

20.gennaio

## Notizie allarmanti da Edimburgo per le unvaccinated pregnant women

*Il bambino comincia in noi molto prima del suo inizio.*

*Ci sono gravidanze che durano anni di speranza,*

*eternità di disperazione.*

Marina Cvetaeva

Due studi pubblicati nei giorni scorsi hanno fornito notizie che definirei "preoccupanti" piuttosto che "terribili" (dire news), così come le ha definite **Meredith Wadman**, per gli effetti del COVID-19 sulle donne non vaccinate scozzesi e i loro bambini, ma che potrebbero essere nei prossimi giorni fraintese dalle giornaliste della carta stampata nostrana creando panico e angosce nei lettori

I dati in questione provengono da uno studio dell' **Usher Institute dell' università di Edimburgo**, **SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland** pubblicato su *Nature Medicine* del 3 gennaio 22 che ha monitorato più di **80.000** gravidanze da quando in Scozia è diventata disponibile la vaccinazione contro SARS-CoV-2.

Il dato che definisco "**inquietante**" (L'inquietudine è il vuoto che si genera tra il modo in cui le cose sono e il modo in cui pensiamo che dovrebbero essere; è qualcosa che si colloca tra il reale e l'irreale) è che le donne **non vaccinate COVID-19 positive** hanno molte più probabilità rispetto alle **gravide virus-free** di avere un bambino **nato morto o uno che muore nel primo mese di vita**.

Lo studio riporta che tra le **donne Covid-positive**, tutte le **morti perinatali** si sono verificate durante la gravidanza tra quelle **non vaccinate**. Inoltre su quasi **88.000** donne in gravidanza, le **non vaccinate** hanno avuto un tasso di ospedalizzazione molto più alto rispetto alle **vaccinate**.

Tuttavia il dato più "intrigante" dello studio è che nell'ottobre 2021, mesi dopo che i vaccini COVID-19 sono diventati ampiamente disponibili, meno di un terzo delle partorienti era stato completamente vaccinato. Al contrario, più del **77%** delle donne adulte in età fertile nella popolazione scozzese generale lo erano, evidenziando così il problema dell' "esitazione vaccinale in gravidanza che si presenta come una costante ricorrente in tutti i paesi. (Badeker 3.Gennaio. Esitazione vaccinale: avere fiducia nella fiducia)

Utilizzando i dati dello studio **Pregnancy in Scotland** i ricercatori dell' *Università di Edimburgo* hanno monitorato le donne in gravidanza in Scozia tra dicembre 2020, quando i vaccini COVID-19 sono diventati disponibili per la prima volta, e ottobre 2021.

Nelle **620 madri** che hanno contratto il COVID-19 nei 28 giorni prima del parto, lo studio ha registrato **14 decessi fetali o infantili**, **10** dei quali **nati morti**. Tutti i decessi sono avvenuti in **gravide non vaccinate**.

Questo dato equivale a **22,5 decessi**, rispetto a **5,6 decessi perinatali** ogni 1000 nascite tra tutte le gravidanze scozzesi da marzo 2020 a ottobre 2021.

Lo **studio di Edimburgo** ci dice che le donne **scozzesi diventate positive** in qualsiasi momento della gravidanza avevano maggiori probabilità rispetto alla popolazione incinta generale, intervistata da marzo 2020 a ottobre 2021, di avere bambini prematuri: **10,2%** contro **8%**.

Le mamme che hanno partorito i loro bambini entro 28 giorni dall'infezione hanno visto il tasso salire al **16,6%**. Lo studio sulla gravidanza ha anche evidenziato i rischi per la salute delle donne

non vaccinate: il **98%** dei ricoveri in terapia intensiva avvenuti durante lo studio e il **91%** dei ricoveri erano riconducibili a **donne non vaccinate**.

Lo **studio di Edinburgo** è una importante conferma allo studio di **Aris Papageorghiou dell'Università di Oxford** uno dei primi grandi studi con un gruppo di controllo adeguato che ha confermato le prove precedenti di come sars-cov-2 può alterare/interferire il corso della gravidanza e danneggiare le madri e i loro neonati.

Lo studio condotto su oltre **2100 donne incinte** arruolate negli ospedali di **18** paesi ha rilevato che, rispetto alle **donne incinte non infette**, **quelle COVID-19 positive** sono a maggior rischio di malattie gravi, morte, complicanze della gravidanza e avere un parto pretermine.

E' questo uno **"studio esemplare"** in quanto ha monitorato le donne durante tutta la gravidanza al contrario di studi precedenti che hanno incluso troppo pochi partecipanti per poter trarre conclusioni definitive o hanno fatto affidamento su cartelle cliniche che le donne hanno accettato di condividere dopo il parto.

I registri mancano di dettagli indispensabili, ad esempio, non riportano quando una donna è stata infettata durante la gravidanza, spesso confrontano anche i risultati delle donne infette con quelli delle donne che hanno partorito prima della pandemia. In altre parole manca un gruppo di controllo capace di dare un quadro realistico dei rischi per le **donne non infette** che hanno partorito dopo che COVID-19.

Per evitare questi bias e gli inevitabili pregiudizi procedurali il **team Papageorghiou** ha arruolato donne in qualsiasi fase della gravidanza ricoverate in **43 centri medici**, dalla Russia all'India al Brasile, tra marzo e ottobre 2020. Per ogni donna infetta, i ricercatori hanno immediatamente arruolato due gravide presso lo stesso ospedale ed al medesimo stadio della gravidanza senza un'infezione nota.

Hanno quindi monitorato entrambi i gruppi di **706 donne positive** e **1424 negative** durante il parto e dopo la dimissione dall'ospedale.

In questo modo sono emerse chiare le differenze tra i due gruppi. Quelli con COVID-19 avevano una probabilità maggiore del **76%** di ipertensione indotta dalla gravidanza (preeclampsia o eclampsia) e **tre volte più di probabilità** di contrarre una infezione grave e **cinque volte in più** di essere ricoverate in terapia intensiva.

Lo studio, disponibile on-line su **JAMA pediatrics**, ha anche collegato COVID-19 ad un aumento dal **60% al 97%** del tasso di parto pretermine e, nelle **donne positive** con febbre e mancanza di respiro, ad un aumento di **cinque volte** delle complicazioni neonatali come immaturità polmonare danni cerebrali e disturbi oculari.

Circa il **13%** dei bambini è risultato positivo al virus e il parto cesareo e presentava un rischio maggiore di trasmissione.

Tra le "buone notizie": l'allattamento al seno non sembrava trasmettere il virus, e le stime del rischio sono più o meno in linea con ciò che altri studi hanno trovato, incluso uno studio pubblicato di recente che ha esaminato le cartelle cliniche di oltre **400.000** donne incinte negli Stati Uniti, di cui quasi **400 con COVID-19**.

E' indubbio che questo studio consiglia (impone) la necessità della vaccinazione in gravidanza.

Negli Stati Uniti, i **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** includono la gravidanza nelle condizioni mediche ad alto rischio con priorità per i vaccini, anche se non tutti gli stati hanno incluso la gravidanza nei gruppi prioritari.

Nel **Regno Unito**, le donne incinte sono state aggiunte solo di recente a tali gruppi. In Italia nonostante l'azione dei no vax siamo sulla buona strada.

In Italia, durante la prima ondata pandemica, l'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha preso in esame le indicazioni ad interim, assunte a livello internazionale e nazionale, passato in rassegna evidenze scientifiche sul tema e prodotto documenti condivisi e sottoscritti dalle principali società scientifiche del settore (la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, SIGO, l'Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani, AOGOI, l'Associazione Ginecologi Universitari Italiani, AGUI, l'Associazione Ginecologi Territoriali, AGITE, la Federazione Nazionale Collegi Ostetriche, FNOPO, la Società Italiana di Neonatologia, SIN, la Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP, la Società Italiana di Pediatria, SIP, l'Associazione Culturale Pediatri, ACP, la Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, SIAARTI) tra cui il primo documento ad interim, pubblicato il 9 gennaio 2021, aggiornato il 31 gennaio a seguito all'immissione in commercio del vaccino AstraZeneca.

Il **22 settembre 2021**, l'ISS ha aggiornato le indicazioni del documento originale con l'obiettivo di sostenere i professionisti sanitari e le donne in gravidanza e allattamento nel percorso decisionale durante la pandemia di COVID-19.

Il **13 dicembre 2021**, l'ISS ha aggiornato ulteriormente le indicazioni ad interim prendendo in esame e raccomandando l'offerta di una dose di vaccino a mRNA, come richiamo (booster) di un ciclo vaccinale primario in accordo con le disposizioni in vigore, alle donne in gravidanza che si trovino nel secondo e terzo trimestre e desiderino vaccinarsi.

La raccomandazione tiene conto delle numerose e crescenti evidenze riguardo alla sicurezza della vaccinazione in gravidanza, sia nei confronti del feto che della madre; delle evidenze relative alla maggiore morbosità associata alla variante Delta; della sua crescente circolazione e del notevole abbassamento dell'età mediana all'infezione in Italia.

Ad oggi sono ancora poche le evidenze relative a vaccinazioni eseguite nel primo trimestre pertanto le donne che desiderino vaccinarsi in questa epoca gestazionale devono valutare rischi e benefici insieme a un sanitario.

Le donne a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 perché più esposte (come le professioniste sanitarie o caregiver) e/o a maggior rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19 (donne con fattori di rischio come età > 30 anni, BMI > 30, comorbidità, cittadinanza di Paesi ad alta pressione migratoria) rimangono il target prioritario per la vaccinazione in gravidanza.

La somministrazione deve essere eseguita nei dosaggi autorizzati allo scopo (30 mcg in 0,3 mL per Comirnaty; 50 mcg in 0,25 mL per Spikevax), indipendentemente dal vaccino utilizzato per il ciclo primario, e purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno cinque mesi (150 giorni) dal completamento dello stesso.

La dose di richiamo (booster) può essere somministrata contestualmente alle vaccinazioni contro l'influenza e la pertosse raccomandate in gravidanza.

#### **Vaccinazione in allattamento**

Si raccomanda l'offerta di una dose di vaccino a mRNA, come richiamo (*booster*) di un ciclo vaccinale primario in accordo con le disposizioni in vigore, alle donne che allattano senza alcuna necessità di interrompere l'allattamento.

La somministrazione deve essere eseguita nei dosaggi autorizzati allo scopo (30 mcg in 0,3 mL per Comirnaty; 50 mcg in 0,25 mL per Spikevax), indipendentemente dal vaccino utilizzato per il ciclo primario e purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno cinque mesi (150 giorni) dal completamento dello stesso.

Per le donne che allattano si segnala che la vaccinazione non espone il lattante a rischi e gli permette di assumere tramite il latte anticorpi contro SARS-CoV-2.

Il neonato allattato da madre vaccinata segue il suo calendario vaccinale senza alcuna modifica.

Poiché i vaccini approvati non sono stati testati su donne in gravidanza, alcune autorità sanitarie sono riluttanti a dare loro la priorità per la vaccinazione, nonostante le rassicurazioni degli esperti di ostetricia sul fatto che i vaccini sembrano essere sicuri in questo gruppo.

Prove preliminari, riportate sul *New England Journal of Medicine* confermano questo punto di vista. Utilizzando i dati di un sistema di segnalazione del CDC, i ricercatori non hanno riscontrato problemi di sicurezza evidenti in oltre **800** donne statunitensi che hanno partorito dopo aver ricevuto vaccini a *RNA messaggero* a dicembre 2020, gennaio e febbraio. I tassi più elevati di nascite pretermine riscontrati nello studio sono particolarmente rilevanti nei paesi a basso reddito, dove i sistemi sanitari hanno difficoltà a prendersi cura dei bambini prematuri.

Lo **studio di Edinburgo** ci dice che **le scozzesi positive** in qualsiasi momento della gravidanza avevano maggiori probabilità rispetto alla popolazione incinta generale, intervistata da marzo 2020 a ottobre 2021, di avere bambini prematuri: **10,2%** contro **8%**. Quelle che hanno partorito i loro bambini entro **28 giorni dall'infezione** hanno visto il tasso salire al **16,6%**. Lo studio sulla gravidanza ha anche evidenziato i rischi per la salute delle donne non vaccinate: il **98%** dei ricoveri in terapia intensiva avvenuti durante lo studio e il **91%** dei ricoveri erano in **donne non vaccinate**.

In tutto il mondo, molte donne incinte sono esitanti a vaccinarsi, alcune citano la decisione delle aziende produttrici di vaccini di escludere le donne incinte dalle prove iniziali e altre influenzate dalla disinformazione temono che i vaccini stessi causino morti perinatali.

Per definire la sicurezza della vaccinazione durante la gravidanza, sono stati analizzati i risultati alla nascita nelle quasi **26.000 persone vaccinate durante la gravidanza**. **Non è stata rilevata alcuna indicazione** che la vaccinazione durante la gravidanza, inclusa la vaccinazione entro 28 giorni dal parto, l'aumento delle nascite pretermine o la morte di bambini nelle settimane prima e dopo il parto. I tassi di questi eventi corrispondevano a quelli convenzionali della popolazione generale.

**Sarah Mulkey**, neonatologa del **Children's National Hospital di Washington**, ricorda che non c'è un aumento del rischio di parto pretermine o natimortalità o altre anomalie della gravidanza riferibili alla vaccinazione.

Uno studio dell'**Institute for Systems Biology (ISB)** di *Seattle* pubblicato alcuni giorni fa su *Lancet Digital Health* ha evidenziato il rischio di un'infezione anche lieve da COVID-19 per gli esiti della gravidanza. Sono state esaminate le cartelle cliniche elettroniche di oltre **18.000** gravide in ospedali e cliniche in cinque stati degli Stati Uniti che sono state testate per COVID-19 tra marzo 2020 e febbraio 2021. In particolare sono state confrontate **882** donne non vaccinate che avevano un'infezione confermata e sintomi da lievi a moderati con altre donne in gravidanza risultate negative. Dopo aver valutato i fattori che potrebbero influenzare i risultati alla nascita, come l'età materna, la razza, l'etnia e lo stato di fumo, lo studio ha rilevato che **le donne infette** presentavano una **probabilità** significativamente maggiore di avere nascite pretermine o bambini nati morti.

Gli scienziati ritengono che il momento dell'infezione, anche lieve, è un forte *predittore* di quanto una donna porterà a termine la gravidanza: quanto prima durante la gravidanza una madre è infettata da SARS-CoV-2, è probabile che avvenga un parto pretermine.

### **Considerazione finale:**

E molto importante per ostetrici, medici di medicina materna e fetale e pediatri chiedere a una madre se ha avuto un'infezione all'inizio della gravidanza e se questo è accaduto è indispensabile attivare un monitoraggio aggiuntivo della gravidanza e del bambino.

*Anche se prevedono quattro possibili modi in cui qualcosa può andar male, e si prevengono, immediatamente, purtroppo se ne rivelerà un quinto. (Arthur Bloch, Corollario, La legge di Murphy)*



### **Un anno fa... Badeker/Replay del 20 Gennaio 2021**

#### **Somministrazione parenterale o mucosale ?**

Pochi giorni fa (Il 15 gennaio 2021), l'OMS nella sua Bozza del panorama dei vaccini candidati COVID-19 (\*) ha confermato che quasi tutti i vaccini saranno somministrati per via parenterale mediante iniezione intramuscolare. L'obiettivo è ottenere una produzione di anticorpi IgG ampiamente neutralizzanti per la spike protein, il bersaglio anticorpale immunodominante e altamente specifico nei pazienti con SARS-CoV-2 in risposta a una viremia sistemica e contribuire alla difesa immunitaria della mucosa. Tuttavia, come abbiamo visto nei giorni precedenti sono molti i dubbi e le perplessità sull'impatto delle IgG sulla risposta della mucosa, in particolare se sia in grado di fornire un'immunità duratura, specialmente negli anziani e in che misura contribuisce all'immunopatologia del potenziamento dipendente dagli anticorpi (ADE)....

....La somministrazione del vaccino attraverso le vie respiratorie coinvolge il sistema immunitario della mucosa ed attiva la risposta immunitaria cellulare e umorale sistemica, antigene-specifica, oltre a una risposta locale caratterizzata da una risposta delle cellule T prevalentemente citotossica in combinazione con IgA secrete che facilita il riconoscimento e la neutralizzazione dei patogeni prima dell'ingresso nell'organismo. Pertanto, la somministrazione attraverso la mucosa respiratoria può essere indicata per tutti i patogeni che utilizzano le vie respiratorie come ingresso nell'organismo. Inoltre, i diversi tessuti della mucosa del corpo umano sono interconnessi tramite il cosiddetto "sistema immunitario mucoso comune", che consente l'induzione di una risposta immunitaria antigene-specifica anche siti mucosi distanti. (Hellfritzs M 2019 ).....Sono personalmente convinto che entro quest'anno saranno disponibili i primi vaccini ingegnerizzati (fase3) che potranno essere veicolati attraverso la mucosa nasale. Per coglierne il funzionamento è importante definire la immunofisiologia del tratto pre-respiratorio a partire dalle nozioni fondamentali di Per Brandtzaeg.