



Articolo

# Vaccinazioni antinfluenzali per tutte le donne in gravidanza? Sono necessarie prove migliori

Alberto Donzelli

Consiglio direttivo Fondazione Allineare Sanità e Salute, 20122 Milano, Italy; adonzelli1@libero.it or adonzelli@ats-milano.it

Received: 5 July 2018; Accepted: 14 September 2018; Published: 18 September 2018

**Abstract.** Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità le donne in gravidanza rappresentano un gruppo prioritario da sottoporre alla vaccinazione antinfluenzale, ma le prove di efficacia e sicurezza nel periodo gestazionale provengono da studi osservazionali che sono notoriamente soggetti a confondimento per *bias di indicazione* e *bias del vaccinato sano*. Quest'ultimo tipo di bias porta a una sopravvalutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino e questo è ciò che può accadere per le donne in gravidanza. Infatti, le donne con un grado più alto di istruzione, che adottano comportamenti più salutari e che ricercano un'assistenza medica migliore possono aderire maggiormente alle vaccinazioni raccomandate da medici, società scientifiche e autorità sanitarie. Pertanto, è fondamentale ottenere informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini derivanti da studi controllati randomizzati (randomized controlled trials, RCT). Le revisioni della Cochrane hanno individuato solo un RCT con "basso rischio di bias" i cui risultati non erano chiari in termini di ricovero e decessi materni, perinatali e infantili e hanno dimostrato un "numero necessario da vaccinare" (Number Needed to Vaccinate, NNV) di 55 per le madri, con un eccesso di effetti avversi locali. Una revisione Cochrane ha concluso che il vaccino antinfluenzale inattivato fornisce alle donne in gravidanza una protezione incerta o molto limitata contro l'influenza e le sindromi influenzali. Alcuni studi osservazionali hanno suggerito possibili effetti avversi dell'infiammazione che fa seguito alla vaccinazione. In linea con le conclusioni dei revisori della Cochrane, prima di promuovere vaccinazioni universali contro l'influenza stagionale nelle donne in gravidanza, sono necessari ulteriori studi per i vaccini antinfluenzali con disegni di studio e gruppi di confronto appropriati. Nel frattempo, la vaccinazione nel secondo e terzo trimestre dovrebbe essere proposta comunicando le incertezze che ancora sussistono e promuovendo scelte informate. La vaccinazione durante il primo trimestre è discutibile e discussa. Ciò non significa lasciare le donne senza difese, poiché altre utili misure comportamentali e ambientali possono ridurre le infezioni.

**Parole chiave:** vaccinazione antinfluenzale; sindrome influenzale; donne in gravidanza; periodo gestazionale; bias del *vaccinato sano* nel primo trimestre; revisione sistematica Cochrane; numero necessario da vaccinare; effetti infiammatori

## 1. Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità [1–3] considera le donne in gravidanza un gruppo prioritario per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale stagionale, poiché sono maggiormente suscettibili a forme influenzali gravi dal secondo trimestre al periodo postpartum. L'OMS raccomanda tuttora vaccini antinfluenzali annuali a virus inattivati per le donne in gravidanza, a prescindere dal periodo gestazionale [3].

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale italiano raccomanda la vaccinazione antinfluenzale stagionale alle donne nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza all'inizio della stagione epidemica [4]. Vi è la consapevolezza che l'efficacia del vaccino contro l'influenza varia in un determinato anno, ma l'efficacia reale può essere calcolata solo a posteriori.

Tuttavia, le prove disponibili provengono quasi esclusivamente da studi osservazionali. Una revisione sistematica di risultati sulla sicurezza in relazione a morte fetale, aborto spontaneo e malformazioni congenite associate alla vaccinazione antinfluenzale durante la gravidanza [5] ha citato uno studio controllato randomizzato (RCT) pubblicato di recente [6], pur aggiungendo che non era incluso nella revisione.

Il presente lavoro mira a ri-discutere, in modo critico, le prove relative alla vaccinazione antinfluenzale universale delle donne in gravidanza, e richiede prove migliori di efficacia e sicurezza.

### 1.1. Prove derivanti da studi osservazionali

Purtroppo gli studi osservazionali sono soggetti a bias, in particolare a fattori confondenti per bias di indicazione e bias del *vaccinato sano*. Il primo è più ovvio e si verifica perché i pazienti con condizioni croniche sottostanti si sottopongono alla vaccinazione con una maggiore probabilità rispetto ai partecipanti sani studiati, portando a una sottostima dell'efficacia del vaccino, poiché la popolazione meno sana è a maggior rischio di effetti avversi sulla salute. Il secondo bias fa riferimento a una situazione alternativa, in cui i pazienti in condizioni peggiori di salute (con disabilità funzionali o altre co-morbidità meno codificate o pazienti più vicini al decesso) hanno meno probabilità di aderire alla vaccinazione antinfluenzale raccomandata annualmente. I soggetti che aderiscono a terapie preventive hanno, al tempo stesso, una maggior probabilità di adottare comportamenti coerenti con uno stile di vita sano rispetto a pazienti che non aderiscono a tali trattamenti [7,8]. Aspetti di uno stile di vita sano possono includere dieta, esercizio fisico, moderazione nell'assunzione di alcolici, astensione da droghe illecite o comportamenti a rischio e ricerca di un'assistenza sanitaria di migliore qualità. Queste caratteristiche, non valutate nei database farmaco-epidemiologici standard, possono essere associate agli effetti di morbidità e mortalità negli studi osservazionali.

Questo secondo tipo di bias porta a una sovrastima dell'efficacia (e della sicurezza) del vaccino.

Per verificare se nei dati aggiustati siano ancora presenti fattori confondenti residui da effetti del *vaccinato sano*, alcuni autori hanno proposto di acquisire stime per periodi di tempo al di fuori delle stagioni influenzali.

Un tentativo di studiare in modo sistematico queste due forme di confondimento/bias [9] ha mostrato che l'aggiustamento statistico dei fattori confondenti ha corretto il confondimento per bias di indicazione, almeno parzialmente. Tuttavia, nonostante l'aggiustamento, molti studi hanno ancora evidenziato stime significative di un'efficacia implausibile del vaccino al di fuori della stagione influenzale, indicanti il confondimento non misurato dovuto al bias del *vaccinato sano*.

Per quanto riguarda le donne in gravidanza, questo bias può operare in modo molto forte, perché donne più istruite e più attente alla salute, che adottano comportamenti più salutari e che ricercano una migliore assistenza medica possono aderire maggiormente alla vaccinazione antinfluenzale che è altamente raccomandata da medici, società scientifiche e autorità sanitarie [10]. È stato anche mostrato che le donne in gravidanza che ricevono una raccomandazione per il vaccino antinfluenzale da parte del ginecologo o dell'ostetrica avranno una probabilità da 5 a 50 volte maggiore di essere immunizzate [10]. Al contrario, le donne in gravidanza con un grado di istruzione inferiore e le donne straniere sono più soggette a non essere vaccinate [11]. Inoltre, in Inghilterra, per ogni quintile di riduzione della posizione socio-economica, la probabilità per le donne di aver ricevuto una qualsiasi assistenza prenatale è stata inferiore del 25% [12].

Pertanto, mentre nella popolazione anziana il confondimento per bias di indicazione e il confondimento per bias del *vaccinato sano* sono entrambi presenti e operano in direzioni opposte, nelle donne in gravidanza il confondimento per indicazione è più debole, se non assente, e il bias del *vaccinato sano* è più forte.

### 1.2. Prove derivanti dagli studi controllati randomizzati

Per i motivi sopra descritti, è fondamentale considerare le informazioni sull'efficacia e la sicurezza del vaccino provenienti dagli studi controllati randomizzati (RCT) esistenti. Una revisione sistematica Cochrane [13,14] che mirava a valutare l'impatto della vaccinazione antinfluenzale durante la gravidanza sulla salute materna, neonatale e infantile rispetto al placebo/controllo ha individuato un solo RCT di alta validità, condotto a Soweto, Sud Africa (paese a reddito medio-alto), che

includeva 2.116 donne con epoca gestazionale stimata da 20 a 24 settimane e 2.049 neonati. L'RCT è stato giudicato a "basso rischio di bias".

Nonostante la vaccinazione antinfluenzale inattivata (IIV3) durante la gravidanza sia stata associata a una riduzione dell'influenza confermata tra le donne e i loro bambini (tassi di efficacia del vaccino rispettivamente del 50,4% e 48,8%), l'impatto degli effetti clinici è stato piuttosto deludente. Gli autori hanno riscontrato che non c'era alcuna chiara differenza tra il gruppo con vaccino antinfluenzale e il gruppo di controllo placebo nella maggior parte dei principali risultati della revisione: si sono verificate due morti materne, entrambe nel gruppo con vaccino (RR 4,96, 95% IC da 0,24 a 103,24, prove di qualità moderata). Le morti perinatali (nati morti e morti nella prima settimana di vita) sono state rispettivamente 15 e 12 nel gruppo con vaccino, e 9 e 10 nel gruppo con placebo (RR 1,32, 95% IC da 0,73 a 2,38, prove di qualità moderata). Le morti infantili fino a 175 giorni dopo la nascita sono state 15 nel gruppo con vaccino e 21 nel gruppo con placebo (RR 0,71, 95% IC da 0,37 a 1,37, prove di qualità moderata). Sebbene la somma delle morti nei due gruppi sia pressoché la stessa, alcune differenze negli eventi avversi, anche se non significative, mostrano tendenze che non sono rassicuranti (Tabella 1).

**Tabella 1.** Eventi avversi nelle braccia delle madri vaccinate e non vaccinate [6,13].

| Esiti  | Vaccinate   | Non vaccinate | RR, 95% IC               |
|--|---|---------------|--------------------------|
| Morti materne  | 2   | -             | 4,96, 95% IC 0,24–103,24 |
| Nati morti   | 15  | 9             | 1,32, 95% IC 0,73–2,38   |
| Morte nella prima settimana di vita                      | 12  | 10            |                          |
| Morte infantile fino a 175 gg dopo la nascita            | 15  | 21            | 0,71, 95% IC 0,37–1,37   |
| Reazioni locali e sistemiche                             | Chiaro svantaggio per le donne vaccinate              |               |                          |
| NNV (n° di iniezioni di vaccino per evitare 1 influenza) | 55 e 56 rispettivamente per le madri e i neonati [14] |               |                          |

Si potrebbe supporre che lo stress infiammatorio modesto/moderato correlato alla vaccinazione [15–17] potrebbe non essere così benigno per alcuni feti predisposti e fragili, favorendo in qualche modo esiti non positivi.

Inoltre, i dati hanno mostrato che non vi era alcuna differenza in termini di sindromi influenzali nelle donne (RR 0,96, 95% IC da 0,79 a 1,16) o nei loro bambini (RR 1,02, 95% IC da 0,94 a 1,09), o di qualsiasi malattia respiratoria nelle donne (RR 0,97, 95% IC da 0,91 a 1,04, prove di qualità alta) o nei loro bambini (RR 1,01, 95% IC da 0,95 a 1,07, prove di qualità alta). La revisione [13] non ha trovato differenze significative tra i due gruppi in termini di ricoveri materni per una qualsiasi infezione (RR 2,27, 95% IC da 0,94 a 5,49; prove di qualità moderata), e di ricoveri neonatali per sepsi (RR 1,60, 95% IC da 0,73 a 3,50; prove di qualità moderata). Si può notare che, mentre le differenze per tutti questi risultati non abbiano raggiunto una significatività statistica, le rispettive tendenze spesso non sono andate nella direzione attesa o desiderata.

Per le reazioni locali e sistemiche, l'RCT [6] ha dichiarato che "Le reazioni nel sito di iniezione (principalmente da lievi a moderate) sono state più frequenti tra le donne che hanno ricevuto il vaccino rispetto alle riceventi placebo in entrambe le coorti, ma non ci sono state altre differenze significative nelle reazioni indagate attivamente tra i due gruppi di studio in entrambe le coorti". Questa affermazione è discutibile per varie ragioni.

Primo, la maggioranza delle reazioni locali (indolenzimento, eritema, gonfiore, indurimento, lividi) avrebbe solo una minima, o nessuna, possibilità di verificarsi localmente in assenza di un'iniezione placebo. Pertanto, per questo tipo di reazione, il confronto corretto non dovrebbe essere fatto con cosa si è verificato con un'iniezione placebo, ma con il non fare nulla. Inoltre, nel contesto di un RCT in doppio cieco, il paziente e i ricercatori dello studio non sanno se l'iniezione contiene o meno un farmaco attivo, quindi potrebbe aggiungersi un effetto nocebo all'effetto dell'iniezione di una soluzione salina.

Secondo, non tutte le reazioni locali erano lievi o moderate: alcune sono state definite gravi (nelle riceventi l'IIV3, grave: indolenzimento 3,9%, indurimento 1,7%, livido 1,7%; e almeno una reazione grave 5%) e, come specificato sopra, un gruppo di controllo appropriato non dovrebbe avere "alcuna reazione" "nel punto di non iniezione".

Terzo, per le reazioni sistemiche per le quali un gruppo di controllo presenta un'incidenza di base, in particolare debolezza/stanchezza, febbre e dolore articolare, il gruppo vaccinato ha mostrato una

tendenza (plausibile) a reazioni più gravi. Inoltre, anche nel caso di reazioni sistemiche, un gruppo di controllo in cieco ricevente un'iniezione salina potrebbe non essere esente da un potenziale effetto nocebo.

Gli autori concludono che sono necessarie ulteriori ricerche per i vaccini antinfluenzali virali con disegni di studio appropriati e idonei gruppi di confronto.

Un aggiornamento recente di una revisione Cochrane sui vaccini per la prevenzione dell'influenza negli adulti sani [14] ha incluso ancora solo l'RCT summenzionato [6] (a basso rischio di bias) e uno studio clinico controllato (ad alto rischio di bias), valutando gli effetti della vaccinazione nelle donne in gravidanza. L'efficacia del vaccino inattivato contenente pH1N1 contro l'influenza è stato del 50% (95% IC dal 14% al 71%) nelle madri (NNV 55) e del 49% (95% IC dal 12% al 70%) nei bambini fino a 24 settimane (NNV 56). Non erano disponibili dati sull'efficacia contro l'influenza stagionale durante la gravidanza. Prove derivanti da studi osservazionali, più soggetti a bias, hanno mostrato che l'efficacia dei vaccini antinfluenzali contro le sindromi influenzali (influenza-like illness, ILI) nelle donne in gravidanza è del 24% (95% IC dall'11% al 36%, NNV 94) e contro l'influenza nei bambini da donne vaccinate è del 41% (95% IC dal 6% al 63%, NNV 27).

Gli autori [14] concludono che la protezione contro l'influenza e le ILI nelle madri e nei neonati è stata minore rispetto agli effetti visti in altre popolazioni considerate nella loro revisione. Affermano che la protezione fornita alle donne in gravidanza contro l'ILI e l'influenza dal vaccino antinfluenzale inattivato è incerta o al massimo è stata minima. Queste conclusioni non dovrebbero essere ignorate basandosi solo sui risultati di studi osservazionali, soggetti a noti fattori di confondimento.

### 1.3. Possibili effetti avversi non si possono escludere in modo categorico

Nei paesi ad alto reddito con un numero relativamente basso di casi gravi e morti per influenza in gravidanza (ad esempio in Italia nelle ultime cinque stagioni influenzali annuali si sono verificati 31 casi gravi in tutto nelle donne in gravidanza, di cui 3 conclusi con decesso), la vaccinazione antinfluenzale nel primo trimestre non dovrebbe essere incoraggiata. Questo in vista di potenziali rischi di disturbi allo sviluppo neurologico mostrati in alcuni studi [16,17]. Altri studi hanno aggiunto prove al possibile percorso patogenetico mediato dall'infiammazione [15,18,19]. Infatti, studiando l'associazione tra l'infezione influenzale e la vaccinazione durante la gravidanza e il rischio di disordine dello spettro autistico (ASD) in una coorte di studio di 196.929 bambini nati presso il Kaiser Permanente del nord della California, Zerbo e colleghi [16] hanno riscontrato che la vaccinazione antinfluenzale in un qualsiasi momento durante la gravidanza non era associata al rischio di ASD (l'HR aggiustato era di significatività borderline: 1,10; 95% IC 1-1,21). Il suggerimento di un aumentato rischio di ASD tra i bambini le cui madri avevano ricevuto una vaccinazione antinfluenzale nel primo trimestre (HR aggiustato 1,20; 1,04-1,39) "non era statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per confronti multipli" [16]. Questa conclusione è stata messa in dubbio, [17] poiché Zerbo e colleghi hanno utilizzato la correzione stringente di Bonferroni, che aggiusta soltanto per confronti indipendenti che loro hanno arbitrariamente elevato a otto.

Invece, è biologicamente plausibile che eventuali effetti sul sistema nervoso del feto si verificano nel primo trimestre, durante l'embriogenesi e sarebbe quindi logico eseguire le analisi principali nel primo trimestre. Nella loro risposta, Zerbo e colleghi [20] concordano che gli otto confronti indipendenti non erano giustificati, ma li hanno, ancora, arbitrariamente ridotti a sei. Potevano aver legittimamente ridotto i confronti indipendenti a tre, uno per ogni trimestre di gravidanza: questa correzione logica avrebbe mantenuto la significatività statistica dell'eccesso di rischio di ASD nel primo trimestre, anche adottando l'aggiustamento di Bonferroni, che è più conservativo di altri metodi, ugualmente legittimi, di correzione in presenza di confronti multipli.

Il problema principale, comunque, è che la vaccinazione antinfluenzale induce una risposta infiammatoria durante la gravidanza [15,18,19]. L'entità e la durata di questa risposta infiammatoria è minore e più breve di quella indotta dall'infezione virale. Vi è tuttavia una considerevole variabilità della sua entità, fino a un aumento dalla baseline del 991% e 728% per IL-6, rispettivamente uno e due giorni dopo la vaccinazione; e i cambiamenti in CRP e TNF- $\alpha$  fino a, rispettivamente, 1126% e 1521%, una settimana dopo la vaccinazione [15].

Inoltre, i numeri di soggetti che vanno incontro a risposte infiammatorie da vaccinazione e da malattia influenzale sono molto diversi. La revisione Cochrane [14] ha dimostrato che per ogni

100 adulti vaccinati sani, si prevencono solo da 1,4 a 3,4 casi di influenza o ILI: NNV da 29 a 71. Per le donne in gravidanza l'NNV era 55.

A livello di popolazione quindi, gli effetti infiammatori di 100 donne vaccinate dovrebbero essere confrontati con quelli causati in circa 2 donne con malattia influenzale. Inoltre, i dati riportati in [16 Tabella 3] mostrano che l'effetto infiammatorio dell'infezione influenzale durante il primo trimestre di gravidanza ha coinvolto solo 2/1000 donne (443/196.929), mentre l'effetto della vaccinazione è stato riscontrato in oltre 297/1000 donne vaccinate (13.477/45.231).

Un altro studio [21] ha trovato un'associazione significativa di aborto spontaneo con la ricezione del vaccino antinfluenzale inattivato nel 2010–2011 e 2011–2012 e ha citato altri studi che mostrano potenziali relazioni tra vaccinazione e infiammazione, e infiammazione e interruzione della gravidanza.

## 2. Conclusioni

A mio avviso, in linea con le conclusioni dei revisori Cochrane [13,14], sono necessari ulteriori RCT con disegni di studio appropriati sui vaccini antinfluenzali prima di promuovere la vaccinazione antinfluenzale stagionale universale delle gravide, dato che le prove attuali non sono sufficienti.

Tali RCT dovrebbero essere ampi e pragmatici, con gruppi di controllo idonei (incluso uno in cui l'intervento consiste nel "non fare niente") e con follow-up a lungo termine. Solo questi RCT possono evitare le possibili distorsioni degli studi osservazionali, nei quali molti dei vantaggi sono solo ipotizzati e possibili danni gravi sono sottostimati, sia per il bias del *vaccinato sano* che per la tendenza nota della farmacovigilanza passiva alla sotto-notifica degli eventi avversi, anche di quelli gravi se l'incidenza di base di questi (ndr: con cause multifattoriali) è già piuttosto elevata.

Per superare una tipica obiezione etica ("non sarebbe etico negare i benefici del vaccino al gruppo di controllo"), questi studi dovrebbero includere solo donne che continuano a essere *esitanti* nei riguardi della vaccinazione, nonostante abbiano ricevuto informazioni bilanciate e complete sulle prove esistenti e sulle aree di incertezza circa i possibili benefici e rischi.

Nel frattempo, i servizi sanitari potrebbero offrire la vaccinazione nel secondo e nel terzo trimestre, ma senza nascondere le incertezze ancora esistenti e promuovendo informazioni bilanciate e una scelta informata.

Inoltre, sembra ragionevole applicare il principio di precauzione e astenersi dal vaccinare nel primo trimestre di gravidanza, a meno che una donna informata lo richieda.

La proposta si riferisce soprattutto ai paesi ad alto reddito, in cui i danni dell'influenza alle donne in gravidanza e ai feti potrebbero essere meno drammatici e le probabilità di un'infezione influenzale per una donna gravida sono più basse in termini di struttura demografica della popolazione e delle famiglie.

### *Altre raccomandazioni per limitare le infezioni respiratorie*

Ridurre la spinta alla vaccinazione influenzale universale delle donne in gravidanza non significa lasciarle senza difese, perché vi sono molte altre utili misure che possono ridurre la possibilità di ammalarsi. Il Center for Disease Control degli Stati Uniti (US CDC) [22] consiglia di: lavarsi spesso le mani con acqua e sapone (se non disponibile, con un prodotto da strofinare sulle mani a base alcolica); evitare di toccarsi occhi, naso e bocca; stare lontani da persone malate; far sì che siano altri a prendersi cura di persone malate che abbiano presumibilmente contratto l'influenza in ambito familiare; incoraggiare buone misure preventive, quali la mano alla bocca quando si tossisce e l'igiene delle mani, tra i contatti più stretti.

Altre misure utili possono essere:

- Non fumare ed evitare ambienti in cui è presente fumo. I fumatori presentano maggiori infezioni, malattie e complicazioni a livello respiratorio [23].
- In presenza di soggetti malati in casa, evitare il più possibile che utilizzino antipiretici per trattare la febbre: potrebbero aumentare ed estendere la trasmissione delle infezioni associate. [24] A livello di popolazione, i dati suggeriscono che sopprimere la febbre aumenta il numero atteso di casi di influenza e morti negli Stati Uniti, con un aumento stimato del 5% (95% IC: 0,2–12,1%) [25].
- Adottare altre abitudini salutari: evitare lavoro eccessivo e assicurarsi il riposo, perché lo stress

abbassa le difese. Mangiare e bere cibi sani, praticare regolare esercizio fisico (evitando l'eccesso) per mantenere una funzionalità immunitaria ottimale.

- Evitare per quanto possibile ambienti chiusi e affollati nelle settimane in cui l'epidemia di influenza si verifica a livello locale, preferendo orari con poco traffico e/o indossare mascherine (OR 0,32, 95% IC da 0,25 a 0,40; numero necessario da vaccinare (Number Needed to Treat, NNT) = 6, da 4,54 a 8,03) [26].

**Finanziamenti:** questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

**Ringraziamenti:** ringrazio la documentalista Silvia Sacchi per la ricerca di articoli pertinenti e per il supporto editoriale e Schivalocchi e Giudicatti per il supporto e la revisione in inglese del documento finale.

**Conflitti di interesse:** l'autore dichiara di non avere conflitti di interesse.

## References

1. World Health Organization. Vaccines against influenza. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **2012**, *87*, 461–476.
2. WHO. Safety of Immunization during Pregnancy: A Review of the Evidence. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) Review. Available online: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/safety\\_pregnancy\\_nov2014.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf) (accessed on 7 May 2018).
3. WHO; Regional Office for the Americas. Maternal and Neonatal Immunization Field Guide. Pan American Health Organization, 2017. Available online: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34150/9789275119501-eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y> (accessed on 7 May 2018).
4. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017–2019. Available online: [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?id=2571](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2571) (accessed on 7 May 2018).
5. McMillan, M.; Porritt, K.; Kralik, D.; Costi, L.; Marshall, H. Influenza vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine* **2015**, *33*, 2108–2117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Madhi, S.A.; Cutland, C.L.; Kuwanda, L.; Weinberg, A.; Hugo, A.; Jones, S. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 918–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Simpson, S.H.; Eurich, D.T.; Majumdar, S.R.; Padwal, R.S.; Tsuyuki, R.T.; Varney, J. A metaanalysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* **2006**, *333*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Dormuth, C.R.; Patrick, A.R.; Shrank, W.H.; Wright, J.M.; Glynn, R.J.; Sutherland, J.; Brookhart, M.A. Statin adherence and risk of accidents: A cautionary tale. *Circulation* **2009**, *119*, 2051–2057. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Remschmidt, C.; Wichmann, O.; Harder, T. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: A systematic review. *BMC Infect. Dis.* **2015**, *15*, 429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Committee on Obstetric Practice and Immunization Expert Work Group; Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization, United States; American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 608: Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **2014**, *124*, 648–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Laenen, J.; Roelants, M.; Devlieger, R.; Vandermeulen, C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine* **2015**, *33*, 2125–2131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Lindquist, A.; Kurinczuk, J.J.; Redshaw, M.; Knight, M. Experiences, utilisation and outcomes of maternity care in England among women from different socio-economic groups: Findings from the 2010 National Maternity Survey. *BJOG* **2015**, *122*, 1610–1617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Salam, R.A.; Das, J.K.; Dojo Soeandy, C.; Lassi, Z.S.; Bhutta, Z.A. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Demicheli, V.; Jefferson, T.; Ferroni, E.; Rivetti, A.; Di Pietrantonj, C. Vaccines 300 for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**. [[CrossRef](#)]
15. Christian, L.M.; Iams, J.D.; Porter, K.; Glaser, R. Inflammatory responses to trivalent influenza virus vaccine among pregnant women. *Vaccine* **2011**, *29*, 8982–8987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Zerbo, O.; Qian, Y.; Yoshida, C.; Fireman, B.H.; Klein, N.P.; Croen, L.A. Association between Influenza Infection and Vaccination during Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr.* **2017**, *171*, e163609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Donzelli, A.; Schivalocchi, A.; Battaglia, A. Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr.* **2017**, *171*, 601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Christian, L.M.; Porter, K.; Karlsson, E.; Schultz-Cherry, S.; Jay, D.; Iams, J.D. Serum Proinflammatory Cytokine Responses to Influenza Virus Vaccine among Women during Pregnancy versus Non-Pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2013**, *70*, 45–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Christian, L.M.; Porter, K.; Karlsson, E.; Schultz-Cherry, S. Proinflammatory cytokine responses correspond with subjective side effects after influenza virus vaccination. *Vaccine* **2015**, *33*, 3360–3366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Zerbo, O.; Klein, N.P.; Croen, L.A. Influenza Vaccination in the First Trimester of Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder-Reply. *JAMA Pediatr.* **2017**, *171*, 601–602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Donahue, J.G.; Kieke, B.A.; King, J.P.; DeStefano, F.; Mascola, M.A.; Irving, S.A.; Cheetham, T.C.; Glanz, J.M.; Jackson, L.A.; Klein, N.P.; et al. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010–2011 and 2011–2012. *Vaccine* **2017**, *35*, 5314–5322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Centres for Disease Control and Prevention. Responding to Influenza. A Toolkit for Prenatal Care Providers. Available online: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/> (accessed on 7 May 2018).
23. Nuorti, J.P.; Jay, C.; Butler, J.C.; Harrison, L.H.; McGeer, A.; Kolczak, M.S.; Breiman, R.F. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *342*, 681–689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Plaisance, K.I.; Kudaravalli, S.; Wasserman, S.; Levine, M.M.; Mackowiak, P.A. Effect of Antipyretic Therapy on the Duration of Illness in Experimental Influenza, A.; *Shigella sonnei* and *Rickettsia rickettsii* Infections. *Pharmacotherapy* **2000**, *20*, 1417–1422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Earn, D.J.D.; Andrews, P.W.; Bolker, B.M. Population-level effects of suppressing fever. *Proc. R. Soc. B* **2014**, *281*, 20132570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Jefferson, T.; Del Mar, C.; Dooley, L.; Ferroni, E.; Al-Ansary, L.A.; Bawazeer, G.A. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: Systematic review. *BMJ* **2009**, *339*, b3675. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2018 by the author. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).