

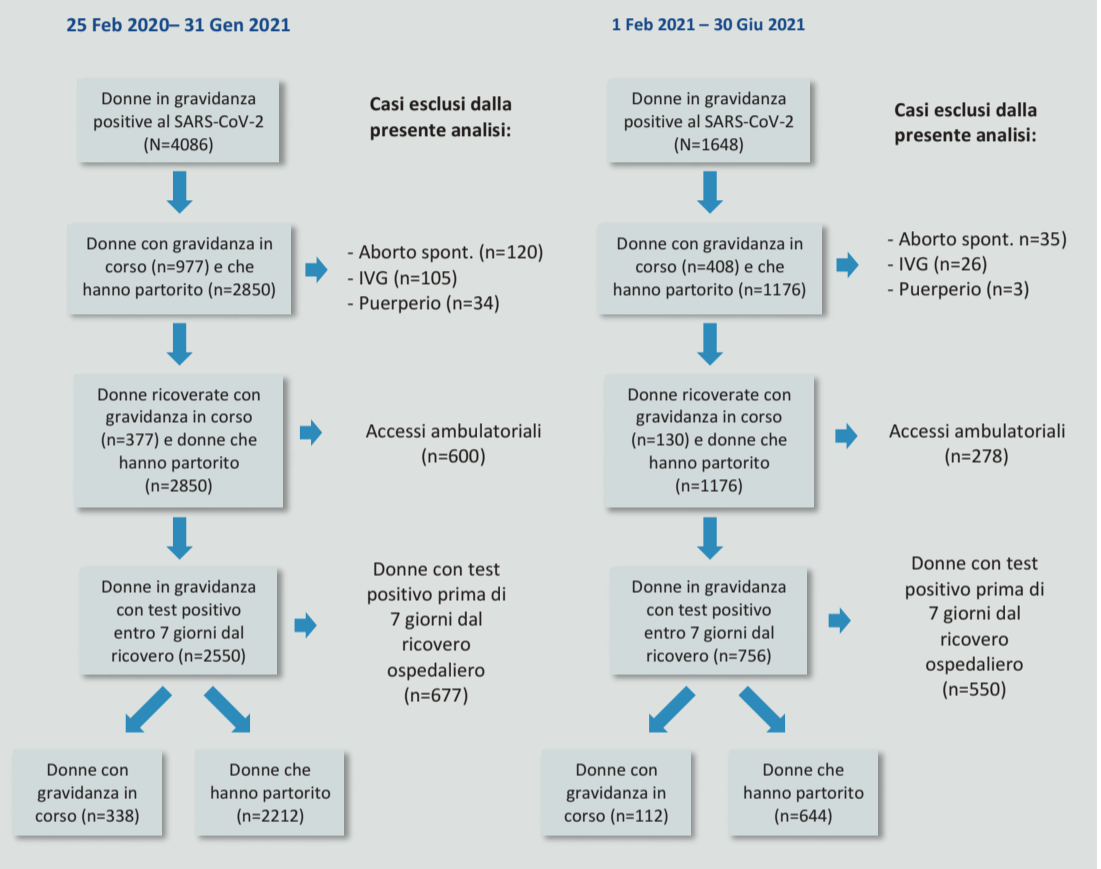
01

CONTRIBUTI

Lo studio nazionale ItOSS sull'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza



FIGURA 1. Donne arruolate nello studio ItOSS durante il periodo del virus originario (25.02.2020-31.01.2021) e durante il periodo della variante Alfa (01.02.2021-30.06.2021)



Dall'inizio della pandemia, l'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'Istituto Superiore di Sanità ha avviato uno studio nazionale prospettico su base di popolazione per raccogliere informazioni sulle donne con diagnosi certa di infezione da Sars-CoV-2 che si sono rivolte ai presidi ospedalieri in Italia durante la gravidanza, al parto e in puerperio.



SERENA DONATI, ANTONIO MICHELE SALVATORE, ALICE MARASCHINI ED EDOARDO CORSI

Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, Centro Nazionale di Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nella PA di Trento e nelle Regioni Piemonte, Liguria, Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana e Campania il progetto ha previsto anche la raccolta di campioni biologici materni, fetali e placentari per la ricerca del virus e lo studio delle possibili vie di trasmissione materno-fetale dell'infezione. La tempestiva adesione da parte di tutti i punti nascita italiani testimonia la capacità operativa della rete che ItOSS coordina dal 2013 per le attività di sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia. La rapidità di avvio delle procedure operative per la raccolta dei dati, la condivisione di metodi comuni, la qualità e completezza delle segnalazioni dei casi incidenti sono la testimonianza della *preparedness* della rete, cruciale in caso di emergenze sanitarie come la pandemia da Covid-19.

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico Iss e dai comitati etici locali delle regioni. Le donne sono state arruolate previa acquisizione di consenso informato e le informazioni di interesse sono state trasmesse, via web, a un server protetto dell'Iss dove i dati sono stati analizzati. Dal 25 febbraio, data del primo caso ostetrico se-

gnalato in Italia, al 30 giugno 2021, data di conclusione della raccolta dati, i 315 punti nascita partecipanti hanno segnalato 5.734 donne in gravidanza positive al virus. Per ogni donna arruolata disponiamo delle informazioni socio-demografiche materne, del dettaglio del percorso assistenziale e terapeutico, comprensivo delle informazioni relative al parto e agli esiti materni e perinatali. Il tasso nazionale d'incidenza dell'infezione da Sars-CoV-2 stimato per le donne in gravidanza è pari a 23,5 per 1.000 parti (IC 95% 22,7-24,2) nel periodo in cui in Italia circolava il virus originario (25.02.2020-31.01.2021) e a 16,6 per 1.000 (IC 95% 15,8-17,3) in quello caratterizzato dalla predominante circolazione della variante Alfa (01.02.2021-30.06.2021). Le donne in gravidanza risultano a minor rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto a quelle in età riproduttiva (15-49 anni) assunte quale popolazione di riferimento, i cui casi positivi sono stati segnalati alla sorveglianza nazionale e le cui incidenze stimate risultano pari rispettivamente a 52,6 per 1000 (IC 95% 52,5-52,7) e 83,8 per 1000 (IC 95% 83,5-84,0) nei due periodi. Anche i ricoveri in terapia

intensiva e la mortalità materna delle donne arruolate nella coorte ItOSS sono risultate complessivamente meno frequenti rispetto a quelle della popolazione di riferimento.

LA FIGURA 1 descrive il diagramma di flusso dell'intera coorte ItOSS distinta nei due periodi. Nelle analisi a seguire sono state prese in esame solo le 3.306 donne con un test positivo entro 7 giorni dal ricovero ospedaliero; di cui 2.550 si sono ricoverate nel periodo del virus originario e 756 in quello della variante Alfa. Oltre il 90% della coorte aveva contratto l'infezione durante il terzo trimestre di gravidanza. Al momento del ricovero il 64,3% era asintomatico e la diagnosi di polmonite da Covid-19 ha riguardato il 12,8% della coorte.

In analogia a quanto descritto a livello internazionale, i fattori significativamente associati a un aumento del rischio di sviluppare una polmonite da Covid-19 sono: l'età tra 30 e 34 anni (OR 1,43, IC 95% 1,09-1,87) e ≥ 35 anni (OR 1,62, IC 95% 1,23-2,13), la cittadinanza di Paesi a forte pressione migratoria (OR 1,75, IC 95% 1,36-2,25), le precedenti

CONTRIBUTI DONATI

TABELLA 1
Esiti materni e neonatali

Esiti materni	25/2/2020-31/1/2021				1/2-30/6/2021			
	Senza polmonite COVID-19 (n=2251)		Con polmonite COVID-19 (n=299)		Senza polmonite COVID-19 (n=631)		Con polmonite COVID-19 (n=125)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ossigeno terapia	21	0,9	158	52,8	24	3,8	92	73,6
Ventilazione meccanica e/o ricovero in terapia intensiva	0	0,0	56	18,7	0	0,0	52	41,6
Ventilazione meccanica non invasiva	0	0,0	53	17,7	0	0,0	47	37,6
Ventilazione meccanica invasiva:	0	0,0	15	5,0	0	0,0	21	16,8
Intubazione orotracheale	0	0,0	14	4,7	0	0,0	21	16,8
ECMO	0	0,0	3	1,0	0	0,0	4	3,2
Ricoveri in terapia intensiva	0	0,0	35	11,7	0	0,0	40	32,0
Decessi	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0
Esiti perinatali	n=2081		n=169		n=578		n=80	
Nati morti	15	0,7	2	1,2	3	0,5	0	0,0
Nati vivi	2066	99,3	167	98,8	575	99,5	80	100,0
Neonati deceduti	3	0,1	1	0,6	2	0,3	1	1,3
Ricoveri in terapia intensiva neonatale	212	10,3	43	25,7	55	9,6	24	30,0

TABELLA 2
Modalità del parto ed età gestazionale alla nascita

Modalità del parto (8 missing)	25/2/2020-31/1/2021				1/2-30/6/2021			
	Senza polmonite COVID-19 (n=2049)		Con polmonite COVID-19 (n=163)		Senza polmonite COVID-19 (n=567)		Con polmonite COVID-19 (n=77)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parto vaginale	1381	67,6	74	46,0	399	70,4	23	29,9
TC d'elezione	315	15,4	19	11,8	84	14,8	8	10,4
TC urgente o d'emergenza per indicazione materno-fetale	337	16,5	43	26,7	84	14,8	22	28,6
TC urgente o d'emergenza per COVID-19	10	0,5	25	15,5	0	0,0	24	31,2
Età gestazionale alla nascita, in settimane (51 missing)	≤31		16		9		8	
	31	1,5	16	10,3	9	1,6	8	10,5
	146	7,2	38	24,4	39	7,1	25	32,9
	1847	91,3	102	65,4	501	91,3	43	56,6
TC: taglio cesareo								

comorbosità (OR 1,49, IC 95% 1,13-1,98) e l'obesità (OR 1,72, IC 95% 1,29-2,27).

La gravità della malattia da Covid-19 contratta in gravidanza presenta numerose differenze in letteratura. Questo perché, durante la prima ondata pandemica, serie di casi non *population-based* a rischio di duplicazione e prive di appropriati denominatori, insieme alla pubblicazione di revisioni sistematiche condizionate dalla bassa qualità degli studi osservazionali disponibili e alla prematura diffusione di lavori in *preprint* hanno talvolta compromesso la qualità della ricerca. Studi prospettici su base di popolazione condotti da UKOSS nel Regno Unito e da NOSS nei Paesi del Nord Europa adottando la metodologia comune al network internazionale INOSS, hanno riportato un basso rischio assoluto di esiti gravi per madri e neonati, in analogia a quanto descritto per la coorte ItOSS. Al contrario, la sorveglianza passiva e retrospettiva coordinata dai Cdc statunitensi e le metanalisi a seguire hanno riportato una prevalenza maggiore di malattia grave da Covid-19 e di esiti sfavorevoli in gravidanza. Queste differenze sembrano ascrivibili principalmente al diverso disegno degli studi. La sorveglianza statunitense, ad esempio, a causa della segnalazione passiva e retrospettiva, non dispone dell'informazione sullo stato di gravidanza per il 64,5% dei casi segnalati, mentre i dati raccolti nei Paesi europei risultano più accurati grazie a una metodologia solida e alla collaborazione con reti di professionisti appositamente formati.

Lo studio multinazionale InterCovid, cui hanno partecipato anche dei punti nascita italiani, ha riportato un aumento del rischio di mortalità materna di 22 volte per le donne Sars-CoV-2 positive in gravidanza. Tuttavia, tutti i decessi sono avvenuti in Paesi a basse risorse economiche, probabilmente quale conseguenza della indisponibilità di assistenza intensiva per le donne in condizioni critiche.

LA TABELLA 1 DESCRIVE gli esiti materni e perinatali stratificati per presenza/assenza di polmonite durante i due periodi in esame. Complessivamente il 3,3% delle donne ha avuto una polmonite grave che ha richiesto supporto ventilatorio invasivo e/o ricovero in terapia intensiva. Le donne ricoverate durante il periodo Alfa presentano un rischio di polmonite grave di oltre tre volte rispetto alle ricoverate durante il periodo del virus originario (OR aggiustato =3,24, IC 95% 1,99-5,28) e anche gli esiti materni sono peggiori, eccezion

fatta per la mortalità. Dal momento che durante i due periodi le caratteristiche socio-demografiche e ostetriche delle donne arruolate nello studio non presentano differenze, la maggiore morbosità che caratterizza il periodo della variante Alfa sembra attribuibile alle caratteristiche patogenetiche del virus mutato. I clinici dovrebbero pertanto essere consapevoli che l'emergenza di nuovi ceppi virali può essere associata a diversa morbosità materna e perinatale, come rilevato anche nel Regno Unito durante la circolazione delle varianti Alfa e Delta.

LA TABELLA 2 DESCRIVE la modalità del parto e l'età gestazionale al parto delle 2.856 donne che hanno partorito. Complessivamente, il tasso di cesarei (34,1%) è leggermente superiore rispetto al tasso nazionale riportato dal CeDAP nel 2019 (31,8%). I cesarei in urgenza ed emergenza dovuti al Covid sono significativamente più frequenti tra le donne con polmonite (20,4% vs. 0,4%). Questo dato evidenzia come, anche durante la fase acuta della pandemia, i clinici abbiano saputo rispettare le raccomandazioni internazionali circa la mancata indicazione al parto chirurgico in caso di infezione da Sars-CoV-2. In questa occasione, i ginecologi italiani hanno saputo fare meglio dei colleghi di Paesi come il Regno Unito e i Paesi Bassi e del Nord Europa, nonostante prima della pandemia il loro tasso di cesarei fosse minore di quello italiano.

Sul totale dei 2.888 nati vivi registrati nello studio, l'11,6% è stato ricoverato in terapia intensiva neonatale. La percentuale di parti pretermine (11,1%) è maggiore rispetto al tasso nazionale del 2019 (6,7%) e significativamente più frequente tra le donne con diagnosi di polmonite (37,5% vs 8,8% in assenza di polmonite) raggiungendo il 43,4% durante il periodo Alfa (OR aggiustato =1,69, 95%



Tutti i decessi sono avvenuti in Paesi a basse risorse economiche, probabilmente quale conseguenza della indisponibilità di assistenza intensiva per le donne in condizioni critiche

PER APPROFONDIRE:

Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. Published 2020 Sep 1. doi:10.1136/bmj.m3320

Corsi E, Maraschini A, Perrone E, et al. La preparedness dell'Italian obstetric surveillance system in occasione della pandemia da SARS-CoV-2: aspetti metodologici di uno studio di popolazione [The preparedness of the Italian obstetric surveillance system in the response to the emergency of the SARS-CoV-2 pandemic: methodological aspects of a population-based study]. *Epidemiol Prev*. 2020;44(5-6 Suppl 2):81-87. doi:10.19191/EP20.5-6.S2.089

Donati S, Corsi E, Salvatore MA, et al. Childbirth Care among SARS-CoV-2 Positive Women in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4244. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/ijerph18084244

Donati S, Corsi E, Maraschini A, Salvatore MA; the ItOSS- COVID-19 Working Group. The first SARS-CoV-2 wave among pregnant women in Italy: results from a prospective population-based study. *Ann Ist Super Sanità* 2021;57(4):272-285. doi:10.4415/ANN_21_04_02

Donati S, Corsi E, Maraschini A, Salvatore MA; ItOSS- COVID-19 working group. SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women and impact of different viral strains on COVID-19 severity in Italy: a national prospective population-based cohort study [published online ahead of print, 2021 Oct 23]. *BJOG*. 2021;10.1111/1471-0528.16980. doi:10.1111/1471-0528.16980



CI 0,94-3,04). Escludendo i parti pretermine con indicazione iatrogena (27.2% del totale), il tasso di pretermine spontanei scende all'8,1%. Anche UKOSS ha rilevato un aumento significativo dei parti pretermine durante il periodo Alfa e Delta, confermando il sospetto di maggiore morbosità rispetto al virus originario. Verosimilmente, l'aumento delle polmoniti in gravidanza durante il periodo Alfa e Delta ha causato un più frequente ricorso al parto, spesso prima del termine di gravidanza, con l'obiettivo di migliorare le condizioni respiratorie delle donne. Fortunatamente, in entrambi i Paesi, i nati pretermine sono per lo più *late preterm* che, nonostante più frequenti ricoveri in terapia intensiva neonatale rispetto ai nati a termine, non sono associati a un incremento di grave morbosità e mortalità perinatale. Le morti in utero (0.7%) e le morti neonatali precoci (0.2%) non sono infatti risultate associate alla polmonite materna né alle diverse varianti del virus, e rimangono stabili rispetto al periodo pre-pandemico.

In conclusione, disporre di dati italiani prospettici su base di popolazione in grado di descrivere l'andamento delle infezioni in gravidanza e gli esiti materni e perinatali, anche in funzione della circolazione del virus e della comparsa di nuove varianti, ha facilitato i clinici nel modulare la pratica assistenziale e i decisori nelle indicazioni



Disporre di dati nazionali tempestivi e robusti durante la pandemia ha dato la misura dell'importanza della ricerca nella risposta a un evento epidemico e della necessità di disporre di una rete nazionale di professionisti sanitari in grado di segnalare gli eventi di interesse

di salute pubblica, tra cui l'offerta vaccinale in gravidanza. La vaccinazione contro il Covid-19, raccomandata dal Ministero della Salute, Iss e Aifa a gennaio 2021 alle sole donne più esposte al virus e/o con maggiore rischio di malattia grave, teneva conto delle scarse evidenze disponibili sul profilo di sicurezza e di efficacia dei vaccini in gravidanza e della bassa prevalenza dell'infezione e di esiti sfavorevoli osservati. A settembre 2021, a

seguito delle maggiori evidenze emerse sul profilo di efficacia e sicurezza dei vaccini e dell'emergenza della variante Alfa, associata a maggiore morbosità materna anche in Italia, la raccomandazione prevedeva l'estensione a tutte le donne in gravidanza, a partire dal secondo trimestre. Disporre di dati nazionali tempestivi e robusti durante la pandemia ha dato la misura dell'importanza della ricerca nella risposta a un evento epidemico e della necessità di disporre di una rete nazionale di professionisti sanitari in grado di segnalare gli eventi di interesse. La rete coordinata da ItOSS in Italia costituisce un'impresa condivisa ricercatori-clinici con l'obiettivo di garantire un osservatorio nazionale in grado di mettere a disposizione di decisori, professionisti sanitari e cittadini evidenze utili al miglioramento della qualità dell'assistenza al percorso nascita.

Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Euro Surveill.* 2021;26(16):2100348. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348

Engjom H, Aabakke AJM, Klungsøyr K, et al. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries [published online ahead of print, 2021 Apr 22]. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;10.1111/aogs.14160

EpiCentro – Epidemiologia per la salute pubblica – Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS). Interim Guidance "The use of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating patients" – Aggiornato il 31 gennaio 2021. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/ItOSS%20Vaccination%20against%20COVID19%20in%20pregnancy_feb.09.2021.pdf

EpiCentro – Epidemiologia per la salute pubblica – Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS). Interim Guidance "The use of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating patients" – Aggiornato il 22 Settembre 2021. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Aggiornamento%20indicazioni%20ISS%20su%20vaccino%20in%20grav_%20e%20allatt_2021.pdf.

Kadiwar S, Smith JJ, Ledot S, et al. Were pregnant women more affected by COVID-19 in the second wave of the pandemic?. *Lancet.* 2021;397(10284):1539-1540. doi:10.1016/S0140-6736(21)00716-9

Knight M; INOSS. The International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS): benefits of multi-country studies of severe and uncommon maternal morbidities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(2):127-131. doi:10.1111/aogs.12316

Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107. Published 2020 Jun 8. doi:10.1136/bmj.m2107

Maraschini A, Corsi E, Salvatore MA, Donati S; ItOSS COVID-19 Working Group. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Ann Ist Super Sanita.* 2020;56(3):378-389. doi:10.4415/ANN_20_03_17

Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. Preprint. *medRxiv.* 2021;2021.07.22.21261000. Published 2021 Jul 22. doi:https://doi.org/10.1101/2021.07.22.21261000

Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

Vousden N, Bunch K, Morris E, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One* 2021;16(5):e0251123. doi:10.1371/journal.pone.0251123

Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647. Published 2020 Nov 6. doi:10.15585/mmwr.mm6944e3