatti, attivando la produzione di anticorpi antivirali specifici, consente di azzerare o minimizzare gli effetti di una eventuale successiva infezione con virus influenzale sia per gli effetti sulla gestante sia sul feto.

I vaccini raccomandati in gravidanza si sono dimostrati sicuri sia per la donna che per il feto.

La vaccinazione antinfluenzale in gravidanza deve essere presentata proattivamente dal personale sanitario, così come previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, come procedura di routine nella assistenza alla gestante e al suo bambino.

Prof Enrico Ferrazzi

Hanno collaborato: **Sofia Guidi, Maria Sara Santicchia, dr.ssa Annalisa Vidiri**

1. Introduzione

La mortalità e morbilità materne e neonatali, sebbene si siano ridotte nell'ultima decade, vedono una quota consistente correlata a cause infettivologiche. La donna in gravidanza ed il neonato sono più vulnerabili ad alcune infezioni, che risultano associate ad elevata morbilità e mortalità e a un maggior rischio di outcome ostetrico avverso.

La vaccinazione in gravidanza, definita anche immunizzazione, è in grado di fornire protezione verso talune infezioni, esprimendo la sua azione non solo sulla donna in gravidanza ma anche sul feto e il neonato, attraverso il trasferimento di anticorpi materni per via transplacentare o attraverso l'allattamento al seno.

In relazione al concepimento e alle azioni di prevenzione, si distinguono vaccinazioni da effettuare in:

- a) epoca preconcezionale
- b) gravidanza
- c) allattamento.

Si tratta di Raccomandazioni presenti da lungo tempo, basate su evidenze scientifiche, espresse da Autorità Internazionali e Nazionali, che, relativamente alla donna in gravidanza, riportano, oltre ai vaccini raccomandati, anche quali vaccini sono controindicati o quali sono effettuabili nella gestante solo in condizioni di rischio particolare.

Tutte le donne in età fertile e, in generale, in epoca pre-concezionale, in previsione di una gravidanza, devono essere protette per varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione. Esiste un rischio di danno embrio-fetale correlato a tali infezioni contratte per la prima volta in gravidanza, in particolare nelle fasi più precoci della gestazione. Il rischio per il neonato e per la madre in caso di varicella è elevato anche in fase peri-partum. Nel caso in cui una gestante non risulti immune contro tali infezioni, è importante vaccinarla subito dopo il parto.

In generale, i vaccini a virus **vivi attenuati** non sono indicati in corso di gravidanza, periodo durante il quale si effettuano routinariamente, in sicurezza, i seguenti **vaccini inattivati**:

- influenza;
- difterite-tetano-pertosse (dTpa).

Relativamente alla vaccinazione antinfluenzale, la raccomandazione ad effettuarla in gravidanza è supportata dalla WHO; nel 2012 (date le complicanze osservate nel corso di pandemia da H1N1) la WHO, per la prima volta, ha indicato le donne in gravidanza come gruppo ad elevato rischio e ha raccomandato che tutte ricevessero la vaccinazione antinfluenzale, indipendentemente dall'epoca di gravidanza.

Nel 2014, 115 (59%) di 194 Stati membri della WHO hanno adottato una policy nazionale di vaccinazione antinfluenzale, e, tra questi, 81 (42%) avevano una policy specifica per la gravidanza. In Europa, il numero dei Paesi che raccomandano la vaccinazione antinfluenzale stagionale per alcune categorie di donne in gravidanza oppure per tutte le donne in gravidanza è aumentato da 10 del 2008-2009 a 22 nel 2010-2011, a 28 nel 2012-2013. In Italia, in riferimento alle vaccinazioni per le donne in età fertile, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 ha previsto una politica di offerta attiva per morbillo parotite-rosolia (MPR) e varicella in fase preconcezionale, per rosolia o varicella (o entrambe) nel post-partum, e per influenza e difterite-tetano-pertosse in gravidanza. In particolare, è riportato in tale documento:

"Anche nei confronti dell'influenza è importante che la donna sia immunizzata durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. Infatti l'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione, di prematurità e basso peso del nascituro e di interruzione di gravidanza. Peraltro, si consiglia la somministrazione anche nella donna in età fertile poiché è stato riportato in letteratura che se una donna era vaccinata prima della gravidanza, la sua probabilità di vaccinarsi anche durante la gestazione era di 4 volte superiore rispetto alle donne non vaccinate in precedenza."

La limitazione correlata all'epoca gestazionale è stata attualmente superata: nel corrente anno la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a tutte le gestanti nel periodo di circolazione del virus, senza specifica del trimestre dellagravidanza.

Il Ministero della Salute, nel documento "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020", inserisce le donne in gravidanza nell'elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, includendole tra le persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza, e raccomanda la vaccinazione suddetta alle "donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza."

Nello stesso documento si legge:

"sensibilizzare sia i medici di medicina generale che i ginecologi/ostetrici sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nelle donne in gravidanza ricordando che la vaccinazione è offerta gratuitamente e che l'OMS nel suo position paper più recente sull'influenza ritiene le gravide come il più importante dei gruppi a rischio per loro stesse e per il feto."

2. Il problema: l'influenza

2a. L'epidemiologia. L'influenza costituisce un importante problema di sanità pubblica: circa un miliardo di casi all'anno a livello globale, 3-5 milioni dei quali di malattia grave e 250-500.000 decessi. I dati riportati a Febbraio 2019 nel corso del meeting ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) - CDC (Centers for Disease Control and Prevention) forniscono il seguente aggiornamento statistico relativo alla influenza nella stagione 2018-2019: nel periodo compreso tra ottobre 2018 e febbraio 2019 si sono registrati da 17.7 milioni a 20.4 milioni di casi di influenza, da 8.2 milioni a 9.6 milioni di visite mediche per tale condizione, da 214 mila a 256 mila casi di ospedalizzazione, e da 13.600 a 22.300 casi di morte da complicanze correlate. Il virus dell'influenza si diffonde ampiamente nella popolazione di ogni età, determinando quadri clinici anche severi e una mortalità elevata, non soltanto tra le persone anziane o con cronicità/fragilità, ma anche nella fascia di età giovanile con o senza comorbidità, tra le donne in gravidanza e soggetti in età infantile-neonatale.

2b. I virus influenzali. L'agente causa dell'influenza è un virus a singolo filamento di RNA con involucro, appartenente alla famiglia degli Orthomyxoviridae. Viene classificato in influenza A, B, C e D: i primi tre ceppi possono causare infezione nell'essere umano e il più diffuso risulta essere il tipo A mentre non sono stati riportati casi di infezione negli umani causati dalla tipologia D. I virus influenzali di tipo A causano infezione anche in un'ampia varietà di animali a sangue caldo, tra cui volatili, suini, equini, e altri mammiferi. I virus influenzali di tipo B e C vengono riscontrati quasi esclusivamente negli umani, sebbene la tipologia B sia stata identificata anche nelle foche e la C nei maiali e nei cani.

I virus influenzali A e B hanno una struttura simile, contengono otto distinti segmenti genetici (ognuno dei quali codifica per almeno una proteina) e presentano sulla superficie tre proteine: HA, NA e la Matrix 2 protein (M2). I virus influenzali di tipo A sono ulteriormente classificati in base alle caratteristiche antigeniche delle glicoproteine di superficie e nello specifico l'emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA). I virus B sono distinti in due lineages, Victoria e Yamagata. Questi subiscono un drift antigenico meno rapidamente rispetto al tipo A. I virus influenzali di tipo C hanno invece sette segmenti e solo una glicoproteina di superficie. Le linee guida della WHO per la nomenclatura dei virus influenzali indicano le seguenti regole: prima viene designata la tipologia del virus (A, B, o C), poi l'ospite (se non umano), luogo di isolamento, numero e anno di isolamento (separati da barre /). Per l'influenza A, i sottotipi della HA (H1-H16) e della NA (N1-N9) vengono indicati tra parentesi. Periodicamente, attraverso un processo di riassortimento caratteristico del virus influenzale A, possono emergere nuovi virus con antigeni unici, che conferiscono un vantaggio selettivo ai ceppi permettendo loro di evadere l'immunità preesistente. Sono, così, emersi quattro maggiori ceppi di virus influenzale causa di 4 pandemie: l'influenza spagnola H1N1 nel 1918, il cui ceppo è sconosciuto (verosimilmente H1N1-like), l'Asiatica H2N2 nel 1957, l'influenza di Hong Kong H3N2 nel 1968 e infine l'influenza aviaria H1N1 nel 2009. Il network di sorveglianza influenzale della WHO ha come importante obiettivo quello di prevedere l'emergenza di nuovi ceppi virali al fine di sviluppare il vaccino specifico per la successiva stagione influenzale.

I virus influenzali nell'uomo possono determinare:

- **pandemia:** epidemia/outbreak globale da un nuovo ceppo di virus influenzale di tipo A che si trasmette in maniera efficace da persona a persona;
- **influenza stagionale (intrapandemica o epidemica):** epidemia/outbreak di influenza A o influenza B che avviene seguendo cicli annuali, solitamente durante le stagioni invernali nelle zone con clima temperato (emisfero settentrionale).

La trasmissione del virus avviene principalmente per via aerea, attraverso inalazione di goccioline, ma è possibile la trasmissione diretta o attraverso il contatto con le mani o con oggetti di uso comune. Il periodo di incubazione di tale agente patogeno va dai 2 ai 5 giorni.

2c. La diagnosi. *Il sospetto di influenza in donne in gravidanza è un'indicazione al test di laboratorio.* Le Linee Guida sulla diagnosi di influenza fanno riferimento alla Infectious Disease Society of America (IDSA) e della United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). In caso di sospetta infezione in soggetti in salute e immunocompetenti non è necessario eseguire esami di laboratorio, ma è sufficiente la valutazione clinica. Al contrario, il sospetto di influenza in individui immunocompromessi, con condizioni mediche croniche, anziani o donne in gravidanza rappresenta un'indicazione al test di laboratorio: un eventuale esito positivo potrebbe modificare la gestione clinica e terapeutica. Si raccomanda di non rinviare la somministrazione della terapia antivirale in attesa dei risultati dei test diagnostici. In questi pazienti, una recente vaccinazione non è motivo di esclusione da analisi, dal momento che il vaccino antinfluenzale garantisce un'efficacia variabile. L'infezione da influenza viene diagnosticata ottenendo un campione dalle vie respiratorie superiori (come un tampone nasofaringeo, un aspirato nasale, o un tampone nasofaringeo combinato con un tampone orofaringeo) che viene utilizzato per testare l'eventuale presenza del virus influenzale. Sono disponibili vari tipi di indagini di laboratorio: i più utilizzati per individuare il virus influenzale sono la RT-PCR convenzionale o la Rapid Molecular Assay.

L'antigene virale può essere individuato nelle cellule e nelle secrezioni del soggetto infetto per diversi giorni, anche quando il virus non è più rilevabile.

2d. La sintomatologia clinica e le complicanze. *Le donne in gravidanza sono ad alto rischio di complicanze da influenza.*

I virus influenzali sono tra le cause più comuni delle infezioni respiratorie negli umani. I sintomi sono conseguenti al coinvolgimento delle cellule epiteliali che rivestono il tratto respiratorio superiore. I siti primari di replicazione virale dell'influenza sono gli epitelii presenti nella trachea, nei bronchi e negli alveoli polmonari. L'influenza si presenta come una malattia respiratoria acuta caratterizzata nella sua forma completa da un esordio improvviso di febbre alta, rinite, tosse, mal di testa, mialgia, prostrazione, malessere generale, e infiammazione delle vie respiratorie superiori e della trachea, nonché vomito e diarrea. I sintomi acuti e la febbre solitamente persistono anche per 7-10 giorni. Nelle settimane successive è possibile che rimanga il senso di debolezza e fatica. Nella maggior parte dei casi, non vi è un prominente coinvolgimento a carico del polmone. Le forme influenzali non fatali coinvolgono prevalentemente il tratto respiratorio superiore e la trachea. I casi di influenza mortali di solito mostrano evidenza di polmonite ed è quasi sempre costante la coesistenza di infezioni batteriche secondarie nelle vie aeree.

Le complicanze più gravi includono la bronchite emorragica e la polmonite (virale primaria o batterica secondaria), che si possono manifestare anche entro poche ore. La polmonite virale fulminante fatale influenzale avviene occasionalmente: dispnea, cianosi, emottisi, edema polmonare e morte possono avvenire anche in meno di 48 ore dall'esordio della sintomatologia. La gravità della malattia e il rischio di sviluppare complicanze severe è maggiore negli anziani e in tutti coloro che sono affetti da altre condizioni patologiche (es. asma, patologie croniche polmonari o cardiache, diabete mellito).

I bambini molto piccoli e le donne in gravidanza costituiscono un gruppo particolarmente ad alto rischio, poiché possono presentare sintomatologia tale da richiedere ospedalizzazione o ricovero in reparti di terapia intensiva. Talora tali complicanze sono fatali. I dati che derivano da Paesi ad alto sviluppo indicano che la donna in gravidanza è a maggior rischio di complicanze da influenza, in confronto sia con le donne non gravide in età fertile sia con la popolazione generale. Tale elevato rischio è correlabile alle numerose modificazioni fisiologiche, in particolare cardiovascolari, respiratorie e immunitarie, che avvengono durante la gestazione. Di fatto, le donne in gravidanza si sono dimostrate particolarmente vulnerabili ai virus influenzali causa di pandemie, mostrando fino al 45% di aumentata morbilità e mortalità. Nel corso della pandemia H1N1 del 2009 le donne in gravidanza erano 7.2 volte più a rischio di ospedalizzazione per complicanze serie correlate all'influenza rispetto alle donne non in gravidanza. Durante tale pandemia, le gestanti hanno rappresentato il 6.4% di tutte le ospedalizzazioni e il 4.3% di tutti i decessi H1N1 relativi. Oltre la metà delle donne ospedalizzate per infezione da H1N1 avevano, tuttavia, una seconda condizione preesistente come asma, ipertensione e diabete. In particolare, le donne con asma rappresentavano il 43.5% delle morti dopo aver contratto il virus influenzale in gravidanza. La suscettibilità ai danni derivati dall'influenza non è uniforme nel corso delle settimane gestazionali e il maggior rischio di complicanze (ad es. polmonite, scompenso cardiaco, miocardite...) si registra nel secondo e nel terzo trimestre, quando la necessità di ospedalizzazione si verifica con frequenza aumentata di 4 volte. In relazione all'outcome gestazionale, relativamente alla infezione da virus influenzale, si è rilevato un maggior rischio di aborto, parto prematuro, natimortalità e basso peso alla nascita. Report clinici di sindromi simil-influenzali durante la gravidanza sono stati correlati ad un rischio di 5 volte aumentato di morbilità e mortalità perinatali. In corso di pandemia del 2009, l'incidenza di parto prematuro è aumentata da 7 a 39 ogni mille nati e l'incidenza di natimortalità da 6 a 27 ogni mille nati. Nello specifico le gravide risultate positive per H1N1 avevano più rischio di nati di basso peso rispetto a donne affette da sindromi simil-influenzali non causate dal ceppo pandemico.

L'influenza risulta correlata a maggior severità nell'infanzia in particolare nella fascia di età inferiore ai 2 anni: è una delle maggiori cause di ospedalizzazione, con elevata morbilità e mortalità al di sotto dei 6 mesi di vita.

L'infezione da virus influenzale - come altre cause di perturbazioni delle condizioni fetali - potrebbe avere conseguenze patologiche persistenti anche nell'età adulta, che, secondo "l'ipotesi di Barker", troverebbero spiegazione in modificazioni epigenetiche.

2e. L'iperpiressia/ipertermia e il rischio teratogeno. *Si ipotizza un potenziale rischio embriogenetico da ipertermia/ipertermia prolungata con alta temperatura corporea materna.*

La febbre materna, durante il periodo periconcezionale e per tutto il periodo embriogenetico, è stata associata ad un aumentato rischio di schisi orale, difetti cardiaci congeniti e in particolare difetti del tubo neurale. Gli effetti teratogeni dell'ipertermia sono stati evidenziati già da studi sperimentali a partire dagli anni '60. Studi condotti sugli animali hanno concluso che l'esposizione prenatale ad una elevata temperatura corporea poteva causare una aumentata prevalenza di eventi avversi nella prole, inclusi difetti sia strutturali che funzionali, che potevano manifestarsi come ritardo della crescita, malformazioni o morte fetale, oppure come complicanze a lungo termine (alterazioni comportamentali e cognitive). Diverse osservazioni condotte negli esseri umani hanno associato la febbre in gravidanza a difetti congeniti. L'evidenza più robusta è stata riportata per i difetti del tubo neurale, per i

difetti cardiaci congeniti e per le schisi orali, nelle quali si stimerebbe che il rischio aumenti dall'1.5 a 3 volte in seguito a febbre materna nel primo trimestre di gestazione. Alcune evidenze, ma non tutte, supportano l'associazione di tale esposizione con altri difetti, come deficit dello sviluppo oppure aumentata mortalità. È possibile che la febbre, in alcuni studi, rappresentasse un sintomo di infezioni più gravi. Vi sono varie ipotesi circa i meccanismi attraverso i quali la febbre interferisce in epoca prenatale: se si manifesta un'infezione durante la gravidanza, il sistema immunitario materno si mobilita alterando il numero di citochine nell'ambiente fetale. L'ipertermia interferisce con la sintesi proteica e tale meccanismo può comportare distruzione della membrana plasmatica, morte cellulare, necrosi o apoptosi, danno vascolare e infarto della placenta. Tali eventi possono a loro volta causare gravi malformazioni fetali o morte fetale. La natura di tali alterazioni potrebbe essere dipendente dalle seguenti variabili: temperatura raggiunta, durata della febbre e epoca di gestazione in cui si manifesta la febbre. Il primo trimestre di gravidanza è, plausibilmente, il periodo in cui si concentrano gli effetti teratogeni. Vi è una scarsa numerosità degli studi relativi agli effetti fetali da iperpiressia materna nella seconda metà e negli ultimi stadi della gestazione.

2f. La terapia farmacologica. È raccomandato il trattamento farmacologico per la gestante con influenza. In caso di iperpiressia materna da virus influenzale è indicato trattare prontamente tale sintomatologia. La terapia antibiotica non è il trattamento per la febbre da virus e va riservato solo ai casi di co-infezione batterica.

L'analgésico ed antipiretico più comunemente utilizzato in gravidanza a qualsiasi epoca è il paracetamolo. Si stima che venga utilizzato da oltre il 65% delle donne durante la gravidanza in USA e da oltre il 50% in Europa. Ha un potenziale epatotossico ma è considerato tra le opzioni più sicure in gravidanza. Non vi sono evidenze di rilievo che tale farmaco sia associato a difetti congeniti strutturali. Tuttavia, un determinato numero di evidenze ipotizzano che il suo utilizzo in gravidanza si possa associare ad un maggior rischio di asma e alterazioni immunologiche; uno studio recente (2016) ha riportato una associazione con modificazioni funzionali della sfera comportamentale e cognitiva. La Review di Bauer et al. (2018) conclude che, in seguito ad esposizione prenatale prolungata a paracetamolo, in particolare, per uso prolungato nelle fasi gestazionali più avanzate, si potrebbe evidenziare un aumentato rischio di outcome avverso nello sviluppo neurologico. Si tratta di dati che non possono essere assolutamente considerati conclusivi e che dovranno essere verificati e confermati con ulteriori studi ampi e rigorosi. Da rilevare che, in alcuni recenti studi epidemiologici è indicata una possibile correlazione tra infezione da virus influenzale in epoca prenatale ed effetto negativo sullo sviluppo neuro-comportamentale, in particolare qualora l'esposizione avvenga in epoca precoce di gravidanza. Il meccanismo alla base dell'interferenza sullo sviluppo cerebrale non è noto. Si ipotizza che l'ipertermia possa essere la causa determinante.

Il paracetamolo, il cui uso non deve essere indiscriminato, è attualmente considerato farmaco di scelta per abbassare la temperatura corporea della donna in gravidanza, in particolare proprio nel terzo trimestre quando gli antinfiammatori non steroidei sono controindicati.

L'iperpiressia infatti è un fattore di rischio e deve essere prontamente trattata.

Oltre al controllo della temperatura, date le possibili conseguenze - talora gravi - da influenza in gravidanza, ACOG ed CDC (2018) raccomandano gli inibitori della neuraminidasi. Si tratta di antivirali dimostrati efficaci contro i virus influenzali A e B e utilizzati per il trattamento, e, in talune situazioni, per la profilassi dei soggetti esposti al virus¹. Nelle gravide infette, CDC ed ACOG raccomandano il trattamento con oseltamivir, poiché, in confronto con gli altri farmaci antivirali, presenta un numero maggiore di studi a favore di sicurezza e benefici. La sua somministrazione è possibile in ogni trimestre di gravidanza. Nonostante tale raccomandazione, il numero di gravide a cui oseltamivir viene somministrato è basso (<20%).

2g. Aree di ricerca. Serviranno ulteriori ricerche per determinare il ruolo della febbre, e se l'utilizzo dei farmaci antipiretici attenui o meno le associazioni appena osservate.

2h. Prevenzione ambientale. Le donne nel periodo preconcezionale o in gravidanza dovrebbero prendere delle misure di prevenzione contro le infezioni. In periodi epidemici (di regola novembre-febbraio) se si lavora in ambienti esposti al pubblico senza barriere, la gestante dovrebbe anche se vaccinata indossare apposite mascherine e avere a disposizione gel per lavarsi le mani con frequenza. Simili precauzioni valgono se la gestante vive in famiglia con bimbi in età prescolare e scolare.

¹ (Assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza: ACOG Committee Opinion No. 753, 2018; Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza, 2019).

3. La soluzione: la vaccinazione contro l'influenza in gravidanza

In gravidanza, il vaccino anti-influenzale rimane la strategia migliore per prevenire l'infezione virale, la sintomatologia correlata, le complicanze e il ricorso ai farmaci.

L'influenza è un evento stagionale, con caratteristiche epidemiologiche e cliniche ben note. È possibile attuare la prevenzione della malattia attraverso la vaccinazione antinfluenzale, che è sicura ed efficace per ridurre l'impatto dell'epidemia, della morbosità e della mortalità associate nonché degli elevati costi diretti e indiretti per la gestione degli episodi acuti e delle complicanze, anche gravi, che possono conseguire.

La somministrazione del vaccino antinfluenzale inattivato nelle donne in gravidanza è universalmente raccomandata al fine di:

- proteggere la donna: la gestante presenta maggiori rischi di complicanze in caso di influenza, inclusa aumentata mortalità;
- proteggere il feto e la gravidanza: permette di ridurre il rischio di aborto e di perdita fetale, di parto pretermine e di anomalie della crescita fetale;
- proteggere il neonato: i nati con meno di 6 mesi sono a maggior rischio di ospedalizzazione per complicanze correlate all'influenza e a maggior rischio di mortalità. I dati pubblicati supportano che la vaccinazione in gravidanza è efficace (*vaccine effectiveness*) e sicura (*safety*) per madre e nascituro.

3a. Efficacia della prevenzione vaccinale (Vaccine Efficacy). La vaccinazione in gravidanza ha mostrato una efficacia nel prevenire l'infezione in oltre il 50% dei casi nella gestante e in oltre il 60% dei casi nel neonato, e ha mostrato nei restanti casi una riduzione della gravità della infezione, misurabile con una riduzione della necessità di ospedalizzazione sia per la donna che per il nascituro.

In relazione all'outcome neonatale, si è evidenziato che, in termini di parto prematuro, basso peso, e basso APGAR score, i nati da donne con H1N1 nel corso della pandemia del 2009 erano a maggior rischio rispetto al gruppo di controllo. Il rischio era significativo e si rilevava, in particolare, nel gruppo di donne con infezione severa e con necessità di ricovero in ICU. Non vi erano invece differenze significative in chi mostrava una forma lieve rispetto al gruppo di controllo. Un recentissimo studio del 2019 riporta che nel 2009 le donne in gravidanza con infezione da H1N1 mostravano, rispetto alle donne non colpite, maggior rischio di eventi avversi alla nascita, come il parto prematuro. La vaccinazione sembrerebbe ridurre notevolmente il rischio di parto prematuro (circa del 40-70%) e il rischio di patologia di crescita. Una review di 7 studi clinici ha concluso che la vaccinazione materna riduce la probabilità di morte neonatale rispetto alle donne non vaccinate.

3b. Sicurezza. Il vaccino antinfluenzale è sicuro per la mamma e per il nascituro. Non sono state rilevate associazioni tra vaccinazione in gravidanza e aumentato rischio di effetti negativi sulla donna, né di complicanze ostetriche o di un aumentato rischio teratogeno.

Un solo studio, Donahue JG et al. (2017), riporta un aumentato rischio di aborto precoce in un gruppo di donne sottoposte a vaccinazione antinfluenzale nel primo trimestre (vaccino inattivato contenente pH1N1). Il vaccino risultava somministrato in una finestra temporale compresa tra 1 e 28 giorni prima dell'evento avverso. Il limite principale di questo studio era tuttavia la non omogeneità tra i controlli e i casi. Infatti, tra i casi vi era maggior presenza di donne con età più avanzata, fumo in gravidanza, storia di ≥ 2 aborti, origine Afro-Americana. Lo stesso studio rilevava un rischio di aborto anche per donne che avevano ricevuto l'anno precedente il vaccino contro H1N1. Va sottolineato che, inoltre, non si è in grado di ravvedere il meccanismo biologicamente plausibile che giustifichi tale associazione, peraltro non segnalata da altri Autori che hanno condotto studi analoghi.

3c. Timing della vaccinazione in gravidanza. *La somministrazione del vaccino antinfluenzale è raccomandata in ogni trimestre di gravidanza.*

La raccomandazione universalmente più adottata è di vaccinare ad ogni gravidanza tutte le donne nel periodo di circolazione del virus, indipendentemente dal trimestre. Questa scelta supera, laddove persistesse ancora, la limitazione a vaccinare solo le donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza; sulla base di evidenze scientifiche, il vaccino può e deve essere somministrato anche nel primo trimestre. La raccomandazione a effettuare la vaccinazione materna in ogni epoca di gravidanza era stata già fornita da ACOG e CDC-ACIP dal 2004 e dalla WHO dal 2012.

In Italia, il Ministero della Salute nel documento "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020" inserisce le donne in gravidanza nell'elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, e raccomanda la vaccinazione suddetta alle "donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza." Viene così superato da quest'anno il limite del II-III Trimestre che era indicato nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019.

Vi sono differenze di risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale nella donna in base all'epoca gestazionale in cui si effettua la somministrazione del vaccino. Si ipotizza che, con l'avanzare delle settimane di gravidanza, si verifichi una riduzione qualitativa e quantitativa delle risposte sistemiche di anticorpi ad antigeni virali somministrati mediante vaccino. Tali risultati suggeriscono l'importanza delle tempistiche vaccinali al fine di massimizzare la protezione delle madri e dei nati; la vaccinazione sin da epoche precoci di gravidanza potrebbe determinare migliori risposte anticorpali all'antigene vaccinale e una protezione più elevata contro l'influenza. Ne consegue che le donne in gravidanza produrrebbero una risposta anticorpale più bassa ad alcuni antigeni influenzali quando ricevono il vaccino in stadi più avanzati di gestazione, ciò potrebbe spiegare i tassi maggiori di ospedalizzazione per influenza e complicanze osservate nelle gestanti in epoche più prossime al parto. In precedenti studi si era dimostrato, invece, che la risposta immunitaria materna da vaccino era indipendente rispetto al trimestre di gravidanza in cui veniva effettuata.

4. La protezione del neonato

La vaccinazione materna in gravidanza aumenta significativamente il titolo di anticorpi presenti alla nascita sia nel sangue materno che nel sangue cordonale, fornendo protezione al neonato nei primi mesi di vita.

La vaccinazione antinfluenzale non è effettuata nei nati con meno di 6 mesi, epoca caratterizzata da una alta suscettibilità all'infezione e rischio di complicanze. Esistono strategie per la protezione del neonato.

4a. Immunizzazione passiva del neonato mediante vaccinazione materna. La vaccinazione in gravidanza aumenta significativamente il titolo anticorpale specifico sia nella donna che nel neonato: questa "strategia" è definita immunizzazione passiva del neonato ed è stata ben stabilita contro la pertosse (vaccinazione materna dTpa). È stato rilevato, in uno studio recente, che anche le donne che non ricevono il vaccino antinfluenzale in gravidanza forniscono una quota di anticorpi specifici anti-influenza ai nati, in particolare nella stagione influenzale, probabilmente in conseguenza all'esposizione naturale al virus. Gli studi confermano che la vaccinazione in gravidanza si correla ad un più elevato titolo anticorpale nei nati, che risultano maggiormente protetti. I livelli anticorpali verso H1N1 nel sangue cordonale sono risultati significativamente più elevati nei nati da madri vaccinate nel II e III trimestre. Non vi erano differenze statisticamente significative in titolo anticorpale nel sangue cordonale nei nati da madri vaccinate nel I trimestre rispetto ai nati di madri non vaccinate. Non è ben chiarito il motivo per cui il titolo di anticorpi alla nascita non sia significativamente maggiore in madri vaccinate nel I trimestre, rispetto alle gravide non vaccinate. Il grado di protezione neonatale risultava significativamente più basso se la vaccinazione materna era effettuata meno di 4 settimane dal parto. Considerando la potenzialità di protezione in base alla distanza dalla sua esecuzione dal parto, tanto più vicina al momento della nascita avviene la vaccinazione materna, tanto minore è la quota di anticorpi trasferita al nascituro. Le differenze nei titoli anticorpali presenti nei neonati dopo vaccinazione materna al secondo o al terzo trimestre di gravidanza sono presumibilmente il risultato di un trasferimento cumulativo transplacentare di anticorpi. Se la vaccinazione viene effettuata a metà della gravidanza, vi è maggior tempo disponibile in cui la madre possa produrre anticorpi da trasferire a feto. Si ipotizza che la differenza di concentrazione di anticorpi tra sangue materno e sangue cordonale (dove è più elevata) a termine di gestazione possa essere determinata anche dall'incremento di diluizione serica nel sangue materno man mano che la gravidanza procede. Le immunoglobuline materne, in particolare le IgG, sono trasportate dalla madre al feto attraverso la placenta; il passaggio è facilitato dal recettore FcRn, la cui efficienza nel trasporto aumenta con le settimane gestazionali e si ipotizza che sia massima nel III trimestre. Gli anticorpi materni persistono nel neonato per almeno 2-3 mesi e sono in grado di conferire immunità passiva allo stesso: ciò significa che vaccinare la madre in gravidanza ha il potenziale di proteggere sia da donna che il nascituro. Gli effetti di protezione sul neonato, sia per influenza stagionale che per influenza pandemica, sono stati valutati in diversi Studi. La vaccinazione materna con vaccino antinfluenzale stagionale 2010-2011, effettuata almeno 2 settimane prima del parto, ha determinato un aumento di 5-17 volte del titolo anticorpale rilevato nel sangue cordonale e ha aumentato di 6-34 volte la protezione nei nati, in base al ceppo e all'intervallo tra vaccinazione ed il parto. In maniera simile, i dati derivati da vaccinazioni effettuate dal 2002-2005 suggeriscono che i nati da madre vaccinate contro l'influenza mostravano titoli anticorpali alla nascita e dopo 2-3 mesi più elevati rispetto ai nati di donne non vaccinate, ma non dopo 6 mesi di età neonatale. L'immunizzazione passiva riduce del 45-63% l'influenza confermata da dati laboratoristici tra i neonati. In USA, l'efficacia della vaccinazione somministrata in gravidanza era pari a 45-92% in termini di prevenzione di necessità di ospedalizzazione dei neonati al di sotto dei 6 mesi di età. In Inghilterra, durante la stagione influenzale 2013-2014, la vaccinazione ha permesso di prevenire il 71% delle infezioni da influenza nei nati con meno di 6 mesi e il 64% dei ricoveri dei neonati con indicazione influenza. I risultati ottenuti in Bangladesh, Nepal, Mali e Sud-Africa mostrano come la vaccinazione materna è in grado di ridurre le complicanze da infezione del virus influenzale e, in particolare, quelle respiratorie neonatali (oltre che materne).

4b. “Cocooning” come strategia complementare. La vaccinazione effettuata anche in prossimità del parto, dunque in un periodo in cui fisiologicamente non si avrà il tempo necessario per la produzione materna di immunoglobuline in adeguata quantità e il passaggio transplacentare, ha come finalità non solo di proteggere la donna in allattamento, ma anche di esercitare l'effetto cocooning: la prevenzione dell'infezione materna riduce la trasmissione da madre a bambino. Poiché la protezione offerta al neonato mediante immunizzazione passiva non è garantita nella totalità dei casi, per proteggere lo stesso dalla influenza è importante vaccinare tutti i componenti familiari o, in generale, le persone a stretto contatto.

4c. Allattamento e vaccinazione antinfluenzale. La vaccinazione stagionale dovrebbe essere proposta ed effettuata in tutte le donne che sono in allattamento nel periodo di circolazione del virus e che non hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale in gravidanza. L'allattamento, in generale, rafforzerebbe la risposta immune del neonato mentre in caso di allattamento artificiale il neonato è maggiormente predisposto a contrarre il virus.

4d. Vaccinazione in ambito lavorativo. Gli operatori sanitari, come tutto il personale a contatto con mamma e neonato, devono essere vaccinati contro l'influenza, al fine di tutelare sé stessi e gli altri da malattie trasmissibili e prevenibili. Anche il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 fornisce informazioni molto chiare a riguardo, indicando che *“l'immunizzazione attiva riveste un ruolo non soltanto di protezione del singolo operatore, ma soprattutto di garanzia nei confronti dei pazienti, ai quali l'operatore potrebbe trasmettere l'infezione determinando gravi danni e addirittura casi mortali”*.

5. I vaccini contro i virus influenzali

In gravidanza sono attualmente utilizzati vaccini inattivati quadrivalenti (QIV) o trivalenti (TIV) senza adiuvante e coltivati su uova embrionate di pollo.

All'interno del WHO, il GISRS (Global Influenza Surveillance & Response System) è un network globale di sorveglianza dei virus influenzali e della loro diffusione. Le sue funzioni si esplicano in: monitorare i virus influenzali causa di epidemie stagionali nell'uomo, nonché epidemie zoonotiche e potenziali pandemie; fornire la raccomandazione circa la composizione dei vaccini influenzali per la stagione successiva (2 volte l'anno per i 2 emisferi); sviluppare i virus candidati alla produzione dei vaccini antinfluenzali (candidate vaccine viruses - CVV). Ad oggi, circa il 90% dei vaccini antinfluenzali in commercio viene prodotto mediante crescita nelle uova (egg-based). I vaccini egg-based presentano limiti e problematiche legati al mismatch antigenico tra ceppi vaccinali e circolanti, al drift antigenico (mutazioni egg-adaptive) e alla tecnologia di produzione (basso tasso di isolamento del virus, relativi lunghi tempi di produzione, passaggi di manipolazione «aperti»). Dal 2016, l'FDA ha approvato l'utilizzo di vaccini antinfluenzali prodotti su coltura cellulare (cell-based) da rene di cane (MDCK - Madin-Darby Canine Kidney cells). I vaccini prodotti a partire dai CVV cell-based possono presentare una maggior similarità con i ceppi circolanti e possono, quindi, offrire una maggior protezione rispetto a quelli realizzati partendo da CVV egg-based. In gravidanza sono attualmente utilizzati vaccini inattivati quadrivalenti (QIV) o trivalenti (TIV) senza adiuvante e coltivati su uova embrionate di pollo, che possono essere usati in tutte le fasi della gestazione. La maggior quantità di dati di sicurezza relativi all'uso in gravidanza è disponibile per il vaccino antinfluenzale inattivato quadrivalente (eIIV4) preparato con virus frammentati (split virus), prodotto in uova. I dati relativi all'uso in gravidanza del vaccino inattivato dell'influenza quadrivalente (ccIIV4), contenente l'antigene di superficie (subunità), prodotto su colture cellulari, sono in numero più limitato. In relazione al vaccino antinfluenzale trivalente prodotto in cellule di mammifero (TIVc), sulla base dei dati di tossicità della riproduzione e dello sviluppo relativi, non si prevede un aumento del rischio di anomalie dello sviluppo. In Italia sono disponibili vaccini trivalenti [2 sottotipi A: A(H1N1) e A(H3N2), e 1 lineage B] e quadrivalenti [2 sottotipi A: A(H1N1) e A(H3N2), e 2 lineages B], split e a subunità inattivati che contengono gli antigeni virali (H e N) derivati da ceppi di virus circolanti sul campo o da loro riassortanti genetici correlati alle più recenti varianti del tipo B e dei sottotipi A/H3N2 e A/H1N1. La presentazione antigenica è condizionante nell'evoluzione degli allestimenti vaccinali. Nel caso del vaccino split, derivato dalla frammentazione dei virioni, la presentazione antigenica è sub-ottimale, quindi l'immunogenicità è ridotta e vi è meno reattogenicità. Nel caso del vaccino a subunità, ancora originato da un'ulteriore frammentazione virale in quanto composto a emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N), l'immunogenicità è penalizzata e vi è una migliore tollerabilità. Numerosi dati in materia di sicurezza dei vaccini influenzali inattivati sono disponibili per il secondo e il terzo trimestre, rispetto al primo trimestre; tuttavia i dati relativi all'utilizzo mondiale di vaccini influenzali inattivati, incluso il vaccino influenzale trivalente inattivato, non indicano alcun evento sfavorevole sul feto ed esiti materni attribuibili al vaccino.

5a. Tollerabilità dei vaccini e “side effects”. *I vaccini antinfluenzali presentano un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.*

Il vaccino inattivato non contiene virus vivi e non può causare influenza. Le manifestazioni più comunemente riportate, e solo da una quota di pazienti, riguardano una lieve dolenzia, tumefazione ed eritema nel sito di inoculo. Le reazioni locali importanti sono estremamente rare e gli eventi avversi sistemici, benché segnalati, non sono più frequenti che con il placebo. Altre reazioni, soprattutto in soggetti mai vaccinati in precedenza, consistono in malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e dalla durata di 1 o 2 giorni. Sono segnalate anche reazioni allergiche del tipo ipersensibilità immediata. Non è stata dimostrata l'associazione tra i vaccini antinfluenzali in uso e l'aumento della frequenza della sindrome di Guillain-Barré. Non vi sono correlazioni con l'autismo. Il dato che emerge dagli studi è che il vaccino antinfluenzale effettuato in gravidanza è perfettamente tollerato e sicuro sia per donna che per il nascituro e offre protezione ad entrambi.

5b. Co-somministrazione. È possibile somministrare il vaccino antinfluenzale ed il vaccino dTpa nella stessa paziente gravida. Pur in mancanza di evidenze specifiche, la Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni 2018, approvata dal NITAG (National Immunization Technical Advisory Group) e dal Consiglio Superiore di Sanità, ha ribadito che le immunoglobuline specifiche anti-D in gravide non immunizzate con Fattore Rh negativo e partner Rh positivo possono essere somministrate simultaneamente a tutti i vaccini inattivati in siti differenti, o con qualsiasi intervallo tra le dosi.

6. Il dialogo con la gestante

La vaccinazione antinfluenzale in gravidanza, al pari della vaccinazione contro la pertosse, rappresenta un intervento di prevenzione nei confronti della salute della gestante e del neonato, nonché dell'esito della gravidanza.

Nonostante i vantaggi che derivano dalla vaccinazione materna per influenza e pertosse e dalla conseguente immunizzazione neonatale, la sua attuazione non è ancora entrata nella pratica routinaria ed è spesso estremamente limitata a causa di barriere culturali e organizzative.

Vi sono diversi fattori che influenzano l'accettazione materna della vaccinazione durante la gravidanza, come il livello di educazione, la condizione lavorativa e la parità, ma diversi studi riconoscono che, tra le principali motivazioni, vi è la mancanza di informazione circa la raccomandazione di effettuare le vaccinazioni alle gestanti e di certezza sulla sicurezza di tale pratica.

Dal punto di vista delle pazienti, le vaccinazioni sono spesso percepite come limitate per sicurezza ed efficacia, non necessarie o addirittura rischiose per sé stesse o per il feto o per il neonato; tale scarsa conoscenza dei rischi di malattia, della sicurezza e dell'efficacia dei vaccini è stata spesso citata come barriera durante la gravidanza. Ciò sottolinea la necessità di una più chiara informazione in questo settore.

Le future mamme ricevono numerose indicazioni igienico-comportamentali, prescrizioni e informazioni sulla diagnosi e sugli screening prenatali. In tale scenario, le vaccinazioni non vengono percepite come prioritarie, in particolare se non sono state raccomandate in maniera chiara dal medico o dall'ostetrica.

Per quanto concerne le indicazioni fornite dai sanitari, studi effettuati in paesi come il Belgio e l'Inghilterra, dove la vaccinazione per pertosse è raccomandata in ogni gravidanza e quella antinfluenzale nella stagione opportuna, rilevano che le informazioni più esaustive venivano fornite dal medico (ginecologo, generalista). Tra le ostetriche inglesi, invece, la gran parte riconosceva l'utilità delle vaccinazioni in gravidanza sopracitate, ma molte di loro desideravano un maggior accesso alle prove di efficacia: solo 1 ostetrica su 4 si sentiva adeguatamente preparata per discutere di tale argomento. Tra le evidenze, è da mettere in risalto che la compliance alla vaccinazione da parte delle pazienti è elevata (da 5 a 50 volte superiore) se la raccomandazione è fornita dal medico o dal personale sanitario qualificato.

Quando si raccomanda la vaccinazione in gravidanza, è importante ricordare che la donna si affida al medico e alla ostetrica e che l'obiettivo, oltre alla salute della donna e all'outcome gestazionale, è la salute del nascituro che può essere garantita sin da prima della nascita attraverso il patrimonio anticorpale che la madre, attraverso la placenta, trasmette al feto.

Le strategie di comunicazione per le donne in gravidanza dovrebbero concentrarsi sulla comprensione di rischi/benefici della immunizzazione rispetto alla malattia, e di come la vaccinazione protegga il neonato. Tale informazione è un fattore determinante affinché la gestante decida di vaccinarsi; le raccomandazioni fornite dagli operatori sanitari sono infatti il fattore più significativo nella decisione di vaccinarsi da parte delle donne.

La strategia di comunicazione dovrebbe muovere dal semplice concetto che la normale assistenza al percorso della gestazione a basso rischio prevede la vaccinazione antinfluenzale nei periodi epidemici e la vaccinazione antipertosse. In effetti così risulta dal PNPV del 2017, così come sono previsti gli screening infettivologici, per le

anomalie cromosomiche e la esecuzione della coltura microbiologica vagino-rettale per la prevenzione con terapia antibiotica della infezione neonatale precoce da streptococco beta emolitico. In tutti questi casi la informazione alla gestante deve essere ed è attualmente proattiva e semmai è la gestante a rifiutare la routine assistenziale proposta (opt-out).

Le vaccinazioni devono diventare di routine nella cura prenatale e deve essere eliminata l'incomprensione tra sanitari e pazienti. In tale ottica, è importante che il personale sanitario sia aggiornato sulle linee guida correnti e che acquisisca una modalità corretta per comunicare con sicurezza e convinzione alla paziente.

È molto utile impiegare, nel dialogo con la gestante, materiale illustrativo di supporto, usufruendo degli opuscoli informativi disponibili sui siti delle Società Scientifiche o Enti autorevoli come il Center for Disease Control and Prevention statunitense, il Public Health England o il Ministero della Salute italiano; anche le schede tecniche dei vaccini dovrebbero costituire un riferimento nel corso del dialogo con la donna in gravidanza, facendo presente che i dati e le informazioni in esse disponibili sono stati autorizzati a livello europeo dall'European Medicine Agency (EMA).

7. Conclusioni

La cultura vaccinale deve essere uniforme e condivisa da operatori sanitari e donne in gravidanza nonché in età fertile; deve essere mirata ad eliminare ambiguità che creano esitanza verso la vaccinazione.

Da un punto di vista organizzativo, l'ideale sarebbe prevedere un'unica modalità operativa che garantisca di intercettare la gestante nel periodo adeguato per proporre la vaccinazione. La vaccinazione dovrebbe essere effettuata, pertanto, direttamente negli ambulatori della gravidanza e nei punti nascita, durante i controlli routinari.

Il Ginecologo deve essere parte attiva, insieme alla Sanità Pubblica ed altre figure di riferimento per la gestante come i pediatri, i medici generalisti o le ostetriche, per allestire un percorso volto all'offerta vaccinale in gravidanza.

Il vaccino è una opportunità di salute irrinunciabile e, in ambito ostetrico, offre protezione alla donna, al neonato e alla gravidanza.

Key points

- **La donna in gravidanza, essendo tra le persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza, è inserita nell'elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente**
- **La vaccinazione contro l'influenza effettuata in gravidanza ha come finalità la protezione della gestante, di prevenzione del parto prematuro, e del neonato (immunizzazione passiva)**
- **Il vaccino in uso in Italia per la vaccinazione materna antinfluenzale è quadrivalente o trivalente, a componente inattivata, senza adiuvanti, la cui formulazione è annualmente indicata dalla WHO**
- **Il vaccino va somministrato a tutte le gestanti ad ogni gravidanza nel periodo di circolazione del virus**
- **La somministrazione del vaccino è raccomandata ad ogni epoca gestazionale, incluso il I trimestre**
- **Il vaccino antinfluenzale stagionale può essere somministrato nella gestante in concomitanza con il vaccino contro la pertosse (dTpa)**

Bibliografia

ACOG Committee Opinion No. 732: Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Apr;131(4):e109-e114.

ACOG Committee Opinion No. 753: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza. *Obstet Gynecol.* 2018 Oct;132(4):e169-e173.

Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012: *Wkly Epidemiol Rec.* 2012 Nov 23;87(47):461-76.

Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Takhar HS, Shaw SF, Im TM, Chiu VY, Jacobsen SJ. Association between seasonal influenza vaccination with pre- and postnatal outcomes. *Vaccine.* 2019 Mar 22;37(13):1785-1791.

Lwin S, San Yi M, Shi Leong M, Suharjono H, Moe Nwe T. Influenza A Viral Infection with Septic Shock in Pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2019*, Article ID 2470352, 4 pages.

Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 2017 Nov 27;13(11):e1006757.

Triggianese P, Perricone C, Chimenti MS, De Carolis C, Perricone R. Innate Immune System at the Maternal-Fetal Interface: Mechanisms of Disease and Targets of Therapy in Pregnancy Syndromes. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Oct;76(4):245-57.

Xu YY, Wang SC, Li DJ, Du MR. Co-Signaling Molecules in Maternal-Fetal Immunity. *Trends Mol Med.* 2017 Jan;23(1):46-58.

Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity.* 2018 Sep 18;49(3):397-412.

Littauer EQ, Skountzou I. Hormonal Regulation of Physiology, Innate Immunity and Antibody Response to H1N1 Influenza Virus Infection During Pregnancy. *Front Immunol.* 2018; 9: 2455.

Carlisle N, Seed PT, Gillman L. Can common characteristics be identified as predictors for seasonal influenza vaccine uptake in pregnancy? A retrospective cohort study from a South London Hospital. *Midwifery.* 2019 May;72: 67-73.

Laake I, Tunheim G, Robertson AH, Hungnes O, Waalen K, Håberg SE, Mjaaland S, Trogstad L. Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018 Oct 22;18(1):525.

Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, Lofy KH, Acosta M, Louie JK, Jones-Vessey K5, Stanfield V, Yeung A, Rasmussen SA. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res.* 2019 Jan 15;111(2):88-95.

Borren I, Tambs K, Gustavson K, Schjølberg S, Eriksen W, Håberg SE, Hungnes O, Mjaalan. Early prenatal exposure to pandemic influenza A (H1N1) infection and child psychomotor development at 6 months – A population-based cohort study. *Early Hum Dev.* 2018 Jul;122:1-7.

Dawood FS, Hunt D, Patel A, Kittikraisak W, Tinoco Y, Kurhe K, Soto G, Hombroek D, Garg S, Chotpitayasunondh T, Gonzales O, Bhargav S, Thompson MG, Chotpitayasunondh B, Florian R, Prakash A, Arriola S, Macareo L, Das P, Cabrera S, La Rosa S, Azziz-Baumgartner E; Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) Study Working Group. The Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries. *Reprod Health.* 2018; 15: 159.

Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, Franck V, Hanssens L, Miller J, Bekkat-Berkani R, Kandeil W, Prado-Cohrs D, Vyse A. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? *nn Med.* 2018 May;50(3):193-208.

Munoz FM, Jamieson DJ. Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2019 Apr;133(4):739-753.

Puig-Barberà J, Mira-Iglesias A, Burtseva E, Cowling BJ, Serhat U, Ruiz-Palacios GM, Launay O, Kyncl J, Koul P, Siqueira MM, Sominina A; Global Influenza Hospital Surveillance Network. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015-2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Infect Dis*. 2019 May 14;19(1):415.

Baselga-Moreno V, Trushakova S, McNeil S, Sominina A, Nunes MC, Draganescu A, Unal S, Koul P, Kyncl J, Zhang T, Khatbayeva A, Ben-Salah A, Burtseva E, Puig-Barberà J, Díez-Domingo J; Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016-2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. 2019 May 2;19(1):487.

Mølgaard-Nielsen D, Fischer TK, Krause TG, Hviid A. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants. *J Intern Med*. 2019 Oct;286(4):469-480

Donzelli A. Influenza Vaccinations for All Pregnant Women? Better Evidence Is Needed. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep 18;15(9). pii: E2034.

Donzelli A. Influenza vaccination for all pregnant women? So far the less biased evidence does not favour it. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2159-2164.

Fletcher JM. The effects of in utero exposure to the 1918 influenza pandemic on family formation. *Econ Hum Biol*. 2018 Sep;30:59-68.

Donahue JG, Kieke BA, King JP, DeStefano F, Mascola MA, Irving SA, Cheetham TC, Glanz JM, Jackson LA, Klein NP, Naleway AL, Weintraub E, Belongia EA. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010–11 and 2011–12. *Vaccine*. 2017 Sep 25;35(40):5314-5322.

Roeca C, Polotsky AJ. Influenza vaccination in early pregnancy. *Vaccine*. 2018 Apr 19;36(17):2229.

Ault KA, Riley LE. Response to Donahue et al. 2017 in press article. *Vaccine*. 2018 Apr 19;36(17):2230.

Regan AK, Moore HC, Sullivan SG. Does influenza vaccination during early pregnancy really increase the risk of miscarriage? *Vaccine*. 2018 Apr 19;36(17):2227-2228.

Donahue JG, Kieke BA, King JP, Mascola MA, Belongia EA. Response to three Letters to the Editor regarding: Donahue JG, et al. "Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12". *Vaccine* 35 (2017) 5314-5322. *Vaccine*. 2018 Apr 19;36(17):2231-2232.

Sperling RS, Riley LE; Immunization and Emerging Infections Expert Work Group. Influenza Vaccination, Pregnancy Safety, and Risk of Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):799-802.

Andorf S, Bhattacharya S, Gaudilliere B, Shaw GM, Stevenson DK, Butte AJ, Sirota M. A pilot study showing a stronger H1N1 influenza vaccination response during pregnancy in women who subsequently deliver preterm. *J Reprod Immunol*. 2019 Apr;132:16-20.

Conlin AMS, Bukowinski AT, Levine JA, Khodr ZG, Kaur N, Farrish SC, Sevick CJ. A follow-up comparative safety analysis of pandemic H1N1 vaccination during pregnancy and risk of infant birth defects among U.S. military mothers. *Vaccine*. 2018 May 11;36(20):2855-2860.

Gattás VL, Braga PE, Koike ME, Lucchesi MBB, Oliveira MMM, Piorelli RO, Queiroz V, Precioso AR. Safety assessment of seasonal trivalent influenza vaccine produced by Instituto Butantan from 2013 to 2017. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018 Dec 20;61:e4.

Müller-Schulte E, Gärtner BC. Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. *Future Microbiol*. 2019 Jul;14:995-1006.

Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Dec; 12(12): 3065–3071. Published online 2016 Aug 5.

Trombetta CM, Marchi S, Manini I, Lazzeri G, Montomoli E. Challenges in the development of egg-independent vaccines for influenza. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jul;18(7):737-750.

Izurietta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis.* 2019 Sep 13;220(8):1255-1264.

Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, Tseng HF. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018. *Vaccine.* 2019 Sep 16;37(39):5807-5811.

Munoz FM, Jackson LA, Swamy GK, Edwards KM, Frey SE, Stephens I, Ault K, Winokur P, Petrie CR, Wolff M, Patel SM, Keitel WA. Safety and immunogenicity of seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in pregnant women. *Vaccine.* 2018 Dec 18;36(52):8054-8061.

Schlaudecker EP, Ambroggio L, McNeal MM, Finkelman FD, Way SS. Declining responsiveness to influenza vaccination with progression of human pregnancy. *Vaccine.* 2018 Jul 25;36(31):4734-4741.

Singh M, Tanvir T, Nagoji D, Madan A, Gatter S, Singh H. Influenza vaccine: A viable option to protect pregnant women and infants from seasonal flu: A retrospective hospital-based study in India. *Int J Clin Pract.* 2019 Jul;73(7):e13361.

Nunes MC, Cutland CL, Madhi SA. Influenza Vaccination during Pregnancy and Protection against Pertussis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1257-1258.

Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019 March 05; 68(6): e1-e47.

Manini I, Trombetta CM, Lazzeri G, Pozzi T, Rossi S, Montomoli E. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. *Vaccines (Basel).* 2017 Sep; 5(3): 18.

Flannery B, Fry AM. Comparing Influenza Vaccine Types: The Path Toward Improved Influenza Vaccine Strategies. *J Infect Dis.* 2019 Sep 13;220(8):1237-1239.

Z. Zhong M, Haltalli B, Holder T, Rice B, Donaldson M, O'Driscoll K, Le-Doare B, Kampmann J. S. Tregoning. The impact of timing of maternal influenza immunization on infant antibody levels at birth. *Clin Exp Immunol.* 2019 Feb;195(2):139-152.

Walsh LK, Donelle J, Dodds L, Hawken S, Wilson K, Benchimol EI, Chakraborty P, Guttman A, Kwong JC, MacDonald NE, Ortiz JR, Sprague AE, Top KA, Walker MC, Wen SW, Fell DB. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ.* 2019 Jul 10;366:l4151

Psarris A, Sindos M, Daskalakis G, Chondrogianni ME, Panayiotou S, Antsaklis P, Loutradis D. Immunizations during pregnancy: How, when and why. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Sep;240:29-35.

Blanchard-Rohner G, Eberhardt C. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly.* 2017 Oct 27;147:w14526.

Ortiz JR. Implementation of maternal influenza immunization programs. *Vaccine.* 2018 Jun 14;36(25):3571.

Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Oct;70(10):815-9.

Yin Z, Xu W, Xu C, Zhang S, Zheng Y, Wang W, Zhou B. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. *Childs Nerv Syst.* 2011 Jan;27(1):149-54.

Ziskin MC, Morrissey J. Thermal thresholds for teratogenicity, reproduction, and development. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(4):374-87.

Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *J Pediatr.* 2011 Jun;158(6):990-5.

Streja E, Miller JE, Bech BH, Greene N, Pedersen LH, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Schendel DE, Christensen D, Uldall P, Olsen J. Congenital cerebral palsy and prenatal exposure to self-reported maternal infections, fever, or smoking. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209(4):332.e1-332.e10.

Shi QY, Zhang JB, Mi YQ, Song Y, Ma J, Zhang YL. Congenital heart defects and maternal fever: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2014 Sep;34(9):677-82.

Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e674-88.

Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Uldall PV, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and offspring head circumference. *Ann Epidemiol*. 2018 Feb;28(2):107-110.

Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec 8;17(1):413.

Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT, Duong HT, Tinker SC, Gallaway MS, Olney RS, Finnell RH, Hecht JT, Canfield MA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res*. 2018 Mar 1;110(4):342-351.

Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav*. 2018 May;101:125-147.

Al-Husban N, Obeidat N, Al-Kuran O, Al Oweidat K, Bakri F. H1N1 Infection in Pregnancy; A Retrospective Study of Feto-Maternal Outcome and Impact of the Timing of Antiviral Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Mar 1;11(1):e2019020.

[No authors listed] Antiviral Drugs for Treatment and Prophylaxis of Seasonal Influenza. *Med Lett Drugs Ther*. 2019 Jan 14;61(1563).

Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, Clinch B, Kenwright A, Sørensen HT. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis*. 2018 Oct 16;18(1):519

Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Jones KL; OTIS Collaborative Research Group. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res*. 2019 Aug 8.

Burke BL Jr, Nesmith CC, Ott RE, Hedrick ML. Through with the flu: how free family and caregiver immunization protects sick neonates. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Jan;49(1):20-3.

Guzman-Cottrill JA, Phillipi CA, Dolan SA, Nyquist AC, Win A, Siegel J. Free vaccine programs to cocoon high-risk infants and children against influenza and pertussis. *Am J Infect Control*. 2012 Nov;40(9):872-6.

Strassberg ER, Power M, Schulkin J, Stark LM, Mackeen AD, Murtough KL, Paglia MJ. Patient attitudes toward influenza and tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in pregnancy. *Vaccine*. 2018 Jul 16;36(30):4548-4554.

Mak DB, Regan AK, Vo DT, Effler PV. Antenatal influenza and pertussis vaccination in Western Australia: a cross-sectional survey of vaccine uptake and influencing factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Oct 24;18(1):416.

Maisa A, Milligan S, Quinn A, Boulter D, Johnston J, Treanor C, Bradley DT. Vaccination against pertussis and influenza in pregnancy: a qualitative study of barriers and facilitators. *Public Health*. 2018 Sep;162:111-117.

Rodríguez-Blanco N, Tuells J. Knowledge and Attitudes about the Flu Vaccine among Pregnant Women in the Valencian Community (Spain). *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 11;55(8). pii: E467.

Prospero E, Galmozzi S, Paris V, Felici G, Barbadoro P, D'Alleva A, Zocco G, Ciavattini A. Factors influencing refusing of flu vaccination among pregnant women in Italy: Healthcare workers' role. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019 Mar;13(2):201-207.

Bisset KA, Paterson P. Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review. *Vaccine*. 2018 May 11;36(20):2751-2759.

Giduthuri JG, Purohit V, Maire N, Kudale A, Utzinger J, Schindler C, Weiss MG. Influenza vaccination of pregnant women: Engaging clinicians to reduce missed opportunities for vaccination. *Vaccine*. 2019 Mar 28;37(14):1910-1917.

Wilson R, Paterson P, Larson HJ. Strategies to improve maternal vaccination acceptance. *BMC Public Health*. 2019 Mar 25;19(1):342.

Chang YW, Tsai SM, Lin PC, Chou FH. Willingness to receive influenza vaccination during pregnancy and associated factors among pregnant women in Taiwan. *Public Health Nurs*. 2019 May;36(3):284-295.

Rowe SL Perrett KP, Morey R, Stephens N, Cowie BC, Nolan TM, Leder K, Pitcher H, Sutton B, Cheng AC. Influenza and pertussis vaccination of women during pregnancy in Victoria, 2015–2017. *Med J Aust*. 2019 Jun;210(10):454-462.

Vermillion MS, Klein SL. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy. *NPJ Vaccines*. 2018 Feb 1;3:6.

Kachikis A, Eckert LO, Englund J. Who's the Target: Mother or Baby? *Viral Immunol*. 2018 Mar;31(2):184-194.

Munoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006 Jan;17(1):14-9.

Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):27-35.

Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The Effects of Influenza Vaccination during Pregnancy on Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1104-14.

Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE, Balish A, Medina MJ, Wallis TR, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Zaki SR, Sejvar JJ, Shay DK, Harper SA, Cox NJ, Fukuda K, Uyeki TM; Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2559-67.

Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K, Meek J, Hadler J, Arnold KE, Ryan P, Lynfield R, Morin C, Mueller M, Baumbach J, Zansky S, Bennett NM, Thomas A, Schaffner W, Kirschke D, Finelli L; Emerging Infections Program Network. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):808-14.

Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Fry NK, Ramsay M. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):333-7.

Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014 Oct 25;384(9953):1521-8.

Fernandes EG, Sato APS, Vaz-de-Lima LRA, Rodrigues M, Leite D, de Brito CA, Luna EJA, Carvalhanas TRMP, Ramos MLBN, Sato HK, de Castilho EA; Maternal Pertussis Vaccine Working Group. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study. *Vaccine*. 2019 Aug 23;37(36):5481-5484.

Uriarte PS, Rodríguez SSJ, Sancristobal IG, Agirre NM. Effectiveness of dTpa vaccination during pregnancy in preventing whooping cough in infants under 3 months of age. Bizkaia, Basque Country, Spain. *Heliyon*. 2019 Feb 14;5(2):e01207.

Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, Thomas J, Quinn H, Sheppard V, Conaty S. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018 Mar 27;36(14):1887-1892.

Van Bellinghen LA, Dimitroff A, Haberl M, Li X, Manton A, Moeremans K, Demarteau N. Is adding maternal vaccination to prevent whooping cough cost-effective in Australia? *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(9):2263-2273.

Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017 May;139(5). pii: e20164091.

Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 1;64(1):3-8.

Romanin V, Acosta AM, Juarez MDV, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, Sevilla ME, Lucion MF, Urrutia A, Sagradini S, Skoff TH, Vizzotti C. Maternal Vaccination in Argentina: Tdap Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants Less Than 2 Months of Age. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 16. pii: ciz217.

Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green H, Ellis J, Elias K, Donati M, Zambon M, Pebody R. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill*. 2014 Nov 13;19(45):20959.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555-64.

Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, Chu SY, Light LS, Prill MM, Finelli L, Griffin MR, Edwards KM; New Vaccine Surveillance Network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S141-8.

Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 15;51(12):1355-61.

Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):e11-9.

D'Heilly C, Switzer C, Macina D. Safety of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*. 2019 Sep 17.

Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, Omer SB, Hambidge SJ, Lee GM, Jackson ML, McCarthy NL, DeStefano F, Nordin JD. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1897-904.

Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2019 Aug 23;68(3):1-21.

Megan C. Lindley, Katherine E. Kahn, Barbara H. Bardenheier, Denise V. D'Angelo, Fatimah S. Dawood, Rebecca V. Fink, Fiona Havers, Tami H. Skoff. Vital Signs: Burden and Prevention of Influenza and Pertussis Among Pregnant Women and Infants — United States. *MMWR* / October 8, 2019 / Vol. 68:1-9.

Sitografia

ACOG Committee Opinion Number 732 – April 2018:

<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Influenza-Vaccination-During-Pregnancy>

ACOG Committee Opinion Number 753 – October 2018:

<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group-Assessment-and-Treatment-of-Pregnant-Women-With-Suspected-or-Confirmed-Influenza>

Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012:

<https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf>

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020:
<http://www.statoregioni.it/media/1954/p-02-csr-atto-rep-n-144-01-agosto2019.pdf>

CDC:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/rr6803a1.htm>
https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>

UpToDate:

<https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults>

Ministero della Salute – Influenza e vaccinazione antinfluenzale- FAQs:

http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=103

Portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, a cura dell'Istituto superiore di Sanità:

<https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>

Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni 2018:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf

AAP: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/Pages/Recommendations-for-Prevention-and-Control-of-Influenza-in-Children-2019-2020.aspx>