

Letteratura in pillole

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP: Ilaria Campagna, Caterina Rizzo, Loredana Chini, Rosa Maria Dellepiane, Baldassarre Martire, Davide Montin, Giorgio Ottaviano, Maria Sangerardi, Mayla Sgrulletti, Viviana Moschese (coordinatore)

THE CORONAVIRUS DISEASE 2019 VACCINE IN PREGNANCY: RISKS, BENEFITS AND RECOMMENDATIONS

I.A. Stafford, J.G. Parchem, B.M. Sibai

Am J Obstet Gynecol 2021;224:484-95. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.022>

In questo lavoro gli autori effettuano un'ampia revisione della letteratura (116 voci bibliografiche) sui dati di morbilità e mortalità della malattia da SARS-CoV-2 materna e neonatale e sulla sicurezza della somministrazione del vaccino in gravidanza. Tale revisione ha lo scopo di essere di aiuto nel processo decisionale di somministrare il vaccino alle donne in gravidanza o nutrici, ivi comprese le operatrici sanitarie in gravidanza, in allattamento o che stiano programmando una gravidanza. Il vaccino COVID-19 dovrebbe essere offerto alle donne in gravidanza dopo aver discusso sulla mancanza di dati di sicurezza. Fino a quando l'efficacia di questi nuovi vaccini non sarà convalidata, la somministrazione preferenziale dovrebbe essere riservata alle donne con più alto rischio di infezione grave.

Nella prima parte dell'articolo gli autori analizzano gli attuali vaccini anti-COVID-19, mettendo in luce nelle Tabelle le diversità dei disegni degli studi sperimentali.

Alla data del 23 gennaio 2021 sono stati riportati nel mondo più di 98 milioni di casi di grave sindrome respiratoria da SARS-CoV-2. Negli Stati Uniti d'America più di 24 milioni di persone sono state infettate e 400.000 sono decedute. La pressante necessità dovuta alla attuale pandemia ha portato molteplici ricercatori e compagnie farmaceutiche a perseguire attivamente e in tempi record lo sviluppo e la produzione di vaccini efficaci contro il virus con il supporto dell'*US Department of Health and Human Services* (DHHS).

L'11 dicembre 2020 la *Federal Drug Administration* (FDA) ha rilasciato, in base ai dati di sicurezza ed efficacia dei trial, la prima Autorizzazione all'Uso di Emergenza (EUA) per il vaccino mRNA Pfizer-BioNTech, permettendo la distribuzione agli adulti di età ≥ 16 anni. Per questo tipo di vaccino è stata dimostrata un'efficacia del 95% a partire dal settimo giorno dopo la somministrazione della seconda dose.

Subito dopo, il 18 dicembre 2020, anche a Moderna Inc. è stata rilasciata l'EUA per il vaccino mRNA dopo la valutazione dei dati di sicurezza e immunogenicità pubblicati negli adulti di età ≥ 18 anni. Per questo tipo di vaccino è stata dimostrata un'efficacia del 94,1% dopo il completamento della seconda dose.

Il 30 dicembre 2020 in UK il *British Department of Health and Social Care* ha approvato il vaccino a vettore virale Oxford/AstraZeneca. Per questo tipo di vaccino, non ancora approvato negli USA, è stata dimostrata un'efficacia del 70,4% dopo 14 giorni dal completamento della seconda dose negli adulti.

Infine, il 13 dicembre 2020 l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), ramo del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dopo aver esaminato le prove di efficacia e sicurezza, ha rilasciato una raccomandazione *ad interim* per l'uso dei vaccini anti-COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech e Moderna anche a donne selezionate in gravidanza e in allattamento, nonostante la loro esclusione dagli studi clinici.

COVID-19 in gravidanza

Successivamente gli autori analizzano i rischi, i benefici e le raccomandazioni dell'uso dei vaccini in gravidanza.

CORRISPONDENZA

Rosa Maria Dellepiane

rosydellepiane@gmail.com

Come citare questo articolo: The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits and recommendations. Commento a cura della Commissione Vaccini della SIAIP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):23-26.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Le modificazioni meccaniche e fisiologiche che si verificano in gravidanza aumentano la suscettibilità ad alcune infezioni. Le modificazioni immunologiche sono protettive nei confronti del feto ma possono rendere la donna più vulnerabile ad alcune infezioni virali. Sono stati pubblicati più di 1.600 articoli su gravidanza e COVID-19 comprendenti studi di coorte, case report, metanalisi. Sebbene numerosi studi, tra cui una recente metanalisi con dati riguardanti più di 435 donne gravide, abbiano suggerito che la gravità dell'infezione da COVID-19 in gravidanza è simile a quella delle donne adulte non gravide, i dati del CDC e altre pubblicazioni indicano un aumentato rischio di ricovero in terapia intensiva (10,5 vs 3,9 per 1.000 casi), ventilazione meccanica (2,9 vs 1,1 per 1.000 casi) e morte (1,5 vs 1,1 per 1.000 casi) nelle donne gravide con infezione sintomatica da COVID-19 rispetto a donne non gravide di pari età, etnia e comorbidità. Le donne gravide con comorbidità ed età più avanzata avrebbero un rischio ancora più elevato. Nonostante vi siano limitate evidenze che l'infezione aumenti altri esiti avversi della gravidanza, rimane maggior rischio di malattia tromboembolica, ipertensione arteriosa, parto pretermine e parto cesareo per le gravidanze complicate da infezione da COVID-19.

Sebbene il rischio assoluto di infezione grave sia basso, il CDC ha incluso la gravidanza come fattore di rischio per malattia grave da COVID-19. Questa decisione è stata condivisa dalla Società per la Medicina Materno Fetale (SMFM), dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e da altre organizzazioni per la salute delle donne.

Per quanto riguarda la trasmissione verticale, i dati attualmente disponibili suggeriscono un rischio del 2-3% con un tasso minimo di infezione neonatale persistente. SARS-CoV-2 non è routinariamente rilevato nel liquido amniotico, nel sangue cordonale o dai tamponi nasofaringei associati a gravidanze con infezione. Alcuni studi hanno rilevato RNA virale nel latte materno di madri infette, tuttavia non vi sono elementi a dimostrazione del fatto che l'assunzione di latte materno da nutrici SARS-CoV-2 positive aumenti il rischio di trasmissione ai neonati. L'effetto protettivo contro l'infezione su neonati e lattanti di variabili quantità di IgA rilevate nell'80% di 18 campioni di latte materno deve essere confermato da ulteriori studi.

Vaccini e tossicologia riproduttiva

Mentre durante la pandemia da H1N1 sono stati effettuati vari studi sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini in donne gravide e nutrici, i trial per i vaccini contro il COVID-19 hanno invece escluso questi due gruppi cosicché le informazioni sulla sicurezza perinatale rimangono in gran parte sconosciute.

I vaccini mRNA (Pfizer-BioNTech e Moderna) e con vettore virale (AstraZeneca) sono nuovi nel disegno dei vaccini e a oggi i trial su questi tipi di vaccini sono i primi a essere valutati in modo completo. Da segnalare che il vaccino per Ebola è stato sviluppato con vettore virale ed è attualmente approvato per adulti escludendo le donne in gravidanza. Molti studi preliminari sull'uomo hanno dimostrato promettenti dati di sicurezza ed efficacia impiegando modelli di

vaccini mRNA con diversi patogeni, quali influenza, virus Zika e virus della Rabbia. Studi di efficacia e sicurezza con vaccini mRNA in gravidanza sono limitati a studi su animali per il virus Zika che hanno evidenziato una significativa riduzione della carica virale a livello placentare e fetale. Dati preliminari di sicurezza dei vaccini mRNA per COVID-19 sui ratti durante gestazione e periodo peri/postnatale non hanno evidenziato alcun allarme di sicurezza.

Tipicamente le valutazioni di vaccini rivolti alle donne in gravidanza o in allattamento si basano sulla revisione critica da parte della comunità scientifica di tutti gli studi osservazionali, i case report, i registri e dati sperimentali che riguardano il tipo di vaccino, gli studi di transfer placentare del patogeno, gli studi di tossicità e immunogenicità e i rischi di infezione trimestre-specifici. Le revisioni sono condotte attraverso il *Vaccine Safety Datalink* (VSD), un progetto collaborativo del CDC, e altri gruppi di lavoro quali l'ACIP, il *National Institutes of Health*, la *World Health Organization*, la *Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women* (PRGLAC) e il *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS). I potenziali vaccini debbono rispondere a criteri ben definiti: dimostrata riduzione della morbilità nelle donne gravide e/o nel loro feto e mancata evidenza di esiti avversi della gravidanza oppure di potenziali danni al feto o alla madre con l'esposizione al vaccino. Questo percorso ha permesso di dimostrare l'efficacia del vaccino anti-H1N1 nel ridurre la morbilità da H1N1 nelle donne gravide e nei loro neonati, con un'efficacia fino a 6 mesi dopo la nascita. La somministrazione del vaccino stagionale per influenza H1N1 e il richiamo con vaccino contenente il tossoide tetanico combinato con difterite e pertosse hanno portato a una riduzione globale del 92% della morbilità e mortalità per pertosse.

Allo stato attuale, pur dichiarando l'intento a eseguire future ricerche sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 in gravidanza, il DHHS, i ricercatori e le aziende farmaceutiche, rispondendo a un'urgente necessità, hanno dato priorità alla consegna di un vaccino sicuro ed efficace per la popolazione.

Vaccino COVID-19 e gravidanza

Rischi e benefici materni

Il 19 dicembre 2020, il CDC e l'ACIP hanno dichiarato una strategia di somministrazione dei due tipi di vaccini mRNA approvati dall'UEA nelle persone di età ≥ 16 e 18 anni, rispettivamente, a partire dai gruppi di priorità delineati dall'ACIP. Questa strategia prevede l'inizio con la Fase 1a (personale sanitario e residenti in strutture di assistenza a lungo termine), seguita dalla Fase 1b (persone di età ≥ 75 anni e lavoratori essenziali in prima linea non sanitari) e dalla Fase 1c (persone tra 65 e 74 anni, persone tra 16 e 64 anni con patologie ad alto rischio e lavoratori essenziali non inclusi nella Fase 1b). In seguito alla raccomandazione ad interim del 13 dicembre 2020 il CDC, l'ACOG, la SMFM e altre agenzie supportano l'offerta di vaccinazione alle donne gravide e in allattamento in questi gruppi prioritari. Il counseling dovrebbe comprendere discussione con lo specialista di fiducia su rischi e benefici prima o durante la

gravidanza o in allattamento e il supporto del network. Sono stati riportati lievi effetti collaterali, dall'80% di dolore al sito di iniezione al 40% di sintomi sistemici includendo la febbre, che, in seguito a revisione, si sono dimostrati non teratogeni per il feto durante il primo trimestre. La paralisi di Bell, riscontrata in alcuni pazienti vaccinati sia con Pfizer-BioNTech che con Moderna, non è stata attribuita alla vaccinazione.

Sebbene dati preliminari riportino evidenti vantaggi tra i vaccinati, queste informazioni non sono ancora disponibili per un corretto counseling alla donna gravida sulla gravità della malattia acuta, sulla potenziale riduzione delle sequele a lungo termine della malattia da COVID-19 e sul rischio di trasmissibilità. Se queste informazioni verranno validate, una riduzione della gravità della malattia da COVID-19 della madre dovrà andare a beneficio del feto, dati gli effetti negativi sul feto della malattia materna per via di parti prematuri e sequele neonatali associate. Il counseling a questo punto può includere una discussione sulla continua ricerca di dati COVID-19 specifici per gravidanza in tutto il mondo da sommare ai dati attuali che suggeriscono come i tassi di morbilità grave (ventilazione assistita, trasferimento in terapia intensiva e morte) siano significativamente più alti tra le donne gravide con malattia sintomatica rispetto alle donne non gravide e parimenti colpiscano il 5% delle persone con infezione.

Studi più ampi indicano una frequenza di ricovero in terapia intensiva, di ricorso a ventilazione invasiva e di morte da COVID-19 due/tre volte maggiore tra le donne gravide sintomatiche di età > 35 anni, di razza nera, asiatica o etnia ispanica con comorbidità (obesità, diabete, malattia cardiovascolare, pneumopatia cronica). Questi risultati sono ulteriormente supportati da una recente pubblicazione che analizza le informazioni di un database comprendente il 20% dei ricoveri negli USA, inclusi i ricoveri per parto tra il 1° aprile 2020 e il 23 novembre 2020. Nel complesso, i tassi di grave morbilità tra le donne in gravidanza rimangono bassi, con ricoveri in terapia intensiva che si avvicinano al 3% e frequenza di supporto ventilatorio invasivo e morte rispettivamente dell'1,0 e dello 0,2%. Nelle donne di età < 35 anni senza comorbidità, anche in caso di infezione da COVID-19 sintomatica, questi tassi scendono sostanzialmente allo 0,9, 0,2 e 0,1% rispettivamente. Infatti, in accordo con i dati di sorveglianza del CDC, nelle persone di età < 40 anni la mortalità è dello 0,0063%.

Rischi fetali e benefici

Non ci sono trial umani che dimostrino sicurezza fetale e neonatale con i vaccini COVID-19. Tra i partecipanti ai trial clinici combinati di Pfizer-BioNTech e Moderna sono state riportate 36 gravidanze, 18 nel ramo del vaccino. Tutte le variabili e tutti gli esiti delle gravidanze, inclusi eventuali eventi avversi di sicurezza, verranno registrati, ma al momento non sono disponibili per la relazione temporale di queste gravidanze e la partecipazione alla sperimentazione. Dati non pubblicati disponibili da studi sulla tossicità dello sviluppo e della riproduzione animale non hanno rivelato problemi di sicurezza in oltre 1.000 ratti che hanno ricevuto il vaccino Moderna prima o

durante la gestazione per quanto riguarda la riproduzione femminile e lo sviluppo fetale/embrionale o postnatale. Sebbene manchino dati umani su transfer transplacentare del vaccino, teratogenicità fetale e immunogenicità, la somministrazione del vaccino non sembra alterare la fertilità o la frequenza di aborti negli studi animali. Alcuni vaccini (influenza, Tdap) sono raccomandati in gravidanza dall'ACOG, dal CDC e dall'ACIP per prevenire le infezioni nel neonato con protezione passiva. Un vantaggio che potrebbe essere rivelato con studi di immunogenicità longitudinale anche per i vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna.

Gli esperti (*Academy of Breastfeeding Medicine*, ACOG ecc.) concordano sul fatto che la vaccinazione non rappresenta un rischio potenziale per il neonato, dato che l'mRNA correlato al vaccino non è stato rilevato nei primi studi sul latte materno e non è stato identificato alcun meccanismo plausibile di danno neonatale. Sulla base della biologia di altri vaccini, esiste il potenziale per un beneficio neonatale se l'IgA stimolata dal vaccino passa attraverso il latte materno e fornisce una protezione aggiuntiva contro l'infezione da SARS-CoV-2.

Nel complesso, vi sono dati a convalida della sicurezza per le donne che allattano e non vi è motivo di sospettare che la ricezione del vaccino rischi di produrre effetti avversi neonatali o cambiamenti dannosi dell'allattamento.

Conclusioni

In linea con le attuali dichiarazioni di consenso e le pubblicazioni dei bollettini di pratica del CDC, dell'ACOG, della SMFM e di altre organizzazioni per la salute delle donne, gli Autori riconoscono che le donne gravide soddisfano i criteri come gruppo prioritario per la somministrazione di vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna COVID-19, in particolare le donne con occupazioni ad alta esposizione. Per queste donne lavoratrici in prima linea, attualmente ammissibili alla vaccinazione, i dati sull'efficacia e sulla sicurezza non saranno disponibili in tempi utili a informare il loro processo decisionale. Le donne incinte che scelgono di attendere ulteriori dati dovrebbero essere supportate e aggiornate dal loro medico di fiducia.

Nel complesso, i benefici del vaccino sono promettenti. Tuttavia, i rischi e i benefici dei vaccini COVID-19 per le donne incinte, il feto e il neonato devono essere riconosciuti in discussioni trasparenti con i nostri pazienti.

Fondamentalmente, i rischi di trasmissione neonatale, morbilità e mortalità complessive correlate alle infezioni nelle pazienti gravide a basso rischio che si presentano senza sintomi sono notevolmente ridotti ma devono ancora essere completamente determinati.

Gli Autori, in qualità di esperti, raccomandano una discussione completa sul rischio/beneficio del vaccino COVID-19 prima della somministrazione alle donne in gravidanza, data la mancanza di dati sulla sicurezza, e la somministrazione preferenziale per le donne incinte a maggiore rischio di malattie correlate alle infezioni più gravi, fino a quando sicurezza ed efficacia di questi nuovi vaccini COVID-19 non siano garantite (Tab. I).

TABELLA I. Criteri raccomandati per la somministrazione dei vaccini COVID-19 attualmente disponibili approvati dall'UEA (vaccini BioNTech e Moderna COVID-19) durante la gravidanza se una o più delle condizioni elencate è soddisfatta utilizzando le Considerazioni cliniche provvisorie per l'uso dei vaccini mRNA attualmente utilizzati negli Stati Uniti.

Fornitori di servizi sanitari
Donne di età ≥ 35 anni
Gestazione multipla
Cancro
Iperensione arteriosa cronica
Malattia renale cronica
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Condizioni cardiache, come insufficienza cardiaca, malattia coronarica o cardiomiopatie
Stato immunocompromesso (sistema immunitario indebolito) da trapianto di organi solidi
Malattie autoimmuni (Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide, Sclerosi Multipla, Malattia Infiammatoria Intestinale Cronica, Morbo di Graves, Psoriasi o Artrite psoriasica, Morbo di Addison)
Obesità (indice di massa corporea ≥ 30)
Anemia falciforme
Fumo (attuale o pregresso)
Diabete mellito tipo 1 o 2

Da: Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits and recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:484-95, mod.

Bibliografia di riferimento

- Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. *Vaccine* 2021;39:868-70. <https://doi.org/10.116/j.vaccine.2020.12.074>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> (accessed January 4, 2020).
- Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J Clin Invest* 2021;131:e147553. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
- Maykin MM, Heuser C, Feltovich H; Society for Maternal-Fetal Medicine Health Policy Advocacy Committee. Pregnant people deserve the protection offered by SARS-CoV-2 vaccines. *Vaccine* 2021;39:171-2. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.007>
- Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol* 2021;137:408-14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004290>