

PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO CONTRO LA ROSOLIA SOMMINISTRATO IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio

TAKE HOME MESSAGES

- Il vaccino contro la rosolia è un vaccino vivo attenuato
- La conoscenza dei dati relativi alla sicurezza sulla vaccinazione da rosolia in gravidanza è importante per gestire i programmi di vaccinazione contro la rosolia, volti a prevenire la sindrome da rosolia congenita
- Dalle ricerche effettuate, tuttavia, non ci sono evidenze di sindrome da rosolia congenita nei feti causata dal vaccino contro la rosolia, confermando il rapporto rischio/beneficio a favore della vaccinazione.

INTRODUZIONE

Le informazioni relative alla sicurezza dei vaccini in gravidanza hanno acquisito maggiore importanza, nel corso del tempo, con il crescente sviluppo di programmi di vaccinazione per proteggere direttamente le donne in gravidanza e/o i neonati. I dati disponibili ad oggi riguardo l'uso dei vaccini in gravidanza sono limitati a causa dell'esclusione delle donne in gravidanza dagli studi clinici condotti sulla maggior parte dei vaccini. Mentre i vaccini inattivati sono generalmente considerati sicuri quando usati in gravidanza [1], la sicurezza di alcuni vaccini vivi attenuati è meno certa perché l'infezione transplacentare del feto rappresenta un rischio potenziale; per questa ragione, per precauzione, i vaccini vivi attenuati sono generalmente controindicati in gravidanza. Il vaccino contro la rosolia è un vaccino vivo attenuato, usato per prevenire la morte fetale o la sindrome da rosolia congenita (CRS) che può verificarsi quando una donna incinta sensibile (cioè non immune) è infettata dal virus comune della rosolia. È stato riscontrato che questo rischio di trasmissione dell'infezione da rosolia al feto è pari al 90% durante le prime 10 settimane di gravidanza e diminuisce nelle settimane successive [2,3]. La CRS è classicamente definita con la comparsa di uno o più sintomi nel feto, che ha contratto la rosolia, come sordità, difetti cardiaci o cataratta. Possono manifestarsi anche altri disturbi come l'epatosplenomegalia e le difficoltà nell'apprendimento [4,5]. I vaccini contro la rosolia furono introdotti alla fine degli anni '60, portando ad una forte riduzione dell'incidenza della CRS che, durante i periodi epidemici, prima della vaccinazione di massa, variava da 10 a 400 casi per 100.000 nati vivi [6]. La vaccinazione contro la rosolia viene erogata, oggi, in molti paesi attraverso programmi di

vaccinazione infantile con vaccini trivalenti, contenenti anche il virus vivo attenuato del morbillo ed il virus della parotite (MRP) [4]. Tuttavia, a causa delle variazioni nei livelli di copertura vaccinale o della mancanza di sensibilizzazione ai vaccini, il virus della rosolia è ancora circolante in molte regioni del mondo e sono ancora segnalati casi di CRS [7,8]. Sulla base del rischio noto di infezioni da rosolia e di patologie congenite che si possono sviluppare durante la gravidanza, e sapendo che il virus del vaccino contro la rosolia può attraversare la placenta [9], le donne in gravidanza sono escluse dalla vaccinazione anti-rosolia; in caso di avvenuto vaccino, si consiglia di evitare la gravidanza per il mese successivo al vaccino, come misura precauzionale [10,11]. Tuttavia, non vi è evidenza di danno fetale da parte del vaccino contro la rosolia, e soprattutto la somministrazione involontaria del vaccino contro la rosolia nel mese precedente la gravidanza o nelle prime fasi della gravidanza non sono considerate come indicazioni per l'interruzione della gravidanza [4,10,12]. Questo articolo è una revisione sistematica della letteratura per valutare il rischio di eventi avversi (EA) in gravidanza, in seguito a vaccinazione contro la rosolia effettuata poco prima o durante la gravidanza.

MATERIALI E METODI

Gli studi sono stati identificati utilizzando una serie di fonti di informazione (MEDLINE, Cochrane, EMBASE, BIOSIS, LILACS, Africa-wide, CINAHL plus, Web of Science). Le partecipanti erano donne in gravidanza o che hanno concepito entro 3 mesi dal ricevimento della vaccinazione contro la rosolia, e sono stati valutati i seguenti outcomes: sindrome da rosolia congenita (CRS), infezione da rosolia congenita (CRI), decessi fetali (nascite e aborti spontanei) e prematurità. CRS e CRI sono misurati in conformità con la classificazione CDC e OMS [13,15].

RISULTATI

Un totale di 6.360 casi è stato recuperato dalle ricerche nei database, secondo la metodologia seguita, come di seguito illustrato nella figura 1.

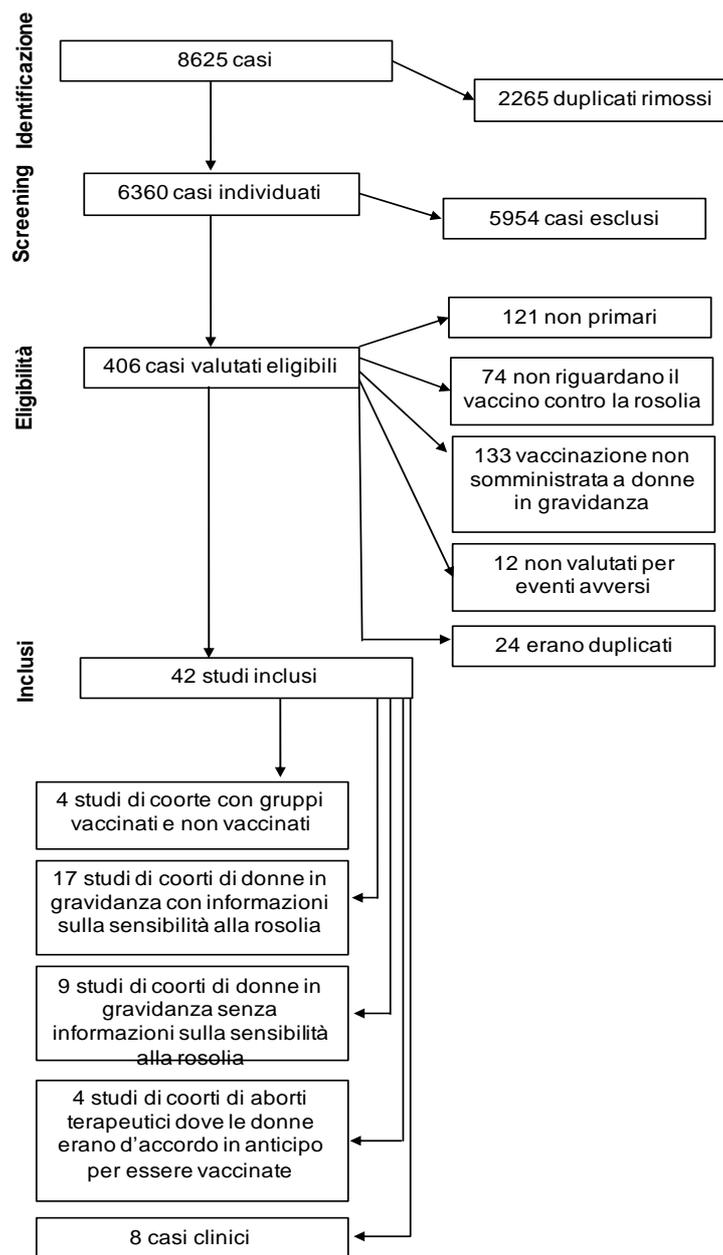


Fig.1 Flusso di informazioni dal processo di screening all'inclusione.

Delle quattro coorti di donne vaccinate in gravidanza confrontate con le donne in gravidanza non vaccinate, due sono state il risultato del programma di vaccinazione di massa per la rosolia in Iran nel 2003, anno in cui il vaccino è stato offerto a tutti dai 5 ai 25 anni (Tabella 1) [18,19]. Il vaccino utilizzato era l'attuale vaccino RA27/3 in entrambi gli studi iraniani [21]. Non sono state disponibili, per le donne incluse nello studio, informazioni sulla precedente immunità naturale o derivata dal vaccino, e quindi se erano a rischio di CRI correlato al vaccino. Tutti i bambini nati vivi sono stati valutati clinicamente per CRS dopo la nascita, non identificando nessun caso, mentre invece non sono stati effettuati test per CRI. Il quarto studio di coorte è stato condotto negli Stati Uniti [22] utilizzando il vaccino Cendehill o HPV77. È l'unico studio dei quattro che

ha avuto informazioni sulla precedente immunità alla rosolia precisamente in 9 su 60 delle donne incluse nello studio. Nessuna informazione di questo tipo, invece, è stata disponibile per le donne non vaccinate. Delle nove donne valutate sensibili (non immuni) alla rosolia prima della vaccinazione, è stata documentata una infezione intrauterina, dopo aver subito un aborto terapeutico. L'infezione è stata attribuita al virus del vaccino in base alle caratteristiche virologiche del campione isolato (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche degli studi di coorte in gravidanza con un gruppo vaccinato e non vaccinato contro la rosolia.

Primo autore, anno	Luogo, anno di reclutamento	Ceppo Vaccinale	N vaccinate/N non vaccinate	N (%) vaccinate (preconcepimento o trimestre)	Lunghezza e tipo di follow-up	N (%) eventi avversi confermati	
						Vaccinate	Non vaccinate
Ebbin, A. J., 1973 ^[22]	US, 1969-1972	- HPV77 (41 donne) - Cendehill (16 donne) - HPV77 (1 donna) - 2 non note Vaccinazione involontaria durante la gravidanza.	60/47	<3 mesi prima di UM* 32 (53,3%) <3 mesi dopo UM 28 (46,7%)	I neonati hanno ricevuto controlli intervallati fino ai 2 anni di età.	41 nati vivi, 0 CRS	44 nati vivi, 0 CRS
Bar-Oz, B., 2004 ^[23]	Canada, NK,	- RA27/3 - 4 non note Vaccinazione involontaria durante la gravidanza.	94/94	<3 mesi pre-concepimento 56 (59,5%) Primo trimestre 38 (40,4%)	Osservazioni del neonato fino a 6 mesi dopo la nascita.	81 nati vivi, 0 CRS	87 nati vivi, 0 CRS
Namaei, M. H., 2008 ^[18]	Iran, 2003-2004	- RA27/3 Campagna di sensibilizzazione nazionale a persone di età compresa tra 5 e 25 anni.	106/40	<3 mesi pre-concepimento 71 (67%) Primo trimestre 35 (33%)	Tutte le donne seguite fino al parto. Campioni di sangue raccolti alla nascita. Durante le prime 24h di vita i neonati sono stati esaminati dai pediatri per CRS.	107 nati vivi, 0 CRS	42 nati vivi, 0 CRS

UM= Ultima Mestruazione

Studi di coorte con gruppo controllo non vaccinato

Combinando i risultati di tutti e quattro gli studi, la differenza di rischio per CRS nei neonati di donne vaccinate (n=634) rispetto alle donne non vaccinate (n=664) ha dato un IC superiore al 95% di 6 su 1000 pazienti (Tabella 2); vale a dire, data l'attuale evidenza in questi quattro studi di nessun caso di CRS, è improbabile, sulla base di un IC del 95%, che vengano visti sei o più casi aggiuntivi di CRS su 1000 donne vaccinate. Limitando gli studi a tre solamente, utilizzando i vaccini RA27/3 disponibili, non c'è stata nessuna modifica della stima (Tabella 2). Inoltre, non vi è stata evidenza di un rischio addizionale di altri eventi avversi tra gli studi combinati che hanno raccolto informazioni su altre malformazioni congenite, e su aborti spontanei, decessi neonatali o parti prematuri (Tabella 2).

Tabella 2. Stime di rischio ed effetto della CRS ed esiti avversi in studi di coorte di vaccinazione involontaria della rosolia in gravidanza in confronto con gruppi di controllo non vaccinati.

	Autore dello studio, anno	Ceppo vaccinale	N vaccinati/N non vaccinati	Risultati di vaccinati (%)	Risultati di non vaccinati (%)	Differenza di rischio grezzo con 95%CI
CRS	- Ebbin. A.J. 1973 ^[22]	HPV77 (n=29) Cendehill (n=11) 1 non noto	41/44	0 (0%)	0 (0%)	0,0
	- Bar-Oz. B. 2004 ^[21]	RA27/3	81/87	0 (0%)	0 (0%)	0,0
	- Namaei. M.H. 2008 ^[18]	RA27/3	106/40	0 (0%)	0 (0%)	0,0
Malformazioni	- Bar-Oz. B. 2004 ^[21]	HPV77 Cendehill	81/87	3 (3,7%)	3 (3,4%)	0,3
	- Namaei, M. H. 2008 ^[18]	RA27/3	106/40	2 (1,9%)	0 (0%)	1,9
Aborti terapeutici	- Ebbin, A. J. 1973 ^[22]	HPV77 Cendehill	60/47	14 (23%)	2 (4,3%)	19,1
	- Bar-Oz, B. 2004 ^[21]	RA27/3	94/94	7 (7,4%)	0 (0%)	7,4
Aborti spontanei	- Ebbin, A. J. 1973 ^[22]	HPV77 Cendehill	60/47	3 (5%)	3 (6,4%)	-1,4
	- Bar-Oz, B.2004 ^[21]	RA27/3	94/95	6 (6,4%)	8 (8,4%)	-2
Morte neonatale	- Ebbin, A. J. 1973 ^[22]	HPV77 Cendehill	41/44	2 (4,9%)	0 (0%)	4,9
	- Bar-Oz, B.2004 ^[21]	RA27/3	81	1 (1,2%)	0 (0%)	1,2
Parto pretermine	- Ebbin, A. J. 1973 ^[22]	HPV77 Cendehill	41/44	1 (2,4%)	0 (0%)	2,4
	- Bar-Oz, B. 2004 ^[21]	RA27/3	81/87	7 (8,6%)	8 (9,2%)	-0,6
	- Namaei, M. H. 2004 ^[18]	RA27/3	106/40	8 (7,5%)	3 (7,5%)	0,0

Studi di coorte su donne vaccinate sensibili alla rosolia

Ulteriori informazioni sul rischio di CRS e CRI sono state ottenute da 17 studi di coorte di donne vaccinate in gravidanza. Le donne in gravidanza sensibili alla rosolia al momento della vaccinazione sono state identificate sulla base di test negativi per entrambi gli anticorpi della rosolia (IgM e IgG) o di test positivi per IgM dopo la nascita, che hanno segnalato una nuova infezione. In nessuno di questi studi sono stati osservati casi di CRS dovuti al virus, tuttavia tutti gli studi presentavano tassi variabili di follow-up e perdite al follow-up con il potenziale rischio di sottostima del risultato. La maggior parte dei dati proviene da uno studio multicentrico condotto da Castillo-Solorzano [23], in Brasile. Il rischio combinato di CRS in tutti questi studi su donne vaccinate sensibili ha dato una stima, con un IC del 95%, di 1 su 1008, cioè un rischio teorico massimo di CRS dello 0,099% in donne sensibili vaccinate con qualsiasi vaccino contro la rosolia. Il rischio di infezione da rosolia congenita (CRI) è stato anche esaminato in sottogruppi di donne sensibili vaccinate in gravidanza. È stato individuato che il rischio di CRI variava tra studi e ceppi di vaccino, ad es. il 4,1% nelle donne sensibili negli Stati Uniti dal 1971 al 1979 vaccinate con il vaccino contro la rosolia di Cendehill [24], il 3,54% nell'analisi degli studi di coorte dell'America Latina e l'1,95% nell'analisi ACIP in studi con il ceppo RA27/3. Gli studi condotti da Lina [25] e Reyna [26] hanno mostrato tassi percentuali nettamente inferiori rispetto a tutti gli

altri studi e le ragioni di ciò non sono note, portando, così, ad un'eterogeneità statisticamente significativa. Il rischio combinato di CRI, indipendentemente dal ceppo vaccinale di rosolia somministrato, è stato dell'1,74% (IC 95% da 1,21 a 2,28) ed è risultato simile quando limitato agli studi solo sul ceppo vaccinale RA27/3. In questi studi mancavano donne non vaccinate sensibili alla rosolia per confrontare il rischio di vaccinazione rispetto al rischio di infezione naturale. Questi studi considerati hanno focalizzato l'analisi sul rischio di CRS e CRI; mentre lo studio del rischio di altri EA in gravidanza non è stato possibile data la mancanza di un gruppo di controllo non vaccinato.

Studi di coorte su donne vaccinate con sensibilità sconosciuta

Tutti gli studi disponibili su donne vaccinate in gravidanza, le cui informazioni sull'immunità acquisita non erano note, sono stati interpretati con cautela a causa della esigua numerosità del campione, di molteplici fonti di errore (in particolare informazioni ed errori di classificazione) e dell'assenza di gruppi di controllo non vaccinati. Lo studio condotto da Larson [27] ha seguito nove donne con sensibilità sconosciuta, otto delle quali hanno avuto una interruzione di gravidanza mentre una ha avuto un parto naturale. Inoltre, in due donne su nove, vaccinate con HPV77, è stata riscontrata l'infezione da virus del vaccino contro la rosolia nella placenta e nelle pareti di rivestimento dell'utero; i test sperimentali in vitro utilizzati e disponibili a quel tempo hanno suggerito la presenza di ceppi virali da vaccino e non da virus naturale, mentre nessun virus è stato rilevato nel tessuto fetale [27]. In un altro studio di follow-up condotto su 19 donne in gravidanza (di cui 17 con sensibilità sconosciuta) [28], il virus della rosolia è stato isolato da un feto abortito di una donna di 25 anni. La donna era stata immunizzata con il ceppo vaccinale HPV77 circa 7 settimane prima del concepimento (cioè al di fuori della finestra attualmente riconosciuta del rischio potenziale di trasmissione al feto) e aveva avuto un aborto a 13 settimane di gestazione. L'esame istopatologico del tessuto oculare del feto ha confermato l'infezione congenita da rosolia dell'occhio. Di altri 9 bambini in follow-up (da 3 a 11 mesi), tutti hanno avuto uno sviluppo normale senza evidenza di infezione virale né sono state identificate altre infezioni nei prodotti del concepimento di altre gravidanze che si erano concluse con aborto [28]. Phillips et al. hanno riportato una infezione da rosolia nei prodotti del concepimento di una donna sensibile vaccinata, identificata in vitro sulla base di saggi per l'interferone e saggi linfocitari indicativi di virus da vaccino [29]. In un altro studio condotto da Columbo, di un bambino con sospetta CRS [30], non erano stati condotti test virologici e quindi mancava la conferma dell'infezione di virus da vaccino. In entrambi i casi clinici non è stato individuato il tipo di ceppo vaccinale. L'unica infezione in-utero confermata dalla PCR è stata segnalata da Hofmann et al. [31] in una donna sensibile alla rosolia che è stata vaccinata con il ceppo vaccinale RA27/3 a circa 3 settimane di età gestazionale. La donna ha dato alla luce un bambino a termine senza indicazione di CRS fino a 14 mesi di follow-up. La persistenza di IgM fetale anti-rosolia e la diffusione

del virus del ceppo vaccinale in base ai test di PCR, hanno indicato un'infezione fetale a lungo termine come conseguenza dell'immunizzazione materna con il ceppo vaccinale RA27/3. In questo caso la diffusione del virus è cessata all'età di cinque mesi nel nascituro [31].

Studi su volontarie

In alcuni studi condotti tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70, il vaccino contro la rosolia è stato somministrato a donne programmate per aborti terapeutici, nonostante fossero incomplete le informazioni sulla sensibilità all'infezione da rosolia e nonostante l'assenza di gruppi di controllo. Tuttavia, in due dei quattro studi è stata osservata la presenza della trasmissione del virus vaccinale al feto nelle donne sensibili alla rosolia. Nello studio di Bolognese et al. [32], è stato assunto che la CRI fosse stata causata da un ceppo di rosolia comune, basandosi sul confronto tra il ceppo "comune" di Freedman e le risposte sierologiche nei conigli iniettati con il virus isolato. Nello studio di Vaheri, in cui sono stati testati vari campioni di placenta e feto è stato isolato il virus della rosolia e gli autori hanno considerato riflettesse il ceppo del virus vaccinale, sebbene non siano stati condotti test virologici [33].

CONCLUSIONE

In questa revisione sistematica sono stati analizzati diversi studi che hanno valutato l'incidenza della CRS in donne in gravidanza vaccinate negli Stati Uniti, in diversi paesi europei, in America Latina e Iran. Non sono stati osservati casi di CRS con la vaccinazione contro la rosolia, ma è stato osservato che si può verificare nel nascituro un'infezione asintomatica. *Sulla base del numero di donne sensibili esposte alla vaccinazione contro la rosolia, poco prima o durante la gravidanza, è stato stimato un rischio teorico massimo di CRS pari allo 0,099%.* I programmi di vaccinazione rivolti alle donne in età fertile, in particolare per vaccini vivi, dovrebbero prevedere programmi di sorveglianza in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 2014;32(52):7057–64.
2. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2(8302):781–4.
3. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M. Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006;35(3):285–91.
4. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011, 86(29), 301–16.
5. Centers for Disease, C. & Prevention. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome — worldwide, 2009. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2010, 59(40), 1307–10.
6. Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega JL, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. *Bull WHO* 1997;75(1):55–68.
7. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015.
8. Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, Dumolard L, Mulders MN, Kretsinger K, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(47):1323–9.
9. Preblud SR, Stetler HC, Frank Jr JA, Greaves WL, Hinman AR, Herrmann KL. Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 1981;246(13):1413–7.
10. Centers for Disease Control & P. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2001;50(49):1117.
11. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2000, 75(20), 161-172.
12. Tookey PA, Jones G, Miller BH, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. *CDR (London: England Review)* 1991;1(8):R86–88.
13. Congenital Rubella Syndrome in Vaccine-preventable diseases. *Surveillance standards WHO*, Geneva, 2018.
14. Mangtani P, S.J., Lange B, Drechsel-Baeuerle U, Keller-Stanislawski B. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: a systematic review of adverse events in the mother, infant or foetus. in http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006129 PROSPERO 2013 CRD42013006129 edn Prospero, University of York, 2013.
15. McLean H, Redd S, Abernathy E, Icenogle J, Wallace G. Chapter 15: Congenital Rubella Syndrome. In: *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases* 5th edn Centers for Disease Control Atlanta, Georgia, USA, 2012.
16. Sterne JAC, H.J., Reeves BC on behalf of the development group for ACROBATNRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBATNRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/barr/riskofbias/robins-i/acrobat-nrsi/> [accessed {05/ 04/2019}] 24 September 2014 edn Vol. Version 1.0.0, <http://www.riskofbias.info>.
17. 2013., S. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP. 2013.
18. Namaei MH, Ziaee M, Naseh N. Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. *Indian J Med Res* 2008;127(6):551–4.

19. Shahhosseini Z, Khani S, Abedian Kasgary K. Complications of MR vaccination in pregnant women during mass campaign for measles/rubella vaccination on December 2003 in Iran. *Int J Gynecol Obstet* 2009;107:S634.
20. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 2006;24 (17):3558–63.
21. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet. Part A* 2004;130A(1):52–4.
22. Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor SB, Wehrle PF. Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117(4):505–12.
23. Castillo-Solorzano C, Reef SE, Morice A, Vascones N, Chevez AE, Castalia-Soares R, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001–2008. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2):S713–717.
24. Bart SW, Stetler HC, Preblud SR, Williams NM, Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR, Herrmann KL, et al. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis* 1985;7(1):95–102.
25. Lina MD, María Teresa E. Seguimiento al estado serológico de mujeres embarazadas que recibieron inadvertidamente la vacuna antirrubéólica, Bogotá, Colombia, 2005–2006. *Investig Andina* 2008;10(17):77-84.
26. Reyna J, Herbas I, Gomez M, VidalCruzPuente PAA, Richardson V. Perinatal outcome of inadvertent immunization with the measles-rubella vaccine in pregnant Mexican women during the campaign for the eradication of congenital rubella in 2008. *World J Vacc* 2011;1:1–4.
27. Larson HE, Parkman PD, Davis WJ, Hopps HE, Meyer Jr HM. Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *N Engl J Med* 1971;284(15):870–3.
28. Fleet Jr WF, Benz Jr EW, Karzon DT, Lefkowitz LB, Herrmann KL. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974;227(6):621–7.
29. Phillips CA, Maeck JV, Rogers WA, Savel H. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 1970;213(4):624–5.
30. Colombo ML, Dogliani P. A case of rubellar embryopathy due to vaccination with unusual features. [Italian] *Embriopatia Rubeolica Da Vaccinazione. Un Caso Clinico Con Peculiari Caratteristiche*. *Minerva Pediatr* 1976;28 (39):2429–36.
31. Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, Faber R, Piskazeck U, Liebert UG. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol* 2000;61(1):155–8.
32. Bolognese RJ, Corson SL, Fuccillo DA, Sever JL, Traub R. Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117(7):939–41.
33. Vaheri A. Undesirable properties of rubella vaccines with special reference to their use in women of fertile age. *Scand J Infect Dis* 1972;6(Suppl 6):24–7.
34. Soares RC, Siqueira MM, Toscano CM, Maia MDLS, Flannery B, Sato HK, et al. Follow-up study of unknowingly pregnant women vaccinated against rubella in Brazil, 2001–2002. *J Infect Dis* 2011;204(SUPPL. 2):S729–36.
35. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1(8600):1445–7.

36. Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. *Intervirolology* 1998;41(4-5):163-9.
37. Levichek Z, Bar-Oz B, Moretti M, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: A prospective controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(2):P83.
38. Emadi H, Hajabdolbaghi M, Rasoolinejad M, Jafari S, Khairandish P, Taheri L, et al. Outcome of pregnancy in pregnant women vaccinated in the mass campaign against measles/rubella in Tehran, Iran. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:S288-9.
39. Anonymous. Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy— United States, 1971-1982. *JAMA* 1983, 250(11), 1383-4.
40. Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1983. *MMWR* 1984, Morbidity and mortality weekly report. 33(26), 365-8, 373.
41. Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1985. *MMWR* 1986, Morbidity and mortality weekly report. 35(17), 275-6, 281-4.
42. Rubella Vaccination During Pregnancy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1986, 20, 637-40.
43. Rubella Vaccination during Pregnancy—United States, 1971-1986. *MMWR* 1987, Morbidity and Mortality Weekly Report 36(28):457-461.
44. Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1988. *MMWR* 1989, Morbidity and mortality weekly report. 38(17), 289-93.
45. Anonymous. Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy— United States, 1971-1985. *JAMA* 1986, 255(21), 2867, 2873, 2876.
46. Anonymous. Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy— United States, 1971-1986. *JAMA* 1987, 258(6), 753, 757.
47. The American College Of, O., Gynecologists, T. & Bulletin Number, a. Rubella and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993, 42(1), 60-66.
48. Anonymous. Leads from the MMWR. Rubella vaccination during pregnancy— United States, 1971-1988. *JAMA* 1989, 261(23), 3374-5, 3383.
49. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 2001;322(7300):1489.
50. Sheppard S, Smithells RW, Dickson A, Holzel H. Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey. *British Med J Clin Res Ed* 1986;292(6522):727.
51. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 1): S103-107.
52. Enders G. Accidental rubella vaccination at the time of conception and in early pregnancy. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2005;48(6):685-6.
53. Enders G. Accidental rubella vaccination in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109(47):1806-9.
54. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, Saenz E, Cerda I, Reef S, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatric Infect Dis J* 2007;26(9):830-5.
55. Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, Ranieri T, Sanseverino MT, Momino W, et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol* 2008;25(1):120-3.

56. Mistchenko AS, Keller GA, Acevedo ME, Jacquez OA, Di Girolamo G, Diez RA. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women during the nationwide rubella vaccination campaign in buenos aires, Argentina. *Drug Safety* 2008;31 (10):934–5.
57. da Silva Sa GR, Camacho LA, Siqueira MM, Stavola MS, Ferreira DA. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002. *Pan Am J Publ Health* 2006;19(6):371–8.
58. Pardon F, Vilarino M, Barbero P, Garcia G, Outon E, Gil C, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during 2006 mass campaign in Argentina. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2):S745–747.
59. Sato HK, Sanajotta AT, Moraes JC, Andrade JQ, Duarte G, Cervi MC, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: the Sao Paulo experience, 2001. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2):S737–744.
60. Artimos de Oliveira S, Bastos Camacho LA, Uzeda Barreto MC, Coca Velarde LG, Siqueira MM. Serologic status of women in an urban population in Brazil before and after rubella immunization campaign using routine screening data. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2):S664–668.
61. Brown L, Tony Cai D, DasGupta T. A Confidence intervals for a binomial proportion and asymptotic expansions. *Ann Statist* 2002;30:160–201.