

L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e puerperio: studio dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS)

Responsabile dello studio: Dott.ssa Serena Donati

Descrizione ed analisi del problema

Il nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) è stato identificato per la prima volta nella provincia cinese di Hubei alla fine del 2019 (1,2). Dopo l'epidemia cinese, l'Italia è oggi il Paese europeo con il maggior numero di casi clinici. La situazione è tuttavia in rapida evoluzione tanto che l'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.

L'epidemia influenzale avvenuta nel 2009 da virus H1N1 ha dimostrato che le donne in gravidanza sono una popolazione a rischio per le infezioni respiratorie di natura virale con aumento di esiti sfavorevoli sia materni che neonatali (3-9).

Pur non disponendo di informazioni conclusive circa la suscettibilità delle donne in gravidanza alla patologia da nuovo coronavirus SARS-CoV-2, i dati ad oggi disponibili sembrano indicare che sia analoga a quella della popolazione generale (10). In letteratura disponiamo di una casistica di 19 casi di donne in gravidanza e neonati di madri con sintomatologia clinica da COVID-19 per i quali il virus non è stato rilevato nel liquido amniotico o nel sangue neonatale prelevato da cordone ombelicale (11-13) e finora non è stato segnalato alcun decesso materno. Per un singolo caso è stata riportata una possibile trasmissione verticale materno fetale intrauterina o intrapartum (14), ma l'opinione degli esperti è che sia improbabile che il feto sia infettato in gravidanza. I tamponi e l'esame istopatologico di 3 placenti di madri infette sono risultati negativi al virus e al momento non disponiamo di evidenze circa la trasmissione attraverso il canale del parto (15).

In assenza di un vaccino le uniche raccomandazioni di prevenzione primaria da offrire alle donne in gravidanza sono l'attenzione a evitare il contatto con soggetti con infezione certa o sospetta e l'igiene frequente e accurata delle mani [16].

In questa fase d'incertezza nessuno è pertanto in grado di fornire raccomandazioni conclusive per le madri SARS-COV-2 positive e/o con sintomatologia clinica da COVID-19. La loro gestione clinica, organizzativa e logistica rappresenta una sfida per i servizi sanitari già sovraccarichi per la gestione dell'emergenza (17). Appare pertanto urgente identificare e studiare prospetticamente i casi incidenti di COVID-19 per raccogliere informazioni utili a indirizzare la pratica clinica. In particolare riteniamo urgente raccogliere informazioni sui casi incidenti in gravidanza e in puerperio che si stanno registrando in Italia anche per facilitare l'organizzazione dell'assistenza nei Paesi che si troveranno ad affrontare l'epidemia nei prossimi mesi.

Obiettivi di progetto

Obiettivo generale: - rilevare e analizzare i casi di infezione da Virus SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza e in puerperio che giungono all'osservazione dei presidi sanitari delle regioni coinvolte nel progetto.

Obiettivi specifici:

1. definire l'incidenza delle infezioni da Virus SARS-CoV-2 in gravidanza e puerperio individuate nei presidi sanitari
2. descrivere gli esiti materni e neonatali a seguito di infezione da Virus SARS-CoV-2 in gravidanza
3. studiare l'associazione delle caratteristiche socio-demografiche, ostetriche e della gestione clinica/organizzativa dei casi di infezione in gravidanza con gli esiti materni e neonatali

Metodologia

Si propone uno studio osservazionale prospettico di coorte utilizzando la rete del sistema di sorveglianza ostetrico italiano (ItOSS) che coinvolge tutti i presidi sanitari dotati di unità di ostetricia in 12 regioni del Paese (Lombardia, Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Marche, Toscana, Lazio, Campania, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia). La presenza di un referente all'interno di ciascun presidio sanitario rende la rete ItOSS uno strumento ideale per organizzare la raccolta dati segnalando le donne ospedalizzate per infezione da nuovo Coronavirus in gravidanza e in puerperio e rilevando i dati di interesse sulla loro gestione e sugli esiti materni e neonatali.

Questa rete ha dimostrato la sua efficacia nel raccogliere dati *population-based* di qualità, sia per la sorveglianza della mortalità materna (18,19) che per gli studi prospettici sulla grave morbosità materna (20). Le regioni che ancora non ne fanno parte (Valle D'Aosta, Liguria, Umbria, Abruzzo, Molise, Basilicata e le PA di Trento e Bolzano) saranno coinvolte per definire le modalità di segnalazione dei casi e di raccolta dati.

È stato costituito un gruppo multidisciplinare di esperti, con la partecipazione delle principali società/federazioni scientifiche di settore che ha revisionato il protocollo e la scheda di raccolta dati. Gli esperti saranno coinvolti anche nella interpretazione dei risultati e nella produzione del rapporto finale e delle raccomandazioni per la pratica clinica che, grazie al progetto di ricerca, potranno essere redatte.

Il gruppo multidisciplinare è composto da:

esperti in ginecologia e ostetricia:

Dott. Antonio Chiantera, Presidente della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia (SIGO)

Dott.ssa. Elsa Viora, Presidente dell'Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri (AOGOI)

Prof. Nicola Colacurci Presidente dell'Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI)

Prof. Tiziana Frusca Ordinario Ginecologia e Ostetricia Università di Parma

Prof. Pasquale Martinelli già Ordinario dell'Università Federico II di Napoli

Prof. Federico Prefumo U.O. Ostetricia e Ginecologia ASST Spedali Civili di Brescia

Dott. Marina Ravizza Clinica Ostetrica Ginecologica ASST santi Paolo e Carlo Presidio San Paolo Milano

esperti in anestesia e rianimazione

Dott.ssa Flavia Petrini Presidente della Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)

Dott.ssa Maria Grazia Frigo U.O.S. Anestesia e Terapia Intensiva Ostetrica Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma

esperti in medicina perinatale

Dott. Luca Ramenghi Presidente della Società Italiana di Medicina Perinatale (SIMP)

Prof. Irene Cetin Ordinario di Ostetricia e Ginecologia Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco Università degli Studi di Milano

esperti in neonatologia e pediatria

Prof. Fabio Mosca Presidente della Società Italiana di Neonatologia (SIN)

Prof Alberto Villani Presidente della Società Italiana di Pediatria (SIP)

esperta nella professione ostetrica

Dott.ssa Maria Vicario Presidente della Federazione Nazionale Ordini della Professione Ostetrica (FNOPO)

esperta in malattie infettive

Dott.ssa Giuseppina Liuzzi Centro per la Prevenzione e la Cura delle Infezioni in Gravidanza Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani”

Arruolamento delle donne nello studio

Saranno arruolate le donne in gravidanza e in puerperio con diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2 che si rivolgono ai presidi ospedalieri per visite ambulatoriali o per il ricovero. La certezza della diagnosi richiede la conferma mediante tampone naso faringeo e/o la positività della ricerca di anticorpi su sangue periferico e/o mediante diagnostica per immagini (TAC, RX del torace) senza escludere eventuali nuovi test di screening validati.

Al momento dell'arruolamento sarà consegnata alla donna la nota informativa sullo studio e sarà raccolto il consenso informato scritto sia della donna che dei genitori del nascituro alla partecipazione tramite apposito modulo, oltre che le informazioni per il trattamento dei dati personali e consenso.

Raccolta dei dati e monitoraggio

Settimanalmente il gruppo ISS che coordina lo studio invierà un promemoria via e-mail ai referenti dei presidi e delle regioni partecipanti (utilizzando gli account aziendali delle sole persone autorizzate allo studio e applicando le misure di sicurezza adeguate) chiedendo di segnalare i nuovi casi. A ogni segnalazione seguirà l'invio di un link che consentirà l'accesso alla pagina per l'inserimento online dei dati relativi al caso segnalato. Per ogni link inviato il sistema genererà un codice univoco per l'identificazione della scheda che verrà compilata. I dati caricati saranno custoditi in un server dell'ISS protetto. Tale codice sarà riportato sulla scheda che raccoglierà le informazioni relative a caratteristiche socio-demografiche della donna, storia medica e ostetrica, diagnosi, trattamento e esiti materni e neonatali. In caso di mancato invio della scheda di raccolta dati per i casi segnalati, sarà inviata una nuova richiesta via e-mail e, in caso di necessità di ulteriore sollecito, il referente di struttura sarà contattato telefonicamente. In fase di aggregazione e analisi dei dati i casi saranno identificati mediante un codice numerico unico prodotto dal centro di coordinamento. Il sistema di sorveglianza della mortalità materna permetterà di verificare e fornire ulteriori informazioni in caso di decesso materno da SARS-COV-2. I dati raccolti non saranno soggetti a un limite temporale di conservazione pari alla durata di 12 mesi indicata per lo Studio, in quanto si tratta di uno studio osservazionale i cui effetti e risultati ben potrebbero necessitare un maggior lasso di tempo, pertanto, i dati saranno conservati sino al raggiungimento degli effetti dello studio e, quindi, delle sue risultanze; successivamente, previa procedura di anonimizzazione, si potrà continuare a trattarli nelle ricerche eguali, affini, similari o di statistica.

Attivazione dello studio

Al fine di attivare rapidamente la raccolta dati si sta provvedendo alla preparazione dei materiali indispensabili al progetto (protocollo, scheda di raccolta dati e sua versione online), alla loro revisione da parte del gruppo multidisciplinare di esperti esterni e alla definizione delle modalità di implementazione dello studio con le regioni che già partecipano e quelle ancora non incluse nella sorveglianza ItOSS. È stato inoltre contattato il comitato etico ISS per garantire la valutazione del progetto in tempi rapidi.

Criteri di inclusione/esclusione

La coorte di donne in esame comprenderà donne in gravidanza e in puerperio con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla positività del tampone nasofaringeo e/o la positività della ricerca di anticorpi su sangue periferico e/o mediante diagnostica per immagini (TAC, RX del torace) senza escludere eventuali nuovi test di screening validati, che si rivolgono ai presidi ospedalieri per

visite ambulatoriali o per il ricovero Il denominatore sarà costituito dalla popolazione delle donne che partoriscono nelle regioni partecipanti.

I criteri di esclusione comprenderanno:

- età materna < 18 anni
- rifiuto di partecipare allo studio
- incapacità della paziente di prestare consenso alla partecipazione

Aspetti etici

Lo studio ha l'obiettivo di raccogliere informazioni sulle donne ricoverate con diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e in puerperio, per produrre conoscenza a sostegno delle politiche sanitarie nel contesto della pandemia. Le donne in gravidanza e in puerperio affette da SARS-CoV-2 saranno arruolate previa acquisizione di consenso informato. I dati saranno raccolti ed elaborati in forma anonima e aggregata da personale responsabile di garantirne la riservatezza e la sicurezza.

Analisi dei dati

Trattandosi di uno studio osservazionale la dimensione della coorte dipenderà dall'incidenza della malattia.

L'analisi statistica dei dati raccolti sarà effettuata presso il Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del Centro Nazionale per la prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute dell'ISS. Sarà stimata l'incidenza delle infezioni da Virus SARS-CoV-2 in gravidanza individuate nei presidi sanitari utilizzando come denominatore il totale dei parti riportato dai CedAP.

Saranno eseguite analisi descrittive della gestione dei casi incidenti (trattamento antivirale, modalità del parto, ricovero in terapia intensiva, uso di ECMO) e, compatibilmente con la numerosità dei casi raccolti, saranno confrontati i tassi di possibili eventi avversi individuali (es. altre condizioni di morbosità materna grave, parto pretermine, anomalie congenite, morte perinatale, morte materna) tra la coorte delle donne infette e la popolazione di confronto.

Dopo aver raccolto ed elaborato le informazioni contenute nella scheda di raccolta dati per eseguire una analisi preliminare dei dati e produrre tempestivamente indicazioni a supporto della pratica clinica, la disponibilità di copia delle cartelle cliniche delle donne e dei neonati arruolati nello studio permetterà di effettuare ulteriori analisi descrittive di approfondimento.

Cronoprogramma

Fase di preparazione dello studio: Marzo 2020 per la stesura del protocollo, richiesta di approvazione da parte del comitato etico, preparazione della nota informativa e del modulo *ad hoc* per il consenso informato, stesura della scheda raccolta dati, predisposizione della versione on-line, test della scheda via web, revisione esterna da parte del comitato multidisciplinare di esperti, organizzazione dell'implementazione dello studio in collaborazione con le regioni e la rete dei referenti ItOSS.

Fase di attivazione dello studio

Settimana 1-2: revisione dei materiali del progetto da parte del comitato multidisciplinare di progetto, condivisione del protocollo con le regioni e i presidi sanitari partecipanti, test e finalizzazione della scheda di raccolti dati on-line

Settimana 3: raccolta del parere del comitato etico e inizio della raccolta dati

Mesi 2-6: analisi preliminare dei dati e produzione di indicazioni a supporto della pratica clinica

Mesi 7-12: conclusione della raccolta dati e dell'analisi, comprensiva della disamina delle cartelle cliniche, redazione e disseminazione del rapporto finale

Fattibilità

Il gruppo di lavoro ItOSS ha sufficiente esperienza nell'organizzazione di progetti prospettici *population based* multicentrici e nell'analisi di dati statistici.

Vi sono due criticità prevedibili. La prima riguarda l'arruolamento: l'adesione di tutte le Regioni e PA si tradurrebbe in una copertura dell'intero territorio nazionale. L'esiguità del tempo a disposizione e il grande impegno e sforzo attualmente in atto nel Paese per il contenimento dell'epidemia, potrebbe tuttavia rappresentare un ostacolo alla sua realizzazione. L'altra criticità riguarda l'indisponibilità di un finanziamento dedicato. Le attività di responsabilità dell'ISS saranno pertanto effettuate nell'ambito delle attività di ricerca istituzionale.

Peraltro, l'Istituto Superiore della Sanità, in qualità di ItOSS, dal 2012 collabora con l'OMS per la revisione dei dati di mortalità materna e fa parte dell'International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS), che realizza progetti multicentrici di ricerca sulle condizioni di grave morbosità materna a livello internazionale. I dati raccolti mediante il presente progetto saranno oggetto, in forma anonima e aggregata, di ulteriore attività di ricerca in collaborazione con OMS e INOSS.

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733
2. ECDC Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings Technical Report February 2020 disponibile al sito: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/nove-coronavirus-infection-prevention-control-patients-healthcare-settings.pdf>, ultimo accesso 12/03/2020
3. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ.* 2010 Mar 18; 340:c1279
4. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009 Aug 8;374(9688):451-8
5. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7; 362(1):27-35
6. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010 Apr 21;303(15):1517-25
7. Yates L, Pierce M, Stephens S, Mill AC, Spark P, Kurinczuk JJ, Valappil M, Brocklehurst P, Thomas SH, Knight M. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(34):109-82
8. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M; UKOSS. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011 Jun 14;342: d3214

9. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2009 Dec 10; 339: b5213
10. Inpatient Obstetric Healthcare Guidance-disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>, ultimo accesso 12/03/2020
11. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815
12. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51-60
13. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet*. 2020 Mar 7; 395(10226):760-762. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30365-2
14. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020
15. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 Mar 1;49(0): E005. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138. Online ahead of print [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases].
16. World Health Organization. Q&A on coronaviruses (COVID-19). Disponibile sul sito: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, ultimo accesso 12/03/2020
17. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy - Information for healthcare professionals 9 March 2020
18. Donati S, Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Manno V; Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: Results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Nov;97(11):1317-1324
19. Dell'Oro S, Maraschini A, D'aloja P, Andreozzi S, Donati S (Ed.). Primo Rapporto ItOSS. Sorveglianza della Mortalità Materna. *Not Ist Super Sanità* 2019;32 (Suppl. 1, n. 1-2). 69p.
20. Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Dell'Oro S, Donati S; Regional Obstetric Surveillance System Working Group. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb;99(2):274-282.