

Confronto di metodi nello stimare l'effetto del vaccino in gravidanza contro l'influenza H1N1 sul basso peso alla nascita in uno studio osservazionale

D Zugna¹, J Ludvigsson², L Richiardi¹

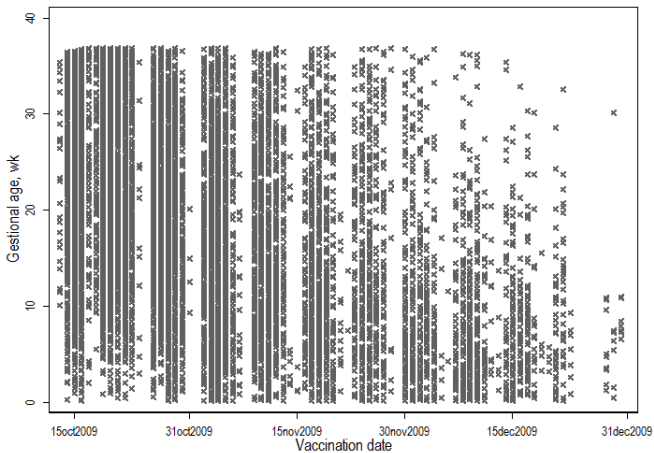
¹ *Unità di Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Italia*

² *Unità di Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Epidemiologia Medica e Biostatistica, Karolinska Institute, Svezia; Dipartimento di Pediatria, Università di Örebro, Svezia*

XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia
Napoli, 2014

- ▶ Nel giugno 2009 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato il virus dell'influenza A sottotipo H1N1 come influenza pandemica
- ▶ Nella campagna nazionale svedese di vaccinazione in atto nel 2009-10 le donne incinta erano invitate a vaccinarsi ad ogni stadio della gravidanza
- ▶ Il principale obiettivo dello studio di coorte svedese di popolazione era di valutare il rischio di esiti avversi della gravidanza nelle donne sottoposte al vaccino in gravidanza
- ▶ Linkage tra i dati relativi al vaccino (registro di vaccinazione web-based "Vaccinera") con i dati relativi alla gravidanza ed alla nascita del bambino nelle donne residenti nella regione Stockholm County ("Obstetrix" raccoglie prospettivamente l'informazione dalla prima visita prenatale fino al momento in cui la madre ed il figlio vengono dimessi dall'ospedale): lo studio di coorte includeva tutti i bambini nati vivi tra febbraio 2009 e gennaio 2010 (n=21087)

La vaccinazione H1N1 ha avuto luogo tra Ottobre 2009 ed Aprile 2010 ed il 90% delle dosi sono state date prima della fine del 2009



- ▶ L'esposizione è definita come la vaccinazione H1N1 in gravidanza prima della 36 settimana.
- ▶ L'outcome d'interesse è il basso peso alla nascita (<2500 gr)

	Donne vaccinate N=12067(63.7)	Donne non vaccinate N=6885(36.3)
Basso peso alla nascita		
No	11764(97.5)	6616(96.1)
Sì	303(2.5)	269(3.9)

- ▶ I potenziali confondenti considerati sono l'età materna, body mass index all'inizio della gravidanza, il fumo materno, la parità, lo stato socio-economico, la presenza di comorbidità alla prima visita della gravidanza ed il mese di reclutamento nella coorte

Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark; BMJ 2012

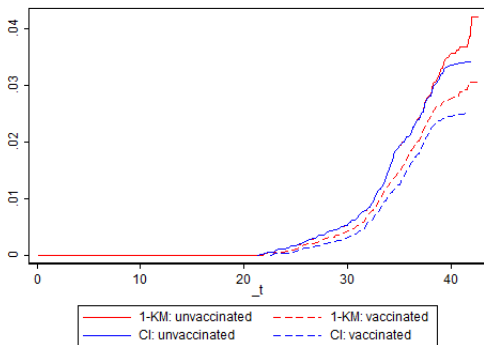
Methods: Kaplan-Meier method was used to generate survival curves according to vaccination status. Cox proportional hazards regression with gestational age in days as the underlying time-scale was used to estimate hazard ratios of fetal death among H1N1 vaccinated and unvaccinated women.

Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicenter study; BMJ 2013

Methods: The exposed group was composed by women who received the vaccine during their pregnancy. They performed a multiple logistic regression and a propensity score analysis.

Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study; BMJ 2014

Methods: Matching of women vaccinated and unvaccinated by propensity score and by gestational age (that is unexposed women must have had a gestational age at least equal to the gestational age at vaccination of the corresponding exposed woman). They excluded exposed women with no match from the matched analyses and they counted only outcomes from the vaccination date to delivery and from the corresponding index date in the non-vaccinated cohort. Conditional logistic regression was performed.



Basso peso alla nascita

Stime grezze **Stime aggiustate**
 95% CI 95% CI

I: Modello di Cox sulla durata gestazionale con l'esposizione tempo-indipendente

0.64
 0.54-0.75

0.63
 0.53-0.76

II: Modello di Cox sulla durata gestazionale con l'esposizione tempo-dipendente

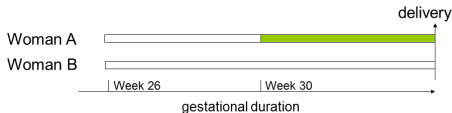
0.80
 0.67-0.94

0.85
 0.70-1.01

Basso peso alla nascita	Stime grezze 95% CI	Stime aggiustate 95% CI
III: Regressione logistica con esposizione tempo-indipendente ed aggiustata per durata gestazionale	0.72 0.57-0.92	0.75 0.58-0.98
IV: Matching sull'età gestazionale alla vaccinazione delle donne vaccinate, regressione logistica condizionata	0.69 0.58-0.82	0.76 0.62-0.92
V: Exposure density matching sull'età gestazionale alla vaccinazione delle donne vaccinate, regressione logistica condizionata	0.82 0.70-0.96	0.86 0.73-1.02
VI: Exposure density matching sull'età gestazionale alla vaccinazione delle donne vaccinate, modello di Cox sul tempo dall'età gestazionale alla vaccinazione	0.83 0.71-0.96	0.87 0.74-1.01
VII: Exposure density matching sull'età gestazionale alla vaccinazione delle donne vaccinate, modello di Cox sul tempo dall'età gestazionale alla vaccinazione, esposizione tempo-dipendente	0.90 0.77-1.06	0.95 0.80-1.13

Concettualizzazione della coorte osservazionale come una serie di “trials” annidati definiti ad ogni settimana di gestazione tra Ottobre 2009 e Gennaio 2010

- ▶ ogni “trial” annidato è ristretto alle donne che i) all’inizio della settimana non sono state ancora vaccinate, ii) non partoriscono in quella settimana
- ▶ le donne sono state considerate i) come non esposte in tutte le coorti definite alle settimane di gestazione precedenti la vaccinazione, ii) come esposte nella coorte definita alla settimana gestazionale in cui si è verificata la vaccinazione
- ▶ una volta vaccinate, le donne non contribuiscono più agli studi di coorte successivi alla settimana di gestazione relativa alla vaccinazione



	Exposure status		Inclusion	
	WoA	WoB	WoA	WoB
Trial week 26	0	0	1	1
Trial week 27	0	0	1	1
...				
Trial week 30	1	0	1	1
Trial week 31	NA	0	0	1

- ▶ Tutti i trials annidati sono stati aggregati in un' analisi intention to treat
- ▶ L'eterogeneità potenziale delle stime d'effetto per ogni settimana gestazionale è stata valutata includendo un termine d'interazione tra lo stato di vaccinazione e la settimana gestazionale

Basso peso alla nascita	Stime grezze	Stime aggiustate
	95% CI	95% CI
VIII: Concettualizzazione della coorte come una sequenza di studi di coorte annidati e condotti a ciascuna settimana di gestazione	0.88 0.76-1.01	0.90 0.79-1.04
IX: Concettualizzazione della coorte come una sequenza di studi di coorte annidati e condotti a ciascuna settimana di gestazione con IPW	0.86 0.74-1.00	0.90 0.79-1.04

SGA	Stime grezze 95% CI	Stime aggiustate 95% CI
I	0.89 0.80-0.98	0.96 0.86-1.07
II	0.89 0.81-0.98	0.96 0.87-1.07
III	0.87 0.79-0.97	0.94 0.84-1.05
IV	0.87 0.79-0.97	0.94 0.84-1.05
V	0.92 0.84-1.01	0.98 0.89-1.07
VI	0.93 0.85-1.01	0.99 0.91-1.08
VII	0.91 0.83-0.99	1.00 0.91-1.11
VIII	0.90 0.83-0.98	0.96 0.89-1.04
IX	0.90 0.83-0.98	0.96 0.89-1.04

Editorial: H1N1 influenza vaccination during pregnancy; *BMJ* 2014

*... as other observational studies have noted, the baseline characteristics of vaccinated and unvaccinated pregnant women differed in numerous ways ... the authors attempted to mitigate the potential confounding effects of these differences by constructing a propensity score matched cohort in which vaccinated women were matched to unvaccinated women ... importantly women were also matched on gestational age on the date corresponding to vaccination for the exposed women... in general the epidemiologic studies of pandemic monovalent H1N1 vaccines in pregnancy suggest that the H1n1 vaccines administered to pregnant women during the 2009-10 pandemic were not associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes ... **Increased international collaboration to align research methods or share study data would help to reduce heterogeneity across observational studies, benefiting future meta-analyses of study or individual level data.***