



RAPPORTI ISTISAN 15|7

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati

M. Fabiani, A. Bella, M.C. Rota, S. Giannitelli, A. Ranghiasi, G. Nacca,
S. Declich, E. Clagnan, T. Gallo, M. D'Amato, E. Volpe, P. Pezzotti, L. Ferrara,
V. Demicheli, D. Martinelli, R. Prato, C. Rizzo e Gruppo di lavoro EVIS



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati

Massimo Fabiani (a), Antonino Bella (a), Maria Cristina Rota (a),
Stefania Giannitelli (a), Alessia Ranghiasi (a), Gloria Nacca (a),
Silvia Declich (a), Elena Clagnan (b), Tolinda Gallo (c), Maurizio D'Amato (d),
Enrico Volpe (d), Patrizio Pezzotti (d), Lorenza Ferrara (e),
Vittorio Demicheli (e), Domenico Martinelli (f), Rosa Prato (f),
Caterina Rizzo (a) e Gruppo di lavoro EVIS

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Servizio Epidemiologico, Direzione Centrale Salute, Integrazione Socio Sanitaria, Politiche
Sociali e famiglia, Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste*

(c) Dipartimento di Prevenzione, ASS 4 Medio Friuli, Regione Friuli-Venezia Giulia, Udine

(d) Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, Roma

(e) SeREMI, ASL Alessandria, Regione Piemonte, Alessandria

*(f) Settore di Igiene, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Foggia, Foggia*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
15/7**

Istituto Superiore di Sanità

Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati.

Massimo Fabiani, Antonino Bella, Maria Cristina Rota, Stefania Giannitelli, Alessia Ranghiasi, Gloria Nacca, Silvia Declich, Elena Clagnan, Tolinda Gallo, Maurizio D'Amato, Enrico Volpe, Patrizio Pezzotti, Lorenza Ferrara, Vittorio Demicheli, Domenico Martinelli, Rosa Prato, Caterina Rizzo e Gruppo di lavoro EVIS
2015, iii, 31 p. Rapporti ISTISAN 15/7

Uno studio di coorte retrospettivo è stato condotto per valutare gli esiti avversi tra le donne in gravidanza e tra i neonati alla nascita in relazione alla somministrazione del vaccino antinfluenzale adiuvato pandemico A/H1N1pdm09. Lo studio è stato condotto in Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Lazio e Puglia ed ha coinvolto 100.332 donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. I dati utilizzati per l'analisi sono stati estratti dai database amministrativi e dai registri correnti disponibili nelle regioni partecipanti. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il modello di Cox, controllando per il potenziale confondimento dovuto alle caratteristiche socio-demografiche e alla storia clinica e riproduttiva delle donne. Non sono state evidenziate associazioni statisticamente significative fra la vaccinazione e gli esiti nella donna e nel neonato. Nelle donne vaccinate sono state osservate con maggiore frequenza condizioni di rischio pre-esistenti, evidenziando come la gravidanza da sola non costituisca un motivo sufficiente per la vaccinazione.

Parole chiave: Vaccino pandemico; Influenza; A/H1N1pdm09; Gravidanza

Istituto Superiore di Sanità

Pandemic influenza vaccination (A/H1N1pdm09): evaluation of outcomes in pregnant women and newborns.

Massimo Fabiani, Antonino Bella, Maria Cristina Rota, Stefania Giannitelli, Alessia Ranghiasi, Gloria Nacca, Silvia Declich, Elena Clagnan, Tolinda Gallo, Maurizio D'Amato, Enrico Volpe, Patrizio Pezzotti, Lorenza Ferrara, Vittorio Demicheli, Domenico Martinelli, Rosa Prato, Caterina Rizzo and EVIS Working Group
2015, iii, 31 p. Rapporti ISTISAN 15/7 (in Italian)

A retrospective cohort study has been conducted to evaluate the effect of the adjuvanted influenza pandemic vaccination A/H1N1pdm09 of pregnant women on maternal and neonatal outcomes. The study has been conducted in four Italian regions (Piedmont, Friuli-Venezia Giulia, Latium, and Apulia) among 100.332 women in their second or third trimester of gestation. Based on data retrieved from the regional administrative databases and registries, the statistical analysis has been conducted using the Cox regression model, controlling for the potential confounding effect due to the socio-demographic characteristics and the clinical and reproductive history of women. We have observed no statistically significant associations between vaccination and maternal or neonatal outcomes. Pre-existing risk conditions have been observed more frequently among vaccinated women, thus suggesting that pregnancy alone is not a sufficient reason for vaccination.

Key words: Pandemic vaccination; Influenza; A/H1N1pdm09; Pregnancy

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute-CCM (Progetto 1M63).
Si ringraziano Stefania Salmaso e Andrea Tavilla per gli utili suggerimenti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: caterina.rizzo@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Fabiani M, Bella A, Rota MC, Giannitelli S, Ranghiasi A, Nacca G, Declich S, Clagnan E, Gallo T, D'Amato M, Volpe E, Pezzotti P, Ferrara L, Demicheli V, Martinelli D, Prato R, Rizzo C, Gruppo di lavoro EVIS. *Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/7).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



Componenti del gruppo di lavoro EVIS

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive*
Massimo Fabiani, Antonino Bella, Maria Cristina Rota, Stefania Giannitelli,
Alessia Ranghiasi, Gloria Nacca, Silvia Declich, Caterina Rizzo

REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA

*Servizio Epidemiologico, Direzione Centrale Salute, Integrazione Socio Sanitaria, Politiche
Sociali e famiglia*
Elena Clagnan, Loris Zanier, Francesca Valent
Dipartimento di Prevenzione, ASS 4 Medio Friuli
Tolinda Gallo

REGIONE LAZIO

Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio
Maurizio D'Amato, Enrico Volpe, Patrizio Pezzotti

REGIONE PIEMONTE

SeREMI ASL Alessandria
Lorenza Ferrara, Vittorio Demicheli, Carlo Di Pietrantonj

REGIONE PUGLIA

Università degli Studi di Foggia
Domenico Martinelli, Rosa Prato
Osservatorio Epidemiologico Regionale
Francesca Fortunato, Giovanni Caputi, Maria Giovanna Cappelli, Paolo Trerotoli
ASL Bari
Domenico Lagravinese, Francesco Avella, Nunzia Azzolini, Maria Stella Bianco,
Rosa Colamaria, Giovannantonio Daddabbo, Pasquale Drago, Maria Nicola Giasi,
Maria Iurilli, Vera Laforgia, Antonino Madaro, Onofrio Pagone, Antonella Spica
ASL Barletta-Andria-Trani
Riccardo Matera, Stefania Menolascina
ASL Brindisi
Vito Martucci, Pasquale Pedote
ASL Foggia
Francesco Carella, Nicola Lofrese, Nunzia Angelini, Raffaele Angelillis, Marisa Ferraro,
Giuseppina Moffa, Maria Nesta, Rita Oliveri, Innocenzo Pagano, Antonio Rosario
Signoriello
ASL Lecce
Alberto Fedele, Giuseppina Turco, Valerio Aprile, Francesco Bianco
ASL Taranto
Michele Conversano, Rosita Cipriani, Antonio Pesare.

INDICE

Introduzione	1
Materiali e metodi	3
Fonti e disponibilità dei dati	3
Criteri di esclusione	5
Analisi statistica.....	6
Risultati	9
Analisi univariata.....	11
Analisi multivariata	14
Discussione	17
Bibliografia	20
Appendice A	
Approvazione dello studio da parte del Comitato Etico dell’Istituto Superiore di Sanità	23
Appendice B	
Codifiche per identificare patologie e classi di farmaci utilizzate nello studio.....	27

INTRODUZIONE

Numerosi studi hanno documentato un aumentato rischio di mortalità e una maggiore severità dell'influenza (ospedalizzazioni con conseguente ricovero in terapia intensiva) nelle donne gravide durante le diverse pandemie verificatesi nel 20° secolo (1). In analogia è stato riportato che nei periodi interpandemici le donne gravide, con almeno una condizione di rischio pre-esistente, mostravano una maggiore severità della malattia e un aumentato rischio di morte rispetto alle gravide a basso rischio (2).

La maggiore suscettibilità all'infezione da virus influenzale in gravidanza può essere attribuita ad una diminuzione della risposta immunitaria, in particolare nel terzo trimestre di gravidanza (3). Sulla base di queste evidenze, sia la vaccinazione antinfluenzale stagionale che quella pandemica vengono raccomandate a livello internazionale nelle gravide, indipendentemente dalla condizione di rischio (4).

Il vaccino antinfluenzale, disponibile a partire dagli anni '60 del secolo scorso, ha mostrato un buon profilo di sicurezza nella popolazione generale (1). Per le donne gravide, nonostante la vaccinazione sia stata raccomandata da tempo, la maggior parte dei dati sulla sicurezza del vaccino è limitata a studi di farmaco-vigilanza post-marketing (5), essendo le gravide escluse dagli studi clinici che vengono condotti per l'autorizzazione al commercio dei vaccini. L'utilizzo del vaccino in gravidanza rimane limitato a causa della preoccupazione legata all'effetto potenzialmente tossico sullo sviluppo del feto e ai suoi possibili effetti teratogeni. Tuttavia, lo sviluppo del feto presenta degli stadi ben definiti all'interno dei quali si può stabilire il potenziale effetto che il vaccino potrebbe provocare. Pertanto, eventuali effetti teratogeni del vaccino, qualora ve ne fossero, varierebbero a seconda dell'età gestazionale in cui il vaccino viene somministrato e a seconda della presenza o meno di meccanismi biologici che possano causare effetti specifici (6). Sulla base di queste evidenze, gli esiti maggiori sul feto (impianto, organogenesi) dovrebbero verificarsi nelle prime 9 settimane di gestazione, mentre dalla 9 settimana in poi gli effetti sarebbero legati principalmente alla crescita e alla maturazione del feto (ridotto accrescimento intra-uterino, effetti sul sistema nervoso centrale, sulla dentizione, sullo sviluppo dei genitali, morte fetale, basso peso per età gestazionale, malformazioni minori) (6).

In Italia è stato distribuito un solo tipo di vaccino (Focetria®) per la prevenzione della pandemia influenzale da virus A/H1N1pdm09. Questo vaccino è stato uno dei primi autorizzati in Europa ed è un prodotto adiuvato con MF59, un'emulsione di squalene in acqua. La sua produzione è simile a quella del vaccino stagionale influenzale adiuvato (Fluad®), registrato in Italia dal 1997 e somministrato in diversi Paesi in tutto il mondo a circa 45 milioni di persone, senza che venisse registrato un incremento degli eventi avversi. Ad oggi, infatti, i vaccini pandemici adiuvati disponibili hanno mostrato profili di sicurezza e tollerabilità del tutto sovrapponibili a quelli osservati per i vaccini stagionali (7).

Inoltre, i dati relativi alla sicurezza dei vaccini antinfluenzali stagionali nelle gravide e ai possibili effetti sui nati da madri vaccinate hanno messo in evidenza che non esiste un maggiore rischio di complicazioni o eventi avversi legato alla vaccinazione né per le donne né per i neonati. Tuttavia, bisogna considerare che gli studi disponibili hanno preso in esame esclusivamente vaccini inattivati non adiuvati (8).

L'Italia è stata tra i primi paesi europei a introdurre la vaccinazione pandemica. Il vaccino è stato offerto in prosecuzione della campagna di vaccinazione antinfluenzale stagionale e, nella prima fase dell'intervento, cioè dal suo avvio a metà ottobre 2009 fino a inizio dicembre 2009, la popolazione bersaglio, individuata dal Ministero della Salute con le ordinanze dell'11

settembre e del 20 ottobre 2009, nonché con la circolare del 14 ottobre 2009, si è composta delle seguenti categorie (9-11):

- a. personale sanitario e socio-sanitario;
- b. donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza;
- c. soggetti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni con specifiche patologie a rischio e bambini tra 6 e 24 mesi nati pretermine;
- d. adulti di età inferiore ai 65 anni con patologie a rischio;
- e. personale delle forze di pubblica sicurezza e della protezione civile;
- f. altro personale che assicura i servizi pubblici essenziali, specificato dalla circolare ministeriale sopra citata;
- g. donatori di sangue periodici;
- h. soggetti di età compresa tra 18 e 27 anni non inclusi nelle categorie menzionate sopra.

Le indicazioni del Ministero stabilivano che il vaccino andava offerto prioritariamente alle categorie di popolazione cui alle lettere a-d e successivamente a quelle individuate dalle lettere e-h.

Successivamente, il Ministero della Salute, con ordinanza del 3 dicembre 2009, data la disponibilità di vaccino pandemico e anche sulla base delle indicazioni fornite il 19 novembre 2009 dall' Agenzia europea per i medicinali (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, EMA) per l'uso dei vaccini pandemici, e della valutazione del rischio pandemico effettuata dal Centro europeo per il controllo delle malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) il 6 novembre 2009, estendeva l'offerta vaccinale ai seguenti gruppi di popolazione:

- i. soggetti della popolazione generale di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, a richiesta;
- j. adulti di età superiore a 65 anni con patologie a rischio.

Nonostante il vaccino antinfluenzale stagionale sia raccomandato da diversi anni per alcune categorie a rischio (incluse le donne nel 2° e 3° trimestre di gravidanza), l'adesione alla vaccinazione pandemica è stata limitata. Infatti, in base ai dati raccolti, solo il 4% (866.374/20.921.580) della popolazione considerata a rischio e il 12% (23.016/189.915) delle donne nel secondo o terzo trimestre di gravidanza ha effettuato la vaccinazione (12).

Alla luce di quanto descritto si è ritenuto utile acquisire conoscenze specifiche sugli effetti a lungo termine del vaccino pandemico (Focetria®) utilizzato in Italia. È stato quindi condotto uno studio retrospettivo su una coorte di donne gravide per valutare sia gli esiti tra le donne durante la gravidanza che le condizioni dei neonati alla nascita in relazione alla somministrazione del vaccino pandemico.

MATERIALI E METODI

Uno studio retrospettivo è stato condotto su una coorte di donne gravide utilizzando il *record-linkage* fra database amministrativi e registri correnti. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (Appendice A).

La prima fase dello studio ha previsto il coinvolgimento del Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione per l'identificazione delle regioni partecipanti. In totale sono state 8 le regioni che hanno mostrato interesse ma solo 5 (Sicilia, Puglia, Friuli-Venezia Giulia, Piemonte e Lazio) hanno aderito allo studio. Tuttavia, poiché la regione Sicilia presentava dati relativi alla sola Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Messina (83 vaccinate, 3,5% del totale della regione) e non linkabili fra loro, non si è potuto includerla nell'analisi.

La coorte è stata selezionata sulla base della potenziale esposizione, durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, alla campagna di vaccinazione contro la pandemia influenzale effettuata tra il 15 ottobre 2009 e il 31 marzo 2010.

Pertanto, sono state considerate tutte le 102.250 donne con data di inizio della gravidanza compresa tra il 15 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2009 e con un Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) registrato tra il 15 ottobre 2009 e il 30 settembre 2010 (Figura 1).

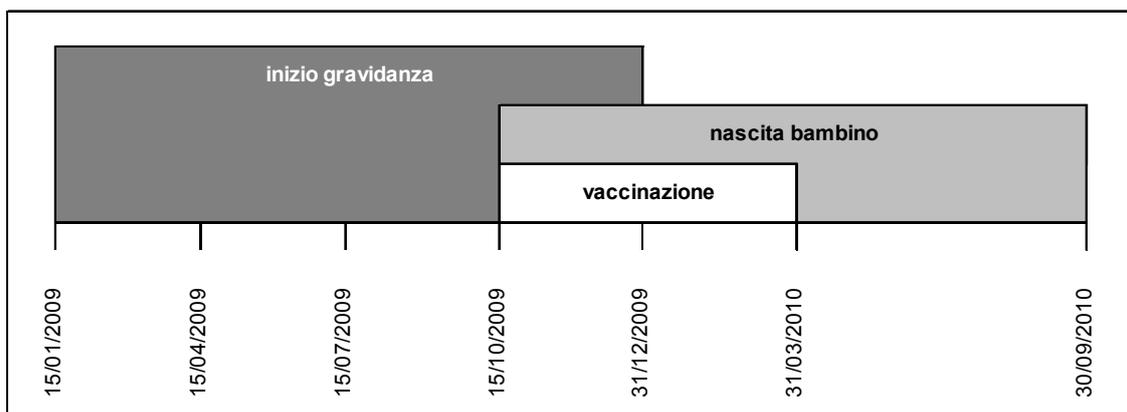


Figura 1. Identificazione della coorte delle donne gravide nelle regioni coinvolte nello studio (2009-2010)

Fonti e disponibilità dei dati

Diversi archivi elettronici di dati, forniti da ciascuna regione partecipante e collegati tra loro tramite una Chiave Univoca Anonima (CUA), sono stati inizialmente valutati per costruire il dataset con le informazioni necessarie per le analisi.

Tuttavia, poiché non tutte le regioni erano state in grado di estrarre gli archivi di dati dalle fonti indicate nel protocollo operativo, si è deciso di escludere dal dataset di analisi finale le informazioni relative a interruzioni di gravidanza (D11-D12), prestazioni ambulatoriali ed esenzioni, nonché quelle estratte dai registri delle malformazioni congenite, malattie rare e cause di morte (RENCAM), queste ultime relativamente ai bambini nei primi sei mesi di vita (Tabella 1).

Tabella 1. Fonti di dati (e loro disponibilità) per le quattro regioni coinvolte nello studio (in grigio quelle considerate nel protocollo)

Fonte	Puglia	Friuli-Venezia Giulia	Piemonte	Lazio
Donne				
SDO	sì	sì	sì	sì
Vaccinazioni	sì	sì	sì	sì
D11-D12	no	no	no	sì
Prestazioni ambulatoriali	no ¹	sì	no ¹	sì
Prescrizioni farmaceutiche	sì	sì	sì	sì
Esenzioni	sì	sì	sì	no
Bambini				
CedAP	sì	sì ²	sì	sì ²
SDO	no	sì	sì	sì
Prescrizioni ambulatoriali	no	sì	no ¹	sì
Malformazioni/malattie rare	no	no	sì	no
RENCAM	no	sì	no	no
Esenzioni	no	sì	sì	no

SDO: Scheda di dimissione ospedaliera;

D11-D12, Schede delle interruzioni di gravidanza;

CedAP, Certificato di Assistenza al Parto;

RENCAM, Registro nominativo della causa di morte

¹ Informazione incompleta (codice branca mancante)

² Informazione su numero di aborti precedenti mancante.

Per la costruzione del dataset di analisi finale, è stato utilizzato in prima istanza il registro elettronico dei CedAP, tramite il quale sono state identificate le 105.843 donne con un parto avvenuto nell'arco temporale di riferimento.

Successivamente, è stata stimata la data di inizio gravidanza in funzione dell'informazione sull'età gestazionale al parto e sono state conseguentemente escluse le 3.593 donne con informazione sull'età gestazionale al parto mancante o la data di inizio gravidanza fuori dall'intervallo temporale di riferimento.

Per ciascuna delle 102.250 donne così identificate è stata poi collegata l'informazione relativa all'eventuale vaccinazione utilizzando il database delle vaccinazioni pandemiche fornito da ciascuna regione.

Inoltre, sono state collegate le informazioni relative a eventuali ricoveri ospedalieri nei 12 mesi precedenti la data di inizio della gravidanza e durante la gravidanza stessa e quelle relative alle prescrizioni farmaceutiche nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza utilizzando rispettivamente l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche (Figura 2).

Infine, per i bambini, nati dalle donne della coorte, sono state utilizzate le informazioni presenti nel CedAP, relative alla durata della gestazione e allo stato di salute del bambino alla nascita, e quelle relative ai ricoveri ospedalieri nei primi sei mesi di vita, desunte dalle SDO di Friuli-Venezia Giulia, Piemonte e Lazio (SDO dei bambini non disponibili per la Puglia).

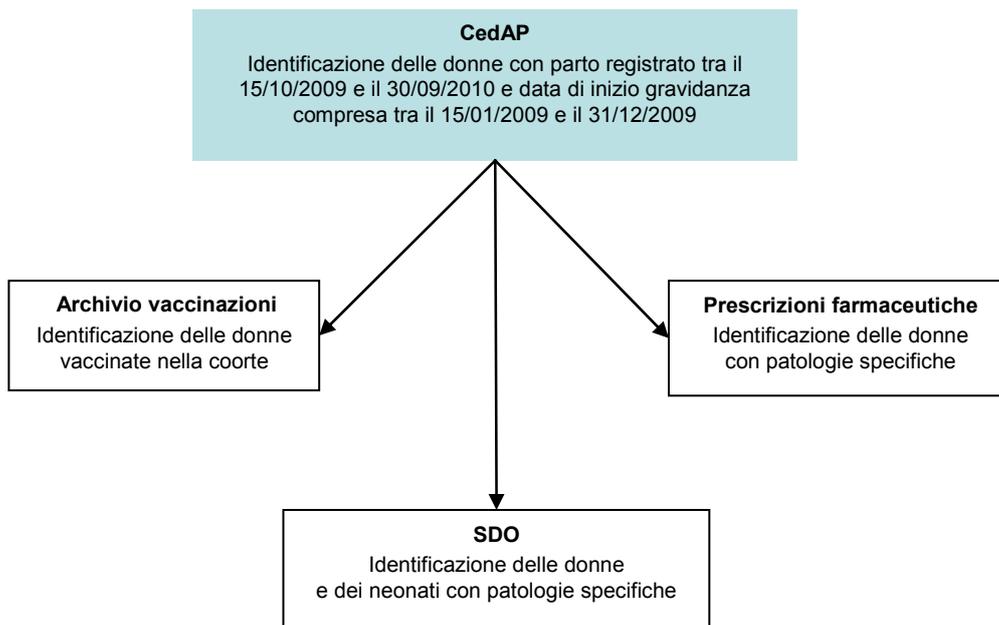


Figura 2. Schema di collegamento tra gli archivi utilizzati per la creazione del dataset di analisi finale

Criteri di esclusione

Sono state escluse dallo studio tutte le donne con:

- CedAP non comprovato da una SDO per gravidanza, identificata attraverso il codice ICD9-CM (*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*), né dalla registrazione di una vaccinazione pandemica in una data antecedente il parto con motivo “donna al 2° o 3° trimestre di gravidanza”;
- data di vaccinazione compresa nel 1° trimestre di gravidanza, o data vaccinazione fuori range valido (15/10/2009 – 31/03/2010) o mancante;
- parto gemellare;
- età non compatibile con la gravidanza (< 13 anni o > 55 anni);
- età gestazionale al parto non verosimile (> 45 settimane);
- aborti terapeutici identificati attraverso le SDO con vitalità registrata alla nascita attraverso il CedAP;
- infezione virale o parassitaria in gravidanza, o infezione congenita del bambino (Tabella B1 dell’Appendice B);
- malformazione cromosomica del bambino (Tabella B2 dell’Appendice B).

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con l'obiettivo di identificare l'eventuale associazione tra la vaccinazione pandemica nelle donne gravide (fattore di esposizione) e diversi esiti registrati sia nella donna durante la gravidanza che nel bambino alla nascita (Tabella 2).

Tabella 2. Esiti presi in considerazione per valutare l'associazione con la vaccinazione A/H1N1pdm09

Gruppo	Esito
Donna durante gravidanza	Patologie specifiche ¹ <ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Polmonite • Ipertensione • Eclampsia • Diabete • Tiroide • Anemia
	Vitalità (nato vivo/morto) Prematurità (< 37 ^a settimana) ² Prematurità grave (< 32 ^a settimana) ² Peso basso (< 2500 g) ³ Peso molto basso (< 1500 g) ³ Punteggio APGAR < 7 ³ Malformazione congenita (Fonte: CedAP) (presenza/assenza) ³ Malformazione congenita (Fonte: SDO) ^{3,4} <ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervoso • Occhi • Orecchi • Apparato cardiovascolare • Apparato digerente • Apparato urogenitale • Arti • Apparato muscolo-scheletrico
Bambino alla nascita	

¹ Nel 2° e 3° trimestre di gravidanza (in assenza di vaccinazione) o dopo vaccinazione

² Tra i nati-vivi

³ Tra i nati vivi a termine ($\geq 37^a$ settimana)

⁴ Informazione desunta da SDO nei 6 mesi successivi alla nascita non disponibile per la Puglia

Per la classificazione delle malformazioni congenite diagnosticate nelle SDO entro i primi 6 mesi dalla nascita (Tabella B3 dell'Appendice B) è stata utilizzata la classificazione delle malformazioni congenite EUROCAT (13). Tra i possibili confondenti della relazione tra la vaccinazione e gli esiti sono state prese in considerazione numerose variabili inerenti alle caratteristiche socio-demografiche e alla storia riproduttiva e clinica delle donne:

- *Caratteristiche socio-demografiche*
 - Età ad inizio gravidanza
 - Regione (luogo del parto)
 - Cittadinanza
 - Occupazione
 - Parità (numero di parti precedenti)

- *Patologie insorte nel 1° trimestre di gravidanza o prima della vaccinazione*
 - Influenza
 - Polmonite
 - Ipertensione
 - Eclampsia
 - Diabete
 - Tiroide
 - Anemia

- *Patologie causa di ricovero nei 12 mesi precedenti la gravidanza*
 - Respiratorie
 - Cardiovascolari
 - Ematologiche
 - Diabete
 - Neurologiche/Psichiatriche
 - Gastrointestinali
 - Obesità
 - Influenza
 - Polmonite

- *Farmaci prescritti nei 6 mesi precedenti la gravidanza*
 - Malattie respiratorie
 - Malattie cardiovascolari
 - Diabete
 - Malattie neuro/psichiatriche
 - Malattie gastrointestinali
 - Immuno-soppressori
 - Anti-depressivi
 - Anti-epilettici
 - Inibitori di pompa
 - Contraccettivi
 - FANS
 - Antibiotici
 - Farmaci tiroide
 - Acido folico
 - Ferro
 - Sartani
 - Procreazione medico-assistita.

In particolare, al fine di valutare l'eventuale presenza di patologie croniche, sono state analizzate le informazioni fornite dalle SDO relative alla presenza di diagnosi di patologie specifiche di interesse. Per 7 di esse si è verificato se fossero presenti ricoveri nel primo trimestre di gravidanza o prima dell'eventuale vaccinazione, mentre per 9 patologie specifiche si è valutato se e quanti casi di ricovero ospedaliero si fossero verificati nei 12 mesi precedenti l'inizio della gravidanza. In entrambi i casi, ciascuna patologia considerata è stata identificata mediante gli specifici codici ICD9-CM, rilevati sia come diagnosi principale o come diagnosi secondaria. Allo stesso scopo, sono state analizzate le informazioni sul numero e la tipologia di 17 classi di farmaci specifici, identificati mediante i codici ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) corrispondenti, prescritti nei 6 mesi antecedenti l'inizio della

gravidanza. I dettagli sui codici ICD9-CM e ATC, utilizzati per la selezione dei confondenti, sono riportati nelle Tabelle B4-B6 dell'Appendice B.

L'associazione tra la vaccinazione pandemica e tutti i possibili confondenti è stata valutata attraverso un'analisi univariata utilizzando il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher, quando appropriato.

Le variabili associate con la vaccinazione a un livello $P < 0,200$ in analisi univariata (potenziali confondenti) sono state utilizzate per calcolare il *Propensity Score* (PS) (14), attraverso un modello di regressione logistica dove la variabile risposta è lo stato vaccinale della donna, cioè se la donna ha ricevuto o no la vaccinazione pandemica, e le variabili esplicative sono i potenziali confondenti.

Il modello è stato costruito includendo inizialmente i soli effetti semplici di tutti i potenziali confondenti e aggiungendo successivamente i termini di interazione doppia laddove il PS non risultava bilanciato. Il PS infatti è la probabilità che la donna sia stata vaccinata, calcolata in funzione delle variabili potenzialmente confondenti, mentre il bilanciamento, valutato verificando l'assenza di significatività delle associazioni tra la vaccinazione e i singoli potenziali confondenti dopo aver corretto per il PS, esprime la capacità di quest'ultimo di "spiegare" le associazioni tra la vaccinazione e tutti i singoli potenziali confondenti.

Al fine di controllare per l'eventuale confondimento dovuto alle variabili associate con la vaccinazione, l'associazione tra la vaccinazione pandemica e i diversi esiti presi in considerazione nello studio è stata valutata mediante un'analisi multivariata, utilizzando il modello di regressione di Cox, includendo il PS e le variabili che eventualmente non soddisfacevano il criterio di bilanciamento come covariate. Nel modello, laddove appropriato, la vaccinazione è stata impiegata come variabile tempo-dipendente, permettendo di gestire anche le informazioni relative al tempo di esposizione e all'eventuale modificazione dello status vaccinale.

Nel dataset CedAP, dove sono registrate le informazioni relative agli esiti alla nascita e dal quale è estratta la coorte di donne analizzata in questo studio, non sono incluse le gravidanze terminate prima della 22^a settimana di gestazione. Per questo motivo, il tempo-persona di esposizione al rischio per gli esiti registrati alla nascita è stato calcolato a partire da questa età gestazionale minima invece che dalla data di inizio gravidanza. La fine del tempo di esposizione al rischio è stata considerata la data di nascita, ad eccezione della prematurità e prematurità grave, per le quali la fine dell'esposizione al rischio per le donne con gravidanza a termine è stata considerata la 37^a e 32^a settimana di gestazione, rispettivamente.

Per gli esiti tra le donne durante la gravidanza (informazioni derivate dalle SDO), il tempo di esposizione al rischio è stato conteggiato invece a partire dall'inizio del secondo trimestre di gravidanza (13^a settimana) fino alla data di nascita o la data dell'eventuale ricovero per le patologie prese in considerazione.

L'effetto delle associazioni è stato descritto utilizzando gli *Hazard Ratio* (HR) aggiustati e il loro Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%).

RISULTATI

Dal dataset iniziale, sono state escluse dall'analisi 1.918 donne (1,9%) in base ai criteri elencati in Tabella 3. I motivi di esclusione più frequenti sono stati: la presenza di parti gemellari (67,6%); parto segnalato nel registro CedAP per il quale non esisteva una corrispondente SDO per diagnosi legate al parto né risultava la somministrazione di vaccino pandemico in una data precedente il parto con motivo 'donna al 2° o 3° trimestre di gravidanza' (11,8%); la vaccinazione effettuata nel 1° trimestre di gravidanza o antecedentemente l'inizio di questa o, infine, la data di vaccinazione mancante o fuori range valido (15/10/2009-31/03/2010) (9,0%); la presenza di infezioni virali e parassitarie della madre in gravidanza o del bambino alla nascita (Tabella B1 dell'Appendice B), complessivamente pari al 6,0%.

Tabella 3. Motivi di esclusione dallo studio delle donne in gravidanza

Donne in gravidanza considerate	Non vaccinate n.	Vaccinate n.	Totale n.	%
Donne totale	100.029	2221	102.250	100,0
Motivo di esclusione				
- Parto (CedAP) ma senza gravidanza su SDO né vaccinazione prima del parto per motivo "donna al 2° o 3° trimestre di gravidanza"	226	0	226	0,2
- Vaccinazione antecedente 2° trimestre di gravidanza o data vaccinazione fuori range valido o mancante ¹	0	173	173	0,2
- Donne con parto gemellare	1255	41	1296	1,3
- Età fuori range (< 13 anni o > 55 anni)	2	0	2	0,0
- Età gestazionale al parto > 45 settimane	17	1	18	0,0
- Aborti (SDO) e vitalità registrata alla nascita (CedAP) ²	68	0	68	0,1
- Infezione virale della madre in gravidanza o congenita del bambino	113	2	115	0,1
- Malformazione cromosomica del bambino ³	19	1	20	0,0
Totale escluse	1700	218	1918	1,9
Donne incluse nell'analisi	98.329	2003	100.332	98,1

¹ Range valido: 15/10/2009 – 31/03/2010

² Gravidanze abortive su SDO per le quali si registrava un nato vivo nel CedAP

³ Vedi Tabella B2.

Tra le 173 donne escluse per motivi collegati al periodo di vaccinazione, 97 risultavano aver ricevuto la vaccinazione nel primo trimestre di gravidanza e 53 prima dell'inizio della gravidanza, mentre per 23 donne l'informazione sulla data di vaccinazione non era disponibile. Tra le 2145 donne che avevano ricevuto la vaccinazione durante la gravidanza, solo il 4,5% risultava averla ricevuta nel primo trimestre, mentre il 43,3% e il 52,2% risultavano averla ricevuta rispettivamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (Figura 3).

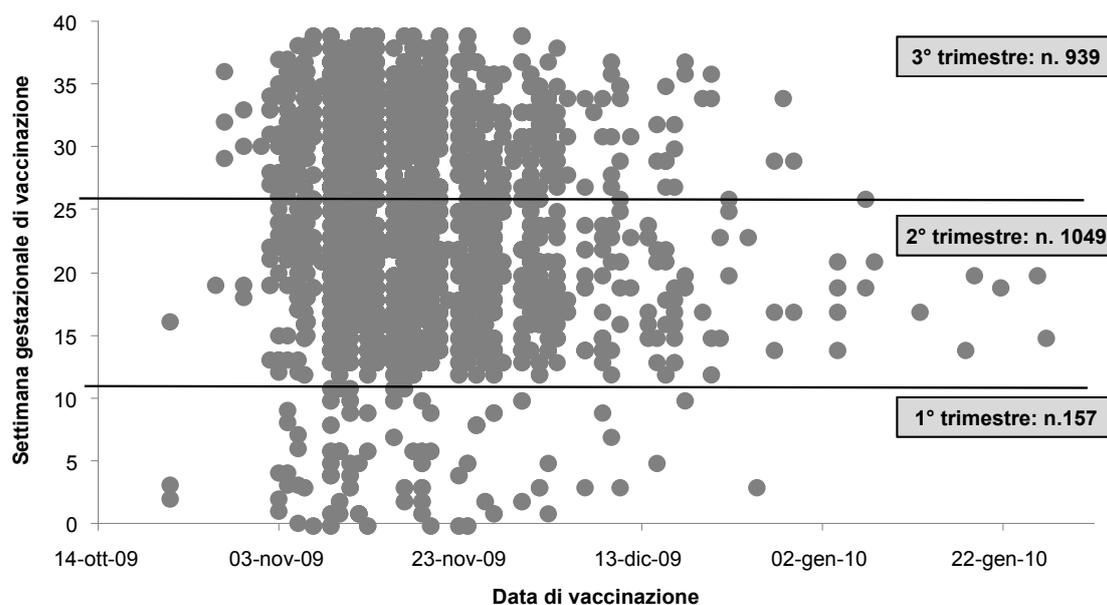


Figura 3. Vaccinazioni (n.) pandemiche, somministrate alle donne della coorte durante la gravidanza, per settimana di gestazione e data di somministrazione

In Tabella 4 è riportata la distribuzione dei motivi di esclusione separatamente per ciascuna regione partecipante, dalla quale si evince che la percentuale di donne escluse non differisce in maniera rilevante tra le quattro regioni (1,3% per la Puglia, 1,5% per il Piemonte, 2,2% per il Lazio e 2,4% per il Friuli-Venezia Giulia).

Tabella 4. Motivi di esclusione dallo studio delle donne in gravidanza per Regione

Donne in gravidanza considerate	Puglia	Friuli-VG	Piemonte	Lazio
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)
Donne totale	20.546 (100)	8904 (100)	26.374 (100)	46.426 (100)
Motivo di esclusione	0 (0,0)	64 (0,7)	0 (0,0)	162 (0,3)
- Vaccinazione antecedente 2° trimestre di gravidanza e/o data vaccinazione fuori range valido e/o mancante	100 (0,5)	0 (0,0)	31 (0,1)	42 (0,1)
- Donne con parto gemellare	133 (0,6)	128 (1,4)	256 (1,0)	779 (1,7)
- Età fuori range (< 13 anni o > 55 anni)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
- Età gestazionale al parto > 45 settimane	1 (0,0)	0 (0,0)	14 (0,1)	3 (0,0)
- Aborti (SDO) e vitalità registrata alla nascita (CedAP)	7 (0,0)	7 (0,1)	51 (0,2)	3 (0,0)
- Infezione virale della madre in gravidanza o congenita del bambino	35 (0,2)	9 (0,1)	31 (0,1)	40 (0,1)
- Malformazione cromosomica del bambino	0 (0,0)	6 (0,1)	2 (0,0)	12 (0,0)
Totale escluse	276 (1,3)	214 (2,4)	387 (1,5)	1041 (2,2)
Donne incluse nell'analisi	20.270 (98,7)	8690 (97,6)	25.987 (98,5)	45.385 (97,8)

Analisi univariata

L'analisi univariata condotta sulle 100.332 donne incluse nello studio (98.329 donne non vaccinate e 2003 donne vaccinate) ha evidenziato un'età media a inizio gravidanza superiore di 6 mesi nelle vaccinate rispetto alle non vaccinate ($P < 0,001$), una maggiore copertura vaccinale in Friuli-Venezia Giulia rispetto alle altre tre regioni (5,5% vs 2,2% in Puglia, 1,7% nel Lazio e 1,2% in Piemonte; $P < 0,001$) e tra le donne italiane rispetto a quelle straniere (2,1% vs 1,7%; $P < 0,001$), insieme ad una più alta proporzione di primipare tra le non vaccinate rispetto alle vaccinate (54,3% vs 47,6%; $P < 0,001$) (Tabella 5) (Figura 4).

Tabella 5. Caratteristiche socio-demografiche e storia riproduttiva delle donne in gravidanza incluse nello studio per status vaccinale

Caratteristica	Non vaccinate n. (%)	Vaccinate n. (%)	P-value
Età media (SD)	31,0 (5,4)	31,5 (5,2)	< 0,001
Classe di età			0,001
13-19 anni	2394 (2,4)	29 (1,4)	
20-24 anni	9865 (10,0)	172 (8,6)	
25-29 anni	24.149 (24,6)	461 (23,0)	
30-34 anni	35.598 (36,2)	743 (37,1)	
35-39 anni	22.117 (22,5)	502 (25,1)	
40-55 anni	4206 (4,3)	96 (4,8)	
Regione			< 0,001
Puglia	19.825 (20,2)	446 (22,3)	
Friuli-Venezia Giulia	8210 (8,3)	480 (24,0)	
Piemonte	25.672 (26,1)	315 (15,7)	
Lazio	44.625 (45,4)	762 (38,0)	
Occupazione			0,573
Casalinga	26.058 (26,9)	531 (27,0)	
Disoccupata o in cerca 1° occupazione	9207 (9,5)	178 (9,1)	
Studente o altra condizione	1800 (1,9)	29 (1,5)	
Occupata	59.897 (61,8)	1227 (62,4)	
Cittadinanza			< 0,001
Italia	83.445 (84,9)	1752 (87,5)	
Unione Europea	5770 (5,9)	76 (3,8)	
Altro	9108 (9,3)	174 (8,7)	
Parità			< 0,001
0	53.351 (54,3)	954 (47,6)	
1	34.870 (35,5)	838 (41,8)	
2	8062 (8,2)	172 (8,6)	
≥ 3	2038 (2,1)	39 (1,9)	

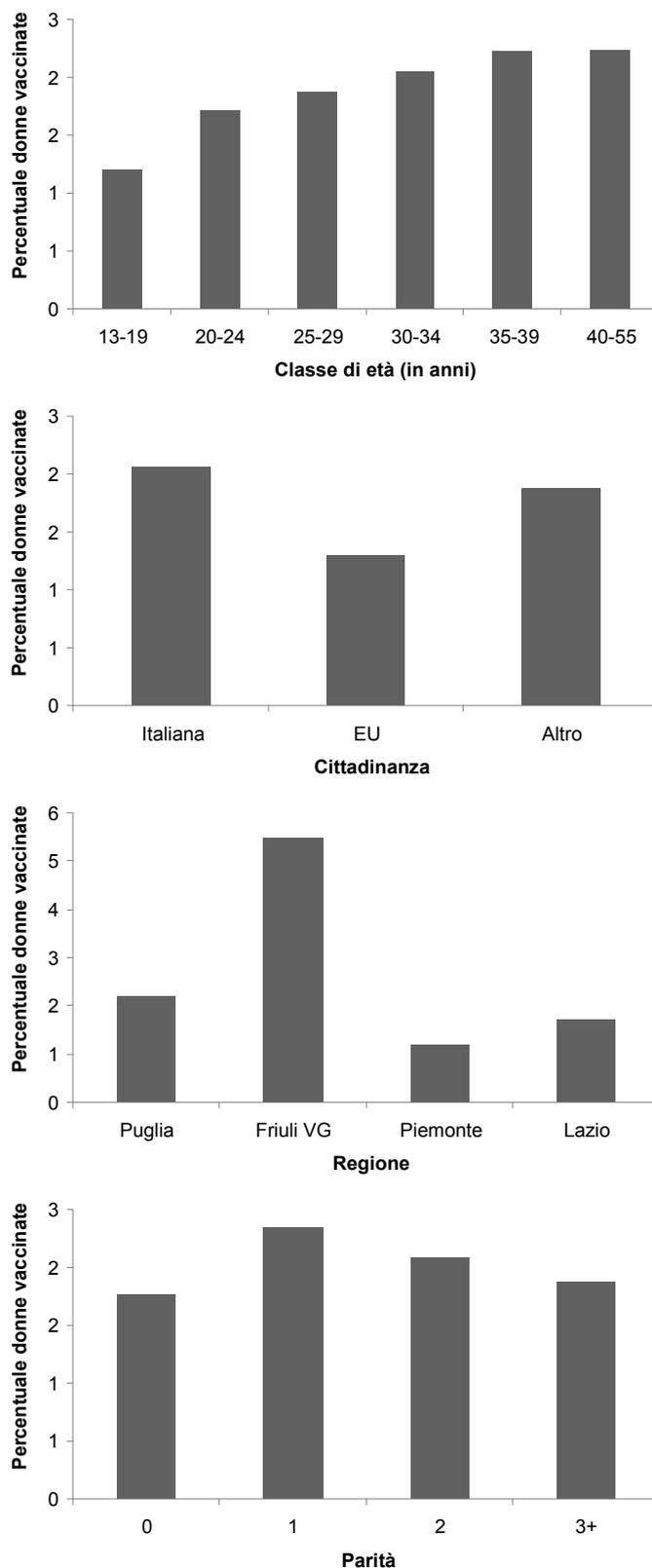


Figura 4. Donne in gravidanza vaccinate (%) per caratteristiche socio-demografiche e storia riproduttiva

La presenza di patologie nel primo trimestre di gravidanza o prima della vaccinazione è risultata più frequente tra le vaccinate rispetto alle non vaccinate (0,2% vs 0,0%; P=0,004), così come la presenza di ricoveri per patologie specifiche nei 12 mesi antecedenti la gravidanza (1,4% vs 0,8%; P=0,008).

Nel dettaglio, tra le patologie presenti nel primo trimestre di gravidanza o prima della vaccinazione, solo il diabete ha mostrato un'associazione significativa con la vaccinazione (P=0,002), mentre, per i ricoveri ospedalieri nell'anno precedente l'inizio della gravidanza, un'associazione significativa è emersa solamente per le diagnosi legate a patologie cardiovascolari (P=0,001) (Tabella 6).

Tabella 6. Storia clinica delle donne per status vaccinale in base ai ricoveri ospedalieri durante la gravidanza (1° trimestre o prima dell'eventuale vaccinazione) e nei 12 mesi precedenti

Storia clinica	Non vaccinate n. (%)	Vaccinate n. (%)	P-value
Patologie specifiche durante la gravidanza (1° trimestre o prima dell'eventuale vaccinazione)	48 (0,0)	5 (0,2)	0,004
Influenza	4 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Polmonite	7 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Ipertensione	11 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Eclampsia	7 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Diabete	10 (0,0)	3 (0,1)	0,002
Tiroide	3 (0,0)	1 (0,0)	0,077
Anemia	9 (0,0)	1 (0,0)	0,183
Numero di ricoveri nei 12 mesi antecedenti la gravidanza per patologie specifiche			0,020
0	97.518 (99,2)	1975 (98,6)	
1	733 (0,7)	25 (1,2)	
≥ 2	78 (0,1)	3 (0,1)	
Patologie specifiche nei 12 mesi antecedenti la gravidanza	811 (0,8)	28 (1,4)	0,008
Respiratorie	45 (0,0)	2 (0,1)	0,241
Cardiovascolari	270 (0,3)	14 (0,7)	0,001
Ematologiche	48 (0,0)	1 (0,0)	0,628
Diabete	44 (0,0)	2 (0,1)	0,234
Neurologiche/Psichiatriche	254 (0,3)	6 (0,3)	0,891
Gastrointestinali	58 (0,1)	1 (0,0)	1,000
Obesità	92 (0,1)	3 (0,1)	0,442
Influenza	9 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Polmonite	24 (0,0)	1 (0,0)	0,396

Infine, la prescrizione di farmaci specifici nei 6 mesi antecedenti la gravidanza è risultata più frequente tra le donne vaccinate (31,6% vs 24,1%; P<0,001), riflettendo la maggior prescrizione di farmaci per patologie respiratorie e cardiovascolari, per la tiroide, contraccettivi, FANS, antibiotici e sartani (Tabella 7).

Tabella 7. Storia clinica delle donne per stato vaccinale in base alle prescrizioni farmaceutiche nei 6 mesi precedenti la gravidanza

Farmaco prescritto nei 6 mesi antecedenti la gravidanza	Non vaccinate n. (%)	Vaccinate n. (%)	P-value
Numero di farmaci diversi			< 0,001
0	74.679 (75,9)	1371 (68,4)	
1	12.911 (13,1)	321 (16,0)	
2	5944 (6,0)	158 (7,9)	
3	2682 (2,7)	80 (4,0)	
4	1153 (1,2)	40 (2,0)	
5	530 (0,5)	16 (0,8)	
6+	430 (0,4)	17 (0,8)	
Tipologia di farmaco	23.650 (24,1)	632 (31,6)	< 0,001
Malattie respiratorie	3214 (3,3)	100 (5,0)	< 0,001
Malattie cardiovascolari	1410 (1,4)	42 (2,1)	0,018
Diabete	309 (0,3)	11 (0,5)	0,100
Malattie neurologiche/psichiatriche	54 (0,1)	2 (0,1)	0,308
Malattie gastrointestinali	168 (0,2)	7 (0,3)	0,092
Immuno-soppressori	39 (0,0)	2 (0,1)	0,197
Anti-depressivi	963 (1,0)	28 (1,4)	0,078
Anti-epilettici	226 (0,2)	9 (0,4)	0,057
Inibitori di pompa	2561 (2,6)	56 (2,8)	0,645
Contraccettivi	1246 (1,3)	36 (1,8)	0,047
FANS	3460 (3,5)	104 (5,2)	< 0,001
Antibiotici	15.286 (15,5)	415 (20,7)	< 0,001
Farmaci tiroide	1441 (1,5)	56 (2,8)	< 0,001
Acido folico	3698 (3,8)	82 (4,1)	0,474
Ferro	1215 (1,2)	31 (1,5)	0,252
Sartani	107 (0,1)	8 (0,4)	0,002
Procreazione medico-assistita ¹	482 (0,9)	9 (0,7)	0,628

¹ Considerata la presenza di indicazioni sui metodi PMA nel CedAP in aggiunta a prescrizione farmaci (informazione mancante per il Lazio)

Analisi multivariata

Alla luce dei risultati dell'analisi univariata è stato calcolato il PS, includendo nell'analisi le variabili associate con la vaccinazione a un livello $P < 0,200$ (classe di età, regione, cittadinanza, parità, presenza di patologie specifiche nel 1° trimestre di gravidanza o prima dell'eventuale vaccinazione, numero di ricoveri per patologie specifiche nei 12 mesi antecedenti la gravidanza, e numero di prescrizioni per diversi farmaci specifici nei 6 mesi antecedenti la gravidanza). Sebbene associate con la vaccinazione, sono state escluse dal calcolo del PS le variabili relative alle singole patologie e alla tipologia di farmaci specifici perché strettamente correlate con le variabili complessive (numero di ricoveri per patologie specifiche nei 12 mesi antecedenti la gravidanza e numero di prescrizioni per diversi farmaci specifici nei 6 mesi antecedenti la gravidanza) che ne indicano la frequenza, evitando così problemi di collinearità nel modello logistico utilizzato per il calcolo del PS.

Il bilanciamento del PS è risultato piuttosto soddisfacente, con la sola associazione tra regione dove ha avuto luogo il parto e stato vaccinale rimasta significativa anche dopo la correzione per il PS (Tabella 8).

Tabella 8. Bilanciamento del propensity score (PS): associazione tra vaccinazione e potenziali confondenti (P-value)

Variabile	P-value	
	non corretto per PS	corretto per PS
Classe di età	0,001	0,852
Regione (luogo del parto)	< 0,001	< 0,001
Cittadinanza	< 0,001	0,245
Parità	< 0,001	0,568
Patologie specifiche durante la gravidanza	0,001	0,133
Numero ricoveri per patologie specifiche	0,022	0,970
Numero prescrizioni di farmaci specifici diversi	< 0,001	1,000

Un tentativo per migliorare il bilanciamento del PS è stato effettuato includendo nel suo calcolo tutte le possibili interazioni doppie tra la variabile regione e gli altri potenziali confondenti presi in considerazione. Questo tentativo però non ha portato ad un miglioramento del bilanciamento in quanto l'associazione tra la regione e lo stato vaccinale è rimasta statisticamente significativa anche dopo aver ricalcolato il PS. L'analisi multivariata è stata quindi condotta includendo nel modello la Regione (luogo del parto), oltre al PS, come covariata.

L'analisi multivariata condotta tramite il modello di regressione di Cox sull'intero campione (100.317 donne con tutte le informazioni disponibili per il calcolo del PS) non ha evidenziato associazioni significative tra la vaccinazione e gli esiti presi in considerazione nello studio (Figura 5) (Tabella 10).

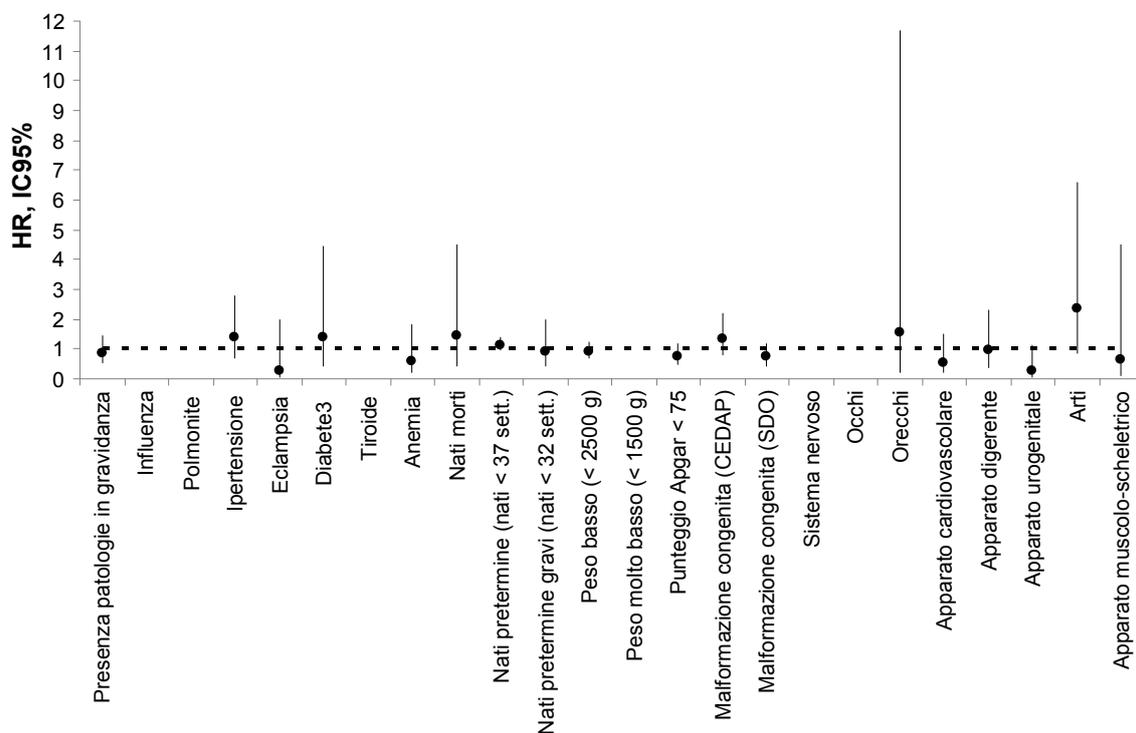
**Figura 5. Associazione tra la vaccinazione pandemica e gli esiti nella donna durante la gravidanza e nel bambino alla nascita (HR aggiustati e IC95%)**

Tabella 10. Associazione tra la vaccinazione pandemica e gli esiti nella donna durante la gravidanza e nel bambino alla nascita.

Variabile	Non vaccinate n. (%)	Vaccinate n. (%)	HR (IC 95%)	P-value
Esiti in gravidanza				
Presenza patologie in gravidanza ¹	822 (0,8)	15 (0,7)	0,87 (0,51-1,47)	0,596
Influenza	20 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,973
Polmonite	32 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,964
Ipertensione ²	271 (0,3)	8 (0,4)	1,37 (0,67-2,77)	0,387
Eclampsia	181 (0,2)	1 (0,0)	0,28 (0,04-1,97)	0,199
Diabete ³	101 (0,1)	3 (0,1)	1,39 (0,44-4,47)	0,575
Tiroide	14 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,984
Anemia	265 (0,3)	3 (0,1)	0,58 (0,19-1,81)	0,345
Esiti alla nascita				
Nati morti	100 (0,1)	3 (0,1)	1,42 (0,45-4,50)	0,555
Nati pretermine (nati < 37 ^a settimana) ⁴	5531 (5,6)	110 (5,5)	1,15 (0,95-1,39)	0,158
Nati pretermine gravi (nati < 32 ^a settimana) ⁴	577 (0,6)	7 (0,4)	0,93 (0,44-1,97)	0,852
Peso basso (< 2500 g) ⁵	2624 (2,8)	47 (2,5)	0,92 (0,69-1,22)	0,553
Peso molto basso (< 1500 g) ⁵	130 (0,1)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,943
Punteggio Apgar < 7 ⁵	1657 (1,8)	22 (1,2)	0,77 (0,50-1,17)	0,215
Malformazione congenita (Fonte: CedAP) ⁵	549 (0,6)	15 (0,9)	1,32 (0,79-2,22)	0,293
Malformazione congenita (Fonte: SDO) ^{5,6}	811 (1,1)	17 (1,2)	0,73 (0,45-1,18)	0,192
Sistema nervoso	26 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,972
Occhi	4 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (indefinito)	0,990
Orecchi	18 (0,0)	1 (0,1)	1,53 (0,20-11,7)	0,681
Apparato cardiovascolare	272 (0,4)	4 (0,3)	0,55 (0,21-1,49)	0,242
Apparato digerente	175 (0,2)	5 (0,3)	0,94 (0,39-2,30)	0,894
Apparato urogenitale	229 (0,3)	2 (0,1)	0,27 (0,07-1,11)	0,069
Arti	52 (0,1)	4 (0,3)	2,35 (0,84-6,61)	0,104
Apparato muscolo-scheletrico	80 (0,1)	1 (0,1)	0,62 (0,09-4,50)	0,639

¹ Patologie desunte da ricoveri dopo il primo trimestre di gravidanza o dopo eventuale vaccinazione

² HR corretto per la presenza di ricoveri per patologie legate a ipertensione nei 12 mesi precedenti la gravidanza o nel primo trimestre di gestazione (ipertensione, eclampsia e malattie cardiovascolari), o prescrizioni farmaceutiche nei 6 mesi precedenti la gravidanza o nel primo trimestre di gestazione (farmaci per patologie cardiovascolari e ipertensione)

³ HR corretto per la presenza di ricoveri per diabete nei 12 mesi precedenti la gravidanza o nel primo trimestre di gestazione, o per la prescrizione di farmaci per diabete nei 6 mesi precedenti la gravidanza o nel primo trimestre di gestazione

⁴ Stime riferite ai nati-vivi (per le nascite pretermine e pretermine gravi il tempo di esposizione è stato troncato rispettivamente alla 37^a e 32^a settimana)

⁵ Stime riferite ai nati-vivi a termine (tempo di esposizione al rischio conteggiato dalla 37^a settimana alla nascita)

⁶ Patologie desunte dai ricoveri registrati nei primi 6 mesi di vita del bambino (informazioni non disponibili per la Puglia)

DISCUSSIONE

I principali risultati dello studio, condotto su circa 2.000 donne esposte alla vaccinazione pandemica e 98.000 non esposte, non hanno evidenziato rischi di forte entità per la salute della donna e del neonato a seguito della somministrazione del vaccino pandemico adiuvato con MF59®, utilizzato in Italia per la vaccinazione delle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Il campione utilizzato per lo studio può essere considerato rappresentativo dell'intera coorte di donne gravide a livello nazionale. Infatti, confrontando la coorte in studio con i dati ISTAT relativi alla natalità e fecondità della popolazione residente, l'età media e la distribuzione per fascia di età del nostro campione è risultata in linea con quella riportata dall'ISTAT per il 2009. Inoltre, la proporzione di nati da madre straniera nella coorte di gravide è stata pari al 15,1% (12,5% nelle vaccinate e 15,2% nelle non vaccinate), circa la metà di quanto riportato dal dato ISTAT considerando entrambi i genitori.

L'analisi descrittiva delle due coorti di donne gravide vaccinate e non vaccinate ha evidenziato che le donne vaccinate, rispetto alle non vaccinate, presentano con maggiore frequenza condizioni di rischio, sottolineando come la gravidanza non abbia rappresentato una condizione sufficiente per la vaccinazione antinfluenzale pandemica, in assenza di condizioni di rischio pre-esistenti alla gravidanza.

L'analisi multivariata non ha evidenziato associazioni significative tra la vaccinazione e la presenza di patologie specifiche in gravidanza e l'esito della stessa. Tuttavia, il calcolo post hoc della potenza statistica dello studio ha evidenziato che, ad esempio, per l'effetto congiunto della ridotta numerosità delle due coorti e della bassa frequenza di malformazioni diagnostiche alla nascita tra i nati a termine nella coorte delle non vaccinate (0,6%), ben inferiore al valore atteso assunto dal protocollo di studio (2,0%), solo un raddoppio o più della frequenza di tale esito tra i neonati delle donne vaccinate poteva risultare statisticamente significativo con una potenza non inferiore all'80%. Di conseguenza, non è possibile stabilire se la differenza tra le due coorti, risultata statisticamente non significativa, sia un solo effetto del caso o sia invece effetto del vaccino pandemico, di entità tuttavia troppo piccola in valore assoluto (15 soli casi tra le vaccinate) per poter essere rilevata come statisticamente significativa dal nostro studio. Per gli esiti più rari, le differenze minime in grado di risultare statisticamente significative sono ancora più grandi.

Per l'esito malformazioni congenite tra i nati a termine, diagnostiche nei primi 6 mesi di vita, l'analisi ha mostrato una associazione, sebbene statisticamente non significativa, con la presenza di malformazioni congenite degli arti nei bambini nati da donne vaccinate (HR=2,35; IC 95%: 0,84-6,61). Valutando i 56 neonati in cui era stata diagnosticata una malformazione congenita agli arti nei primi 6 mesi di vita, è emerso che 4 erano nati da madri vaccinate: tre in Friuli-Venezia Giulia e uno in Piemonte. Due neonati presentavano una diagnosi di polidattilia di dita della mano (ICD9: 755.01), uno di polidattilia alle dita del piede (ICD9: 755.02) e uno di sindattilia di siti multipli e non specificati (ICD9: 755.10).

In Italia sono stati condotti con metodologia simile altri 2 studi di coorte per valutare la sicurezza del vaccino pandemico, uno in Emilia Romagna, il quale ha coinvolto tutta la popolazione regionale e ha valutato gli eventi avversi e gli esiti della vaccinazione in tutti i soggetti vaccinati (incluse le gravide), e non ha evidenziato associazione fra vaccino pandemico ed eventi indesiderati a 6 settimane dalla vaccinazione (15). L'altro studio, condotto in Lombardia, ha valutato gli esiti e la sicurezza del vaccino pandemico nelle donne gravide e nei neonati (16) e ha evidenziato che, per quanto riguarda le malformazioni congenite, il rischio

complessivo stimato era sovrapponibile a quello riportato da precedenti lavori (17-21). Tuttavia, questo studio ha evidenziato un rischio ai margini della significatività statistica nella prevalenza delle malformazioni cardiache nella coorte delle donne vaccinate, in linea con quanto emerso in un altro studio condotto in Italia, Paesi Bassi e Argentina (17).

Uno studio di coorte retrospettivo è stato condotto in Norvegia (22), utilizzando i dati provenienti da diversi registri e sistemi di sorveglianza nazionali. L'analisi dei dati relativi a circa 113.000 donne con una gravidanza a termine fra il 2009 e il 2010 ha evidenziato, dopo aver aggiustato per i principali confondenti e per la presenza di influenza confermata, l'assenza di una associazione statisticamente significativa tra vaccinazione e morte fetale (definita come aborto o nato morto dopo 12 settimane complete di gestazione) (HR=0,88; IC 95% 0,66-1,17), e tra vaccinazione e basso peso alla nascita (HR=0,90; IC 95% 0,76-1,08) e basso Apgar (HR=1,08; IC 95% 0,91-1,28) tra i nati-vivi a termine.

In Danimarca, dove la vaccinazione pandemica è stata raccomandata a partire dal primo trimestre, sono stati condotti due studi (18, 23) su una coorte di 54.000 donne che avevano partorito tra novembre 2009 e settembre 2010. Questi studi hanno valutato diversi esiti: la morte fetale dopo 6 settimane di gestazione, l'aborto spontaneo, la nati-mortalità e la presenza di malformazioni congenite. Aggiustando per il PS e la presenza di sindrome influenzale in gravidanza, nessuno degli esiti considerati è risultato associato con la vaccinazione pandemica della madre. In particolare, l'HR aggiustato per la morte fetale è risultato pari a 0,79 (IC 95% 0,53-1,16), pari a 1,1 per l'aborto spontaneo (IC 95% 0,71-1,73) e a 0,44 per la nati-mortalità (IC 95% 0,20-0,94), quest'ultimo suggerendo un effetto protettivo della vaccinazione. Per quanto riguarda le malformazioni congenite maggiori, è riportato un OR aggiustato pari a 1,21 (IC 95% 0,60-2,45). Studi simili, con risultati sovrapponibili a quelli sopra descritti, sono stati condotti anche in Gran Bretagna (24), Svezia (20, 25), Argentina (26), Stati Uniti (27) e Canada (28).

Tuttavia, nessuno di questi studi era inteso a valutare il rischio in sottogruppi di malformazioni congenite e pertanto, come per il nostro studio, le associazioni rilevate, essendo statisticamente non significative, vanno considerate più come ipotesi da verificare che non come evidenze.

Prima che gli studi descritti fossero disponibili, le evidenze sulla sicurezza della vaccinazione antinfluenzale in gravidanza si basavano essenzialmente sulla sorveglianza post-marketing (farmacovigilanza) che, essendo passiva, ha delle limitazioni intrinseche legate alla mancanza di gruppi di controllo interni e di informazioni sulla numerosità della popolazione a rischio. I vari studi osservazionali retrospettivi condotti finora non hanno evidenziato che la somministrazione del vaccino antinfluenzale adiuvato nelle gravide al secondo e terzo trimestre di gravidanza comporta dei rischi sia per le donne che per i neonati (1).

Data la necessità di una dimensione del campione sufficientemente grande a rilevare eventi rari, solo la conduzione di ampi studi multicentrici o l'utilizzo di accurate metanalisi può consentire di giungere a risultati sufficientemente robusti.

Il presente studio è stato effettuato attraverso l'utilizzo dei flussi informativi sanitari correnti in possesso delle regioni. Sono state prese in considerazione le SDO, le schede D11/D12 sulle interruzioni di gravidanza, i registri di vaccinazione contro l'influenza pandemica, i certificati di assistenza al parto (CedAP), i registri relativi alle esenzioni ticket, prestazioni ambulatoriali, prescrizioni farmaceutiche, malformazioni congenite, malattie rare e cause di morte (RENCAM). In particolare, l'utilizzo delle SDO e delle schede D11/D12 avrebbe dovuto essere funzionale all'identificazione delle gravidanze con esito abortivo e alla raccolta dell'informazione sulla settimana di gestazione in cui era stato effettuato l'aborto volontario o spontaneo. Tuttavia, quando i dati sono stati messi a disposizione da parte delle regioni partecipanti, solo il Lazio ha fornito i dati relativi alle schede D11/D12 completi del codice

identificativo che permettesse il link con gli altri database. Pertanto, è stato necessario modificare le procedure previste dal protocollo operativo, costruendo la coorte di donne a partire dai nati identificati attraverso il CedAP, e quindi dalle gravidanze portate avanti almeno fino alla 22^a settimana di gestazione, ed escludendo così la possibilità di valutare l'associazione tra vaccinazione e aborti spontanei/terapeutici.

Lo studio presenta altre importanti limitazioni, oltre a quella già in precedenza riportata relativa alla potenza statistica dello studio. La metodologia utilizzata per questo studio multicentrico è basata sull'integrazione tramite *record-linkage* di diversi database e registri regionali, i quali raccolgono dati sanitari alla nascita e negli anni successivi. Questa metodologia presuppone la disponibilità di fonti complete e sufficientemente accurate, tali da garantire un livello di qualità accettabile dei risultati. Purtroppo, i dati disponibili non hanno consentito di valutare l'associazione con gli aborti ritenuti/spontanei dopo la 12^a settimana di gravidanza poiché l'informazione sull'età gestazionale non è riportata nelle SDO. Inoltre, non è stato possibile definire l'eventuale presenza di patologie precedenti la gravidanza attraverso i database delle esenzioni e delle prestazioni ambulatoriali in quanto, anche in questo caso, le fonti necessarie non erano disponibili o complete per tutte le regioni. Quest'ultima limitazione è di un certo rilievo perché riduce, in una misura difficilmente quantificabile, la possibilità di controllare accuratamente l'effetto di un confondente fondamentale, come la presenza di patologie croniche pregresse nella donna gravida.

Il PS utilizzato per controllare il potenziale confondimento nell'analisi multivariata è risultato non bilanciato rispetto alla variabile regione (luogo del parto), essendo quest'ultima associata con la vaccinazione anche dopo la correzione per PS (Tabella 9). Si è ovviato a tale problema inserendo la variabile regione nel modello multivariato insieme al PS. Allo scopo di verificare i risultati così ottenuti è stata condotta anche un'analisi multivariata con metodo tradizionale, ossia inserendo nel modello le singole variabili confondenti, la quale ha portato a risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli presentati.

Nonostante le possibili limitazioni inerenti la disponibilità e la qualità dei dati, l'approccio utilizzato ha permesso di raggiungere una numerosità campionaria tale da consentire l'identificazione di eventuali forti associazioni. Inoltre, lo studio si configura come uno dei pochi con un follow-up fino al sesto mese di vita dei bambini. Questo ha permesso una maggiore accuratezza nell'identificazione delle malformazioni congenite, le quali potrebbero non essere immediatamente rilevate alla nascita e di conseguenza registrate sui CedAP.

L'acquisizione di nuove informazioni sulla sicurezza è fondamentale per ottenere maggiori livelli di adesione alla campagna vaccinale sia stagionale che pandemica. Questo studio, in linea con gli altri studi disponibili in letteratura, non ha evidenziato rischi di forte entità dovuti alla somministrazione del vaccino antinfluenzale pandemico adiuvato nelle gravide nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Fell DB, Dodds L, Macdonald NE, Allen VM, McNeil S. Influenza vaccination and fetal and neonatal outcomes. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(12):1417-30.
2. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009;27(35):4754-70.
3. Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, *et al.* The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf* 2013;36(6):455-65.
4. World Health Organization. Influenza vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80(33):277-88. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Influenza_Vaccines_WHO_Position_paper_205.pdf?ua=1; ultima consultazione 10/10/2014.
5. Demicheli V, Jefferson TO, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD001269.
6. Bednarczyk RA, Djaye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3 Suppl):S38-S46.
7. Agenzia Italia del Farmaco. *Report settimanale e cumulativo delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ricevute*. Roma: AIFA; 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/report-settimanale-e-cumulativo-delle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-ricevute-0>; ultima consultazione 10/10/2014.
8. Tamma PD, Ault KA, Del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):547-52.
9. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Ordinanza del 11 settembre 2009. Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell'influenza pandemica A(H1N1)*. Roma: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=30255>; ultima consultazione 10/10/2014.
10. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Ordinanza del 20 ottobre 2009. Misure urgenti in materia di protezione AH1N1v. (09A13288)*. Roma: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=30839>; ultima consultazione 10/10/2014.
11. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Circolare del 14 ottobre 2009. Influenza da virus AH1N1v. Individuazione dei servizi pubblici essenziali e delle prestazioni indispensabili rilevanti ai fini della vaccinazione*. Roma: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=30534>; ultima consultazione 10/10/2014.
12. Rizzo C, Rota MC, Bella A, Giannitelli S, De Santis S, Nacca G, *et al.* Response to the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Italy. *Euro Surveill* 2010;15(49).
13. European Surveillance of Congenital Anomalies. *Instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies*. Newtownabbey: EUROCAT; 2005. (EUROCAT Guide 1.3 and reference documents). Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf> 2005; ultima consultazione 10/10/2014.
14. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46(3):399-424.

15. Moro ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini N. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia-Romagna region, Italy - part two. *Vaccine* 2013;31(10):1438-46.
16. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, *et al.* Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ* 2014;348:g3361.
17. Heikkinen T, Young J, Van Beek E, Franke H, Verstraeten T, Weil JG, *et al.* Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):177-8.
18. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Krause TG, Emborg HD, Melbye M, *et al.* Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *JAMA* 2012;308(2):165-74.
19. Conlin AM, Bukowinski AT, Sevick CJ, DeScisciolo C, Crum-Cianflone NF. Safety of the pandemic H1N1 influenza vaccine among pregnant U.S. military women and their newborns. *Obstet Gynecol* 2013;121(3):511-8.
20. Kallen B, Olausson PO. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix((R)) during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study. *BJOG* 2012;119(13):1583-90.
21. Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, Keller-Stanislawski B, Allignol A, Meister R, *et al.* A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. *Vaccine* 2012;30(30):4445-52.
22. Haberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, *et al.* Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013;368(4):333-40.
23. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Krause TG, Emborg HD, Melbye M, *et al.* Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark. *BMJ* 2012;344:e2794.
24. Sammon CJ, McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pandemic influenza vaccination during pregnancy: an investigation of vaccine uptake during the 2009/10 pandemic vaccination campaign in Great Britain. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(4):917-23.
25. Ludvigsson JF, Zugna D, Cnattingius S, Richiardi L, Ekbom A, Ortqvist A, *et al.* Influenza H1N1 vaccination and adverse pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol* 2013;28(7):579-88.
26. Rubinstein F, Micone P, Bonotti A, Wainer V, Schwarcz A, Augustovski F, *et al.* Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study. *BMJ* 2013;346:f393.
27. Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Djaye-Gbewonyo D, *et al.* Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1216-22.
28. Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yaseen AS, III, Wen SW, Smith G, *et al.* H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012;102(6):e33-e40.

APPENDICE A
Approvazione dello studio da parte del Comitato Etico
dell'Istituto Superiore di Sanità

Rif Vs Prot.PRE 663/11
Ns Prot. CE/11/317

Al Presidente
Prof. Enrico Garaci
Istituto Superiore di Sanità
Sede

e p.c **Dr Antonino Bella**
Dr.ssa Caterina Rizzo
Reparto Malattie Infettive
CNE
Sede



Oggetto: Valutazione del progetto "Follow-up di una coorte di donne gravide vaccinate con vaccino pandemico".
Responsabili: Dr Antonino Bella e Dr.ssa Caterina Rizzo

Il Comitato etico dell'ISS si è riunito il giorno 5 ottobre 2011, sotto la presidenza del Prof. Dino Amadori, presenti Maria Amato, Maria Pia Baccari, Ignazio Barberi, Antonio Fraioli, Laura Guidoni, Rosaria Iardino, Agostino Macri, Luigi Tonino Marsella, Carlo Petrini, Simona Pichini.

Il Comitato ha esaminato lo studio in oggetto, rilevando che la ricerca non riguarda la sperimentazione clinica dei medicinali.

Lo studio si propone di documentare rischi e benefici della somministrazione del vaccino per la prevenzione dell'influenza A/H1N1v in particolari gruppi di popolazione considerati a rischio come le donne nel secondo o terzo trimestre di gravidanza mediante l'analisi degli esiti in donne gravide vaccinate e non: (interruzione di gravidanza, tipologia del parto, età gestazionale al parto, esito del parto, eventuali ricoveri nel post-partum) e delle condizioni dei neonati, alla nascita e nei primi sei mesi di vita. L'acquisizione di informazioni sulla sicurezza potrà anche essere importante per ottenere maggiori livelli di adesione della campagna vaccinale nella gestione di una nuova situazione pandemica.

Lo studio è finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute

Lo studio è stato valutato positivamente.
Il parere è stato espresso all'unanimità.

Il Comitato rammenta l'obbligo di adeguarsi alla normativa aggiornata sulla protezione dei dati personali di cui al Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196.

Roma, 24 ottobre 2011

P Il Presidente
del Comitato etico dell'ISS

APPENDICE B
Codifiche per identificare patologie
e classi di farmaci utilizzate nello studio

Tabella B1. Codici identificativi delle infezioni della madre in gravidanza e congenita del bambino

Infezione della madre	ICD9-CM
Infezioni in gravidanza (virali e parassitarie)	647*
Infezioni congenite (virali e batteriche) del bambino	771*

Tabella B2. Codici identificativi delle malformazioni cromosomiche nei bambini secondo EUROCAT

Descrizione dell'anomalia secondo EUROCAT	ICD9-CM
Malformazioni cromosomiche	7580-7583;7585-7589
sindrome di Down	7580
sindrome di Patau / trisomia	7581
sindrome Edward / trisomia	7582
sindrome di Turner	75860, 75861, 75862, 75869
sindrome di Klinefelter	7587

Tabella B3. Codici identificativi delle malformazioni congenite nei bambini secondo EUROCAT

Gruppo	Malformazione congenita	ICD9-CM
Sistema Nervoso	Anencefalia	740.0-740.2;
	Spina bifida	741.0-741.9;
	Encefalocele	742.0-742.9
	Arinencefalia	
	Oloprosencefalia	
	Microcefalia	
	Idrocefalia	
Occhi	Anoftalmia	743.0-743.1
	Microftalmia	
Orecchi	Anotia	744.0-744.3
	Microtia	
Cardiovascolare	Trasposizione grossi vasi	745; 746; 747
	Tetralogia di Fallot	
	Canale atrio-ventricolare	
	Ipoplasia cuore sinistro	
	Coartazione aortica	
Digerente	Atresia esofagea	749; 750; 751
	Atresia intestino tenue	
	Atresia anorettale	
	Labiopalato schisi	
	Palatoschisi	
Urogenitale	Ritenzione testicolo	752; 753
	Ipospadi	
	Epispadi	
	Sesso indeterminato	
	Agenesia renale	
	Rene policistico	
	Estrofia vescicale	
Arti	Polidattilia pre-assiale	755
	Difetti intercalari	
	Difetti longitudinali pre-assiali	
	Difetti trasversali	
	Artrogriposi	

segue

continua

Gruppo	Malformazione congenita	ICD9-CM
Muscolo scheletrico	Atresia coane Associazione CHARGE Sindrome Goldenhar Osteocondrodiplosia Acondroplasia Ernia diaframmatica Onfalocele Gastroschisi Sequenza di Prune Belly Sindrome di Poland	748; 756
Altre	Sindrome di Cornelia De Lange Sindrome di Beckwith-Wiedemann Associazione VATER Sindrome da teratogeni Ipotiroidismo congenito	759; 760.7

Tabella B4. Codici identificativi delle patologie diagnosticate nei 12 mesi precedenti la gravidanza (potenziali confondenti utilizzati nell'analisi dell'associazione tra vaccinazione ed esiti)

Malattia	ICD9-CM
Patologie respiratorie	490-496
Patologie cardiovascolari	390-459
Patologie ematologiche	280-289
Diabete	250
Patologie neurologiche/psichiatriche	290-319, 330-359
Patologie gastrointestinali	555-558
Obesità	278
Influenza	487
Polmonite	480-486

Tabella B5 Codici identificativi dei farmaci prescritti nei 6 mesi precedenti la gravidanza

Classe di farmaco	Codice ATC
Patologie respiratorie	R03
Patologie cardiovascolari	C01-C03, C07-C10, B01A
Diabete	A10
Patologie neurologiche/psichiatriche	N04, N05, N06DA, N06DX
Patologie gastrointestinali	A07E
Immuno-soppressori	L04A
Anti-depressivi	N06A
Anti-epilettici	N03A
Inibitori di pompa	A02B
Contraccettivi	G03A
FANS	M01A, N02B
Antibiotici	J01
Farmaci tiroide	H03AA
Acido folico	B03BB
Ferro	B03AA, B03AB, B03AC, B03AE
Sartani	C09C, C09D
Procreazione medico-assistita (metodi PMA nel CedAP e prescrizione farmaci)	G03G, G03D, H01AA, H01CC, L02AE

Tabella B6. Codici identificativi delle patologie diagnosticate in gravidanza

Patologia	ICD9-CM
Influenza	487
Polmonite	480-486
Ipertensione	6420-6423, 6429
Eclampsia	6424-6427
Diabete	6480, 6483-6484
Tiroide	6481
Anemia	6482

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di maggio 2015, 2° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, maggio 2015