

Aggiornamento del 31 gennaio 2021

Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento

La preoccupazione di sottoporsi a una vaccinazione in gravidanza e allattamento, in assenza di dati di sicurezza ed efficacia dei vaccini COVID-19 per queste popolazioni, è oggetto di dibattito a livello nazionale e internazionale. Le indicazioni dei diversi Paesi prevedono l'offerta vaccinale, subordinata a una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio, facilitata da un colloquio informativo con i professionisti sanitari.

Il presente documento, redatto dall'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo di sostenere i professionisti sanitari e le donne in gravidanza e allattamento nel percorso decisionale durante la pandemia, è stato condiviso e sottoscritto dalla 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, e intende passare in rassegna le indicazioni *ad interim*, assunte a livello internazionale e nazionale.

Organizzazione Mondiale della Sanità

In data 8 gennaio 2021, l'**OMS** ha pubblicato le sue raccomandazioni *ad interim* per il lancio del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (1), approvato per uso d'emergenza sulla base di quanto proposto dallo **Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)** riunitosi in seduta straordinaria il 5 gennaio.

L'OMS conferma la sicurezza e l'efficacia del vaccino e l'indisponibilità di evidenze per le donne in gravidanza e allattamento. Il documento sottolinea che si tratta di un vaccino a mRNA che viene rapidamente degradato senza penetrare nel nucleo cellulare, e che gli studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi in gravidanza. In base alle raccomandazioni *ad interim*, emesse in attesa di nuove evidenze, l'OMS raccomanda di non utilizzare il vaccino in gravidanza salvo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi, come per le operatrici sanitarie ad alto rischio di esposizione al virus o per le donne con comorbidità che le espongono al rischio di malattia grave da COVID-19. Le donne dovrebbero ricevere informazioni, e possibilmente un counseling, dai professionisti sanitari che le assistono per valutare il profilo rischio/beneficio. L'OMS non raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima della vaccinazione.

Nonostante l'indisponibilità di prove di efficacia e sicurezza del vaccino durante l'allattamento, a fronte dei suoi noti vantaggi di salute per madri e neonati, il documento riporta come sia biologicamente e clinicamente improbabile che il vaccino rappresenti un rischio per i neonati allattati. Sulla base di queste considerazioni le donne che allattano appartenenti a gruppi a rischio (ad esempio le operatrici sanitarie) possono ricevere la vaccinazione e l'OMS raccomanda di non sospendere l'allattamento dopo la somministrazione del vaccino.

Il 25 Gennaio 2021 il SAGE ha pubblicato le raccomandazioni *ad interim* per l'uso del vaccino COVID-19 Moderna mRNA-1273 (2). Tali raccomandazioni non sembrano suggerire la possibilità che i rischi collegati alla vaccinazione di donne in gravidanza superino i benefici. Pertanto, l'OMS suggerisce di considerare la possibilità di vaccinare donne in gravidanza ad alto rischio di contrarre il virus (es. operatrici sanitarie) o che presentino comorbidità che incrementano il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. La decisione di vaccinarsi o meno dovrebbe essere presa in seguito a un consulto con il proprio medico curante.

Stati Uniti d'America

La **Food and Drug Administration** (FDA) ha rilasciato un'Autorizzazione all'uso d'emergenza dei vaccini Pfizer-BioNtech mRNA (BNT162b2) per i soggetti di età pari o superiore ai 16 anni, con 2 dosi a 3 settimane di distanza l'una dall'altra, e del vaccino Moderna mRNA-1273 per i soggetti di età pari o superiore ai 18 anni, con 2 dosi a distanza di 1 mese (3,4). Dopo l'inoculazione della seconda dose entrambi i vaccini hanno dimostrato un'efficacia pari a circa il 95% nel prevenire la malattia dovuta al virus SARS-CoV-2.

La FDA fa presente che non sono disponibili dati relativi all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini in gravidanza e in allattamento, senza fare riferimento a una vera controindicazione all'uso e scrive: "Nonostante non siano disponibili dati per valutare gli effetti dei vaccini COVID-19 in gravidanza e allattamento, la vaccinazione non è controindicata. Le donne dovrebbero discutere i potenziali benefici e rischi della vaccinazione con i professionisti sanitari che le assistono".

Analoga posizione è stata assunta dai **Centers for Disease Control and Prevention** (CDC) che scrivono: "Non sono disponibili dati sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 in gravidanza e allattamento. Qualora le donne in gravidanza appartengano a uno dei gruppi a rischio per i quali è raccomandata la vaccinazione (es. personale sanitario) possono scegliere se sottoporsi o meno alla vaccinazione. Un colloquio con il team assistenziale può facilitare la scelta della donna" (5).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomanda di non escludere le donne in gravidanza e allattamento dalle possibili candidate alla vaccinazione anti COVID-19, nel caso rientrino tra i gruppi per i quali è raccomandata la vaccinazione in base ai criteri definiti dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), responsabile di produrre raccomandazioni su come utilizzare i vaccini negli USA (6). Nonostante al momento non siano disponibili dati di sicurezza sul vaccino in gravidanza e allattamento, l'ACOG scrive che mancano anche dati a sostegno di una loro controindicazione e che dagli studi sulla Tossicità per lo Sviluppo e la Riproduzione (DART) condotti da Pfizer-BioNtech e Moderna non sono emersi segnali relativi alla mancata sicurezza dei vaccini. Pertanto, l'ACOG raccomanda che le donne in gravidanza e allattamento che rientrano nelle popolazioni definite come prioritarie dall'Autorizzazione all'uso in emergenza della FDA, siano libere di scegliere insieme al loro team assistenziale se vaccinarsi o meno. I soggetti che prendono in considerazione l'opportunità di vaccinarsi devono infatti essere informati sulla sicurezza ed efficacia del vaccino, incluse le informazioni relative alla indisponibilità di dati, mediante una conversazione con il loro team assistenziale che deve prendere in esame il livello di attività della pandemia nella comunità di riferimento, l'efficacia potenziale del vaccino, i rischi potenziali della malattia materna da COVID-19 e la sua possibile gravità, inclusi gli effetti della malattia sul feto e neonato, e la sicurezza del vaccino per madri e neonati.

Canada

Il foglietto illustrativo canadese del vaccino Pfizer-BioNtech mRNA (BNT162b2) sottolinea che non è noto se il prodotto sia efficace e sicuro in gravidanza e allattamento (7). La **Società di Ostetricia e Ginecologia Canadese** (SOGC), ribadendo che non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia del vaccino Pfizer-BioNtech mRNA (BNT162b2) in gravidanza e allattamento, riporta il seguente *statement* di consenso formulato il 18 dicembre e confermato il 4 gennaio 2021: "Per i soggetti ad alto rischio di infezione e/o morbilità da COVID-19, il rischio documentato di non vaccinarsi supera quello teorico e sconosciuto di vaccinarsi durante la gravidanza o in allattamento e la vaccinazione dovrebbe essere offerta" (8).

Inoltre, la SOGC riporta il seguente *statement* di consenso formulato il 18 Dicembre 2020 e confermato il 28 Gennaio 2021: "Per i soggetti ad alto rischio di infezione e/o morbilità da COVID-19, il rischio documentato di non vaccinarsi supera quello teorico e sconosciuto di vaccinarsi durante la gravidanza o in allattamento. Pertanto la vaccinazione può essere offerta in qualunque momento a donne in gravidanza o allattamento e non vi è controindicazione" (9).

Regno Unito

Il 30 dicembre 2020, l'autorità regolatoria (**Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency**) e il **Royal College of Obstetricians & Gynaecologists** (RCOG) hanno modificato la precedente posizione contraria al vaccino BNT162b2 in gravidanza e allattamento finché non fossero state disponibili nuove evidenze sul loro profilo di sicurezza ed efficacia (10,11). Le nuove indicazioni del **Joint Committee on Vaccination and Immunisation** (JCVI) (12) specificano

che non sono noti rischi associati alla somministrazione di questi vaccini durante la gravidanza in quanto, non potendo replicare, non possono causare infezioni alla madre e al feto. Nonostante i dati disponibili non indichino problemi di sicurezza o rischi per la gravidanza, l'evidenza disponibile non è sufficiente per raccomandare la vaccinazione di routine contro il COVID-19 durante la gravidanza. L'offerta del vaccino contro il COVID-19 Pfizer-BioNTech o AstraZeneca dovrebbe essere considerata in gravidanza quando il rischio di esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 è alto e non può essere evitato o quando la donna è affetta da precedenti condizioni cliniche che la espongono ad alto rischio di complicazioni gravi da COVID-19. In questi casi i clinici dovrebbero discutere con la donna il profilo beneficio/rischio del vaccino spiegandole che non esistono evidenze relative al suo profilo di sicurezza in gravidanza. Non si raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima della vaccinazione né di evitare di rimanere incinta alle donne vaccinate.

Le nuove indicazioni del **Joint Committee on Vaccination and Immunisation** (JCVI) (12) specificano che non sono noti rischi associati alla somministrazione di vaccini inattivati durante l'allattamento e che è pertanto possibile offrire il vaccino contro il COVID-19 Pfizer-BioNTech o AstraZeneca alle donne che allattano. Nella valutazione del profilo rischio/beneficio occorre valutare i benefici noti dell'allattamento in termini di sviluppo e salute del neonato alla luce dei rischi in caso di indicazioni cliniche materne. Anche in questo caso e le donne dovrebbero essere informate circa l'indisponibilità di dati sul profilo di sicurezza del vaccino in allattamento.

La **Commission on Human Medicines** (CHM), alla luce di nuovi dati relativi al vaccino Pfizer/BioNTech, ha raccomandato le seguenti modifiche alle precedenti indicazioni per la vaccinazione delle donne in gravidanza e allattamento: considerare la vaccinazione nei casi in cui i potenziali benefici del vaccino siano maggiori dei potenziali rischi della malattia da COVID-19 per madri e feto e offrire alle donne un colloquio informativo sui benefici e rischi della vaccinazione da parte dei professionisti sanitari che le assistono in gravidanza per condividere una decisione caso per caso. Possono essere vaccinate anche le donne che allattano (10).

Unione Europea

In data 21 dicembre 2020 il Comitato per i Prodotti Medicinali d'impegno negli Esseri Umani (CHMP) **della European Medicines Agency** (EMA) si è espresso positivamente sulla sicurezza ed efficacia del vaccino COVID-19 mRNA Pfizer-BioNtech mRNA (Comirnaty) nella popolazione d'età uguale o superiore ai 16 anni (13) e il 6 gennaio 2021 sul vaccino anti COVID-19 di Moderna per prevenire la malattia nelle persone a partire dai 18 anni di età (14). Il 28 Gennaio 2021 l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio del vaccino AstraZeneca per la prevenzione della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) per soggetti al di sopra dei 18 anni di età.

Entrambi i vaccini Pfizer/BioNtech e Moderna contengono una molecola di mRNA, incapsulata in nano particelle lipidiche che gli permettono di entrare nelle cellule umane e fornire le istruzioni per produrre la proteina *spike*. L'mRNA del vaccino non penetra nel nucleo cellulare né altera il DNA umano ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Una volta iniettato il vaccino, le cellule dell'organismo umano leggono le istruzioni dell'mRNA e producono temporaneamente la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata, riconoscendo la proteina come un antigene estraneo, si attiva per produrre una risposta immunitaria. Se la persona vaccinata dovesse entrare successivamente in contatto con il virus SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario sarà in grado di riconoscerlo e contrastarlo. Il vaccino può essere somministrato anche a soggetti che abbiano avuto una eventuale precedente infezione asintomatica da SARS-CoV-2 e ai pazienti immunocompromessi.

Anche se i dati relativi all'uso dei vaccini in corso di gravidanza e allattamento non sono disponibili, l'EMA riporta che gli studi condotti su animali non hanno mostrato effetti pericolosi e che la decisione se vaccinare o meno in corso di gravidanza e allattamento va presa consultando i professionisti sanitari e prendendo in esame caso per caso il profilo benefici/danni. Il vaccino AstraZeneca contro il COVID-19 è composto da un adenovirus derivato dalla scimmia che rappresenta il vettore per la glicoproteina Spike del SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S). L'adenovirus non può riprodursi in modo autonomo e pertanto non può provocare la malattia. Dopo essere stato somministrato, il vaccino fornisce il gene SARS-CoV-2 all'interno delle cellule dell'individuo che possono utilizzare questo materiale genetico per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario dell'individuo vaccinato riconosce questa proteina come materiale estraneo all'organismo e induce una risposta immunitaria con produzione di anticorpi e cellule T dirette

verso la proteina esogena. Secondo l'EMA "Studi preliminari condotti sul modello animale non hanno mostrato effetti avversi in gravidanza, tuttavia i dati relativi all'uso del vaccino AstraZeneca in gravidanza sono limitati. Sebbene non ci siano studi relativi all'uso del vaccino in donne che allattano non vi è motivo di pensare che possano esserci dei rischi per le donne in allattamento. La decisione di vaccinarsi in gravidanza dovrebbe essere presa sulla base del colloquio con il proprio medico curante dopo aver valutato i rischi ed i benefici".

Indicazioni ad interim italiane sui vaccini Pfizer-BioNtech mRNA (Comirnaty) e Moderna in gravidanza e allattamento

Il 22 dicembre 2020 l'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** ha autorizzato l'immissione in commercio del vaccino Pfizer-BioNtech mRNA (Comirnaty) per il quale è prevista la rimborsabilità a carico del SSN (15). Il vaccino è approvato per tutta la popolazione al di sopra dei 16 anni, non ha controindicazioni assolute e non sono richieste accortezze particolari per sottopopolazioni specifiche come anziani, immunodepressi o soggetti con disturbi della coagulazione e rischi di sanguinamento e non esistono controindicazioni per le donne in gravidanza e in allattamento. L'AIFA ha pubblicato una serie di risposte alle domande più frequenti tra le quali un quesito sulla possibilità di vaccinare le donne in gravidanza o in allattamento con Comirnaty: "Studi sugli animali non mostrano effetti dannosi durante la gravidanza; tuttavia i dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Sebbene non esistano studi sull'allattamento, non si prevedono rischi per l'allattamento stesso. Deve essere presa la decisione se usare il vaccino in donne in gravidanza di concerto con il medico, dopo aver considerato i benefici e i rischi" (16).

Il 7 gennaio 2021 l'**Agenzia Italiana del Farmaco** ha autorizzato il vaccino Moderna per la prevenzione della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) autorizzandone l'immissione in commercio (17). Anche questo vaccino è approvato per tutta la popolazione ma al di sopra dei 18 anni di età, con profilo di sicurezza e di efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quello di Comirnaty e con un rapporto rischio/beneficio particolarmente favorevole nella popolazione a maggiore rischio. Le differenze riguardano la schedula vaccinale che prevede due somministrazioni a distanza di 28 giorni, invece che di almeno 21 giorni, e l'immunità si considera pienamente acquisita a partire da 2 settimane dopo la seconda somministrazione, anziché una come per Comirnaty.

In Italia si offre pertanto alle donne in gravidanza e allattamento la possibilità di scegliere, con il supporto dei professionisti sanitari, se sottoporsi o meno alla vaccinazione contro il COVID-19 dopo una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio. La scelta di non escludere la vaccinazione in gravidanza e allattamento riguarda le donne che presentano un alto rischio di esposizione al virus SARS-CoV-2 e/o hanno condizioni di salute che le espongono a un rischio di grave morbosità materna e/o feto/neonatale a seguito dell'infezione. In questi casi selezionati le donne sono invitate a discutere individualmente i potenziali benefici e rischi con i professionisti sanitari che le assistono, al fine di prendere una decisione informata e consapevole.

Al fine di facilitare una valutazione completa di questo profilo appare opportuno definire gli aspetti da prendere in esame per fornire elementi conoscitivi che possano contribuire alla informativa che i professionisti sanitari (medici di famiglia, medici igienisti, ginecologi, ostetriche, neonatologi, pediatri di libera scelta e pediatri) sono tenuti a offrire e discutere con le donne in gravidanza e allattamento.

- *Efficacia e sicurezza potenziale dei vaccini*

Studi di fase II e III nei quali sono stati randomizzati circa 44.000 individui hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del vaccino Comirnaty per gli adulti di 16 o più anni (13). I trial hanno dimostrato un'efficacia del 94,6% nel prevenire forme sintomatiche di COVID-19 dopo almeno 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose vaccinale. I dati di sicurezza si basano su un'analisi ad interim di 37.586 adulti di cui circa 9.500 con almeno 2 mesi di follow-up. Il monitoraggio del profilo di sicurezza continuerà per 2 anni dopo la somministrazione del vaccino. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nel numero di eventi avversi nei gruppi dei soggetti vaccinati rispetto ai controlli, eccetto per la linfadenopatia (0,3% nel gruppo vaccino rispetto a meno di 0,1% nel gruppo placebo). Gli effetti collaterali rilevati più frequentemente sono: dolore nel sito di iniezione (66-83%), stanchezza (51-59%) e cefalea (39-52%); la febbre (11-16%) è comparsa più spesso dopo la somministrazione della seconda dose.

Studi di fase II e III nei quali sono stati randomizzati circa 30.000 individui hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del vaccino Moderna per gli adulti di 18 o più anni (14). I trial hanno dimostrato un'efficacia del 94,1% nel prevenire le forme sintomatiche di COVID-19 nei vaccinati con 2 somministrazioni a distanza di 28 giorni. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: dolore nel sito di iniezione, stanchezza, brividi e febbre, cefalea, linfadenopatia, dolori muscolari o articolari, nausea e vomito.

- *Sicurezza dei vaccini per madri e neonati*

A causa della mancata inclusione delle donne in gravidanza nelle fasi II e III dei trial clinici che hanno valutato efficacia e sicurezza dei vaccini contro il COVID-19, non disponiamo di evidenze per queste popolazioni. Gli unici dati disponibili riguardano studi sugli animali che non hanno mostrato effetti dannosi durante la gravidanza. Inoltre durante i trial di valutazione del vaccino Comirnaty e Moderna l'identificazione rispettivamente di 23 donne (12 appartenenti al gruppo vaccino e 11 al gruppo placebo) e 13 donne (6 appartenenti al gruppo vaccino e 7 al gruppo placebo), rimaste casualmente incinta, ha permesso di seguirle durante la gravidanza ancora in corso, senza rilevare effetti avversi (13,14). Abituamente, la somministrazione dei vaccini in gravidanza è immunogenica, sicura ed efficace e l'esperienza di altri vaccini somministrati durante la gravidanza suggerisce che l'efficacia di questi vaccini possa essere analoga a quella delle donne non in gravidanza. L'epoca gestazionale per la somministrazione dei vaccini anti COVID-19 è un elemento di valutazione per il quale non sono disponibili evidenze. Dal momento che la febbre rientra tra le possibili reazioni al vaccino, la somministrazione nel primo trimestre potrebbe aumentare il rischio di difetti del tubo neurale o altre malformazioni (18).

La vaccinazione viene giudicata compatibile con l'allattamento in virtù della plausibilità biologica che in un bambino allattato i rischi connessi alla vaccinazione COVID-19 della madre siano estremamente bassi, mentre l'interruzione dell'allattamento porterebbe ad una sicura perdita dei suoi ben documentati benefici (19-21). A fronte di queste considerazioni e nonostante non siano stati evidenziati né ipotizzati meccanismi che possano associare i vaccini a mRNA ad effetti avversi in gravidanza e allattamento, fin quando non disporremo di evidenze, il rischio potenziale della vaccinazione per la donna, il feto e il neonato rimarrà comunque sconosciuto.

- *Rischi potenziali della malattia da COVID-19 nella madre, inclusi i possibili effetti sul feto/neonato*

I dati della letteratura relativi all'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza riportano un rischio assoluto molto basso di gravi esiti materni e perinatali e la maggior parte delle donne SARS-CoV-2 positive manifesta sintomi lievi-moderati (22,23).

In Italia i dati dello studio prospettico *population-based* coordinato da ItOSS descrivono l'incidenza, i fattori di rischio, il decorso clinico e gli esiti di salute materni e feto/neonatali rilevati durante la prima ondata della pandemia nelle donne con infezione confermata da SARS-CoV-2 che si sono rivolte ai presidi sanitari in gravidanza, parto o puerperio (24-26). Dal 25 febbraio al 31 luglio 2020, periodo che corrisponde alla prima ondata della pandemia in Italia, il tasso nazionale di incidenza dell'infezione è stato pari a 3,2 casi ogni 1000 donne che hanno partorito (5,9 al Nord, 1,6 al Centro e 0,4/1000 al Sud). Tra le 525 donne che hanno partorito in questo periodo, 109 (20,8%) hanno sviluppato una polmonite da COVID-19 e 21 (4%) una grave morbosità attribuibile al COVID in un terzo dei casi. Il ricovero in terapia intensiva ha riguardato 14 donne (2,7%), cinque hanno richiesto una intubazione oro-tracheale e non è stata registrata alcuna morte materna. Sono state registrate quattro morti in utero e nessuna morte neonatale. Sul totale dei 538 neonati, 12 (2,2%) hanno sviluppato una grave morbosità attribuibile al COVID in sette casi. I neonati con tampone positivo entro 24 ore dalla nascita sono stati dieci (1,9%) e solo uno ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio per la quale è stato ricoverato in terapia intensiva. Prima della dimissione ospedaliera non sono state rilevate differenze significative nella positività al tampone e negli esiti di salute dei neonati allattati rispetto a quelli separati dalle madri alla nascita (24,25).

- *Rischio individuale di contrarre l'infezione in considerazione delle possibili comorbidità*

I fattori di rischio che la letteratura internazionale riporta come associati alle forme gravi di COVID-19 includono: l'età materna ≥ 35 anni, le precedenti comorbidità come asma, obesità, diabete, ipertensione e l'appartenenza a etnia nera o altre minoranze etniche (22,23). In base

ai dati dello studio ItOSS, le donne di cittadinanza africana, asiatica, centro e sud-americana ed est-europea e quelle affette da comorbidità pregresse (obesità, ipertensione) presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare una polmonite da COVID-19 (24,25). Nella valutazione del profilo rischio/beneficio della vaccinazione contro il COVID-19 le donne con queste caratteristiche dovrebbero considerare il rischio aggiuntivo di sviluppare una grave morbosità materna con possibili ripercussioni anche sugli esiti feto/neonatali. In estrema sintesi, i dati ItOSS confermano che le donne in gravidanza non hanno un maggior rischio rispetto alla popolazione generale di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e che, salvo per le donne con pregresse comorbidità e cittadinanza non italiana, le forme cliniche e gli esiti della malattia sono per lo più lievi.

- *Livello di attività della pandemia nella comunità di riferimento e sul posto di lavoro della donna*

Nella valutazione rischi/benefici è opportuno prendere in esame il rischio individuale di contrarre l'infezione anche in funzione della diffusione del virus nella comunità di riferimento e del rischio di esposizione nel posto di lavoro della donna in gravidanza o allattamento. Ad esempio, lavorare come operatrice sanitaria o *caregiver* in contesti in cui l'esposizione al virus è alta rappresenta un elemento da considerare nel decidere se vaccinarsi o meno in gravidanza e allattamento.

Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento "
Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) – Istituto Superiore di Sanità – 09.01.2021

- Le donne in gravidanza e allattamento non sono state incluse nei trial di valutazione dei vaccini Pfizer-BioNtech mRNA (Comirnaty), Moderna e AstraZeneca per cui non disponiamo di dati di sicurezza ed efficacia relativi a queste persone
- Gli studi condotti finora non hanno evidenziato né suggerito meccanismi biologici che possano associare i vaccini a mRNA ad effetti avversi in gravidanza e le evidenze di laboratorio su animali suggeriscono l'assenza di rischio da vaccinazione.
- Al momento le donne in gravidanza e allattamento non sono un target prioritario dell'offerta di vaccinazione contro il COVID-19 che, ad oggi, non è raccomandata di routine per queste persone.
- Dai dati dello studio ItOSS - relativi alla prima ondata pandemica in Italia - emerge che le donne in gravidanza presentano un rischio basso di gravi esiti materni e perinatali e che le comorbidità pregresse (ipertensione, obesità) e la cittadinanza non italiana sono significativamente associate a un maggior rischio di complicanze gravi da COVID-19.
- La vaccinazione dovrebbe essere presa in considerazione per le donne in gravidanza che sono ad alto rischio di esposizione al virus (es. operatrici sanitarie, *caregivers*) e/o di complicazioni gravi da COVID-19. Le donne in queste condizioni devono valutare, con i sanitari che le assistono, i potenziali benefici e rischi della vaccinazione e la scelta deve essere fatta caso per caso.
- Se una donna vaccinata scopre di essere in gravidanza subito dopo la vaccinazione, non c'è evidenza in favore dell'interruzione della gravidanza.
- Se una donna scopre di essere in gravidanza tra la prima e la seconda dose del vaccino può rimandare la seconda dose dopo la conclusione della gravidanza, eccezion fatta per i soggetti ad altro rischio.
- Le donne che allattano possono essere incluse nell'offerta vaccinale senza necessità di interrompere l'allattamento.

Bibliografia

- 1 WHO. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Interim guidance. 8 January 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1326072/retrieve>)
- 2 WHO. Interim Recommendations for the use of the Moderna m-RNA-1273 vaccine against COVID-19. Interim guidance. 25 January 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1328356/retrieve>
3. FDA News Release. FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. December 11, 2020. <https://www.fda.gov/emergencypreparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
4. Fact Sheet for Health Care providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency use authorization (EUA) of Pfizer-Biontech COVID_19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID19). <https://www.fda.gov/media/144413/downloadhttps://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>)
5. CDC. Vaccine Recommendations and Guidelines of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/covid-19/clinical-considerations.html>
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. December 13, 2020. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
7. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (CoVID-19 mRNA Vaccine) Product Monograph (Canada)
8. SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy 20 December 2020 https://sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf
9. SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy January 28th 2021. https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf
10. Medicines & Health Care Products Regulatory Agency. Regulatory approval of Pfizer/BioNTech vaccine for COVID-19. Information for Healthcare Professionals on Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine. Updated 30 December 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19>
11. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Update advice on COVID-19 vaccination in pregnancy and women who are breastfeeding. News 30 December 2020. <https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/>
12. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. COVID-19 vaccination: a guide for women of childbearing age, pregnant or breastfeeding. Updated 28 January 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>
13. European Medicines Agency. Comirnaty. 21 December 2020.
 - <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty>
14. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Moderna. 06 January 2021
 - <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu>
 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>
 European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 29 January 2021.

-<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>

15. Agenzia Italiana del Farmaco Autorizzato il vaccino BioNTech/Pfizer. 22 Dicembre 2020 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/autorizzato-il-vaccino-biontech-pfizer>
16. AIFA Domande e risposte EMA su Comirnaty (21.12.2020) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/Comirnaty_ITA.pdf/4bab0937-0bad-0de9-0152-9cba051ceb7e
17. Agenzia Italiana del Farmaco Autorizzato il vaccino Moderna. 07 Gennaio 2021 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aifa-autorizza-vaccino-moderna>
18. Graham JM Jr. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth Defects Res* 2020;112:943–52. doi: 10.1002/bdr2.1696
19. Hare H Womersley K Healthcare workers who breastfeed should be offered the covid-19 vaccine December 21, 2020 <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/21/healthcare-workers-who-breastfeed-should-be-offered-the-covid-19-vaccine/>
20. Academy of Breastfeeding Medicine (ABM). ABM Statement. Consideration for COVID-19 vaccination in lactation. December 14 2020. <https://www.bfmed.org/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation#:~:text=According%20to%20the%20CDC%20Advisory,the%20mother%20or%20her%20child.>
21. Società Italiana di Neonatologia (SIN) Position paper ad interim su "vaccinazione anti-COVID19 e gravidanza" SIN - dicembre 2020 <https://www.sin-neonatologia.it/>
22. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al.; PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. 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
23. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.
24. Maraschini A, Corsi E, Salvatore M.A. and Donati S. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Ann Ist Super Sanità* 2020;56(3):378-388. doi: 10.4415/ANN_20_03_17
25. Epicentro L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza: studio prospettico dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento-studio-prospettico-itoss>
26. Corsi E, Maraschini A, Perrone E, et al. 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