

## VACCINAZIONE ANTI-COVID-19 IN DONNE DIABETICHE DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO

*Gloria Formoso, Maria Angela Sculli, Laura Sciacca*  
*Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza*

Il presente documento ha lo scopo di valutare i dati disponibili e l'opportunità di eseguire la vaccinazione anti-COVID-19 alle donne diabetiche durante la gravidanza e/o l'allattamento.

### COVID, Diabete e Gravidanza

Sebbene i dati ad oggi prodotti circa la relazione tra gravidanza e COVID-19 non siano conclusivi, essi indicano che le donne gravide affette da SARS-Cov2 sintomatiche hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze gravi rispetto a donne sintomatiche non gravide, con un aumento del tasso di ammissione ad unità di terapia intensiva, necessità di ossigeno terapia, ventilazione meccanica e aumentato rischio di mortalità<sup>1-3</sup>. Gravidanze complicate da COVID-19 mostrano un maggiore rischio di parto pretermine, difetti di perfusione vascolare fetale e rottura prematura delle membrane<sup>4-6</sup>. E' stato inoltre riportato che la COVID-19 può aumentare la coagulabilità (già elevata in gravidanza) incrementando ulteriormente il rischio tromboembolico materno<sup>7</sup>. I rischi sono ulteriormente aumentati in presenza di comorbidità come l'obesità e il diabete. È noto infatti che in presenza di diabete l'infezione da SARS-COV-2 ha un decorso peggiore presentandosi in forme più gravi e con una evoluzione meno favorevole. Gli outcome peggiori sono direttamente associati allo scompenso glico-metabolico<sup>8</sup>.

I dati pubblicati dalla Vaccine Safety Datalink (VSD) relativi alla sorveglianza dei ricoveri COVID-19 nel periodo tra l'1 marzo ed il 30 maggio 2020, indicano che condizioni quali l'obesità pre-gravidanza e il diabete gestazionale sono più comuni tra le donne in gravidanza ospedalizzate per COVID-19 rispetto alle donne in gravidanza ricoverate per motivi ostetrici (rispettivamente il 44% vs 31% e il 26% vs 8%)<sup>9</sup>.

### La vaccinazione in Gravidanza

È noto il concetto di immunizzazione passiva del neonato ottenuta tramite infezione materna o immunizzazione e passaggio transplacentare di anticorpi protettivi nella circolazione fetale/neonatale. La vaccinazione materna può proteggere la madre, il feto e il bambino. Pertanto, un singolo intervento offre una protezione potente per due individui suscettibili che sono a maggior rischio di una malattia e delle sue conseguenze<sup>10</sup>. Ad esempio, la vaccinazione antinfluenzale durante la gravidanza riduce il rischio di malattie gravi nella madre, con un impatto positivo sul feto riducendo il rischio di parto pretermine e/o di interruzione della gravidanza, oltre a fornire protezione al bambino durante i primi mesi di vita, tanto che durante la gravidanza sono raccomandati i vaccini contro l'influenza stagionale e il trivalente contro difterite, tetano e pertosse<sup>11</sup>.

I vaccini anti-COVID-19 in gravidanza sono ad oggi un argomento dibattuto a causa della mancanza di dati relativi alla loro efficacia e sicurezza, in quanto la gravidanza e l'allattamento rappresentano un criterio di esclusione dai trial clinici di fase 2 e 3. Nelle sperimentazioni cliniche dei vaccini sarebbe auspicabile anche l'inserimento delle donne in gravidanza/allattamento come indicato dalle agenzie federali americane e dalle società scientifiche<sup>12</sup>. Attualmente i dati disponibili sui vaccini anti-COVID-19 approvati derivano da studi su modelli animali che non hanno mostrato effetti dannosi in gravidanza. Non è noto se i vaccini siano escreti nel latte materno. Tuttavia, in mancanza di studi specifici, sulla base della plausibilità biologica si suppone che non vi siano rischi legati al loro utilizzo durante l'allattamento. Un numero esiguo di donne in età fertile inserite nei trial di fase 3 che hanno ricevuto il vaccino ha intrapreso una gravidanza non programmata (12 donne per il vaccino Pfizer BioNTech e 6 per il vaccino Moderna). Tali gravidanze sono ancora in corso e gli esiti non sono ancora disponibili<sup>12</sup>. L'opportunità di vaccinare le donne in gravidanza è stata affrontata a livello nazionale ed internazionale da tutte le società scientifiche coinvolte nella gestione della gravidanza e dei neonati e le attuali indicazioni nazionali sono riassunte in un documento recente emesso dall'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>13</sup>. In sintesi, in linea con le maggiori autorità regolatorie si ritiene che *“Le donne che allattano possono essere incluse nell'offerta vaccinale senza necessità di interrompere l'allattamento”,* e che *“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 COVID19. 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”*.

### **Vaccinazione per SARS-COV-2 nelle donne gravide con diabete**

Nella valutazione del profilo beneficio/rischio della vaccinazione è opportuno considerare la presenza di fattori di rischio che potrebbero influire sullo sviluppo di forme cliniche più gravi di infezione da SARS-COV-2<sup>13,14</sup>. I fattori di rischio riportati in letteratura, associati alle forme gravi di COVID-19, includono: età materna  $\geq 35$  anni, asma, obesità, diabete, ipertensione e l'appartenenza a etnia nera o altre minoranze etniche<sup>15,16</sup>.

**Possiamo quindi considerare le gravide diabetiche, così come le gravide obese, soggetti a rischio di complicazioni gravi da COVID-19 e pertanto da non escludere a priori dalla vaccinazione, includendo nella valutazione anche il rischio individuale di contrarre l'infezione in relazione alla diffusione del virus nella comunità di riferimento e l'esposizione sul posto di lavoro (ad esempio lavorare come operatrice sanitaria o caregiver rappresenta un ulteriore elemento da tenere in considerazione).**

Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è espressa indicando di non escludere a priori dalla vaccinazione le donne in gravidanza, perché la gravidanza, soprattutto se combinata con altri fattori di rischio come il diabete, le malattie cardiovascolari e l'obesità, potrebbe renderle maggiormente esposte a rischi in caso di COVID-19.

In ogni caso, nella valutazione sull'opportunità di vaccinazione delle gravide affette da diabete o obese, così come per tutte le gravide, è necessario considerare che la vaccinazione è una scelta personale e che la donna deve in tutti i casi essere informata in maniera esaustiva dal medico di fiducia sulle considerazioni di seguito indicate:

1. Sebbene le donne diabetiche in gravidanza (con diabete pregravidico o gestazionale) non presentino un rischio maggiore di contrarre l'infezione da SARS-COV-2, le gravidanze complicate da COVID-19 che manifestano sintomi lievi-moderati hanno maggior rischio di complicazioni. Inoltre, i rischi materni sono aumentati in presenza di obesità.
2. Le donne gravide diabetiche che non hanno una storia di infezione da COVID-19 possono considerare favorevolmente di ricevere il vaccino anti-COVID-19, in qualsiasi epoca della gravidanza. Nelle donne con pregressa infezione da Covid-19, sarà valutata l'opportunità di eseguire la vaccinazione sulla base delle conoscenze in corso di acquisizione (per esempio entità e durata della risposta immunitaria).
3. Donne con diabete mellito tipo 1 e tipo 2 in età fertile dovrebbero considerare l'opportunità della vaccinazione anti-COVID-19 durante il periodo della programmazione della gravidanza.
4. Non vi sono controindicazioni all'esecuzione delle altre vaccinazioni raccomandate in gravidanza. A scopo prudenziale, in assenza di evidenze, si raccomanda di mantenere un intervallo tra i vaccini di almeno 14 giorni.
5. Le donne che allattano possono considerare favorevolmente di ricevere il vaccino e non occorre interrompere l'allattamento.
6. Ad oggi i vaccini disponibili sono a mRNA (Pfizer-BioNtech e Moderna) o basati su vettore adenovirale non-replicativo (AstraZeneca e Johnson & Johnson). I dati di sicurezza prodotti per entrambe le tipologie non sono al momento sufficienti a fornire indicazioni sul tipo di vaccino da preferire durante la gravidanza e l'allattamento.
7. A tutte le donne, anche a quelle che decidono di vaccinarsi, è fondamentale ricordare l'importanza delle altre misure preventive quali l'utilizzo dei dispositivi di protezione (DPI), il distanziamento fisico ed il lavaggio frequente delle mani.

*Si rammenta che, essendo la disponibilità dei dati scientifici in continua evoluzione, le informazioni potrebbero andare incontro a modifiche anche sostanziali nel breve periodo di tempo.*

### **Bibliografia**

1. 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.
2. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, et al. Disease Severity, Pregnancy Outcomes and Maternal Deaths among Pregnant Patients with SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. January 2021.
  3. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):224-231.
  4. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:490-501.
  5. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. January 2021.
  6. 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.
  7. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(3):351-353.
  8. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792.
  9. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Monitoring - VSD. *Vaccine Saf Datalink*.: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/m>.
  10. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
  11. EpiCentro. L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-target-gravidanza-allattamento>
  12. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2020:1-7.
  13. ItOSS. Sorveglianza ostetrica. Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento. <https://www.epicentro.iss.it/itoss/aggiornamenti>
  14. Donati S, Maraschini A, Lega I, et al. Coronavirus and birth in Italy: Results of a national population-based cohort study. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):378-389.
  15. Position Paper ad interim SIGO-AOGOI-AGUI-AGITE condiviso da SIN - SIP - SIMP - SIERR – FNOPO VACCINAZIONE ANTI-COVID19 e GRAVIDANZA. [https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2021/01/Position-Paper\\_Vaccino-Covid19-e-Gravidanza\\_SIGO-AOGOI-AGUI-AGITE-SIN-SIP-SIMP-SIERR-FNOPO.02-01-2021.pdf](https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2021/01/Position-Paper_Vaccino-Covid19-e-Gravidanza_SIGO-AOGOI-AGUI-AGITE-SIN-SIP-SIMP-SIERR-FNOPO.02-01-2021.pdf)
  16. 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.