

Evitare pressioni e informazioni parziali per indurre le donne a effettuare vaccinazioni antiCovid-19 e antinfluenzali in gravidanza

Premessa generale

Il Codice di Deontologia Medica chiede ai medici (Art. 4) di “attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici (...), non soggiacere a interessi, imposizioni e suggestioni di qualsiasi natura”.

Gli scriventi fanno riferimento al metodo scientifico e alla medicina basata sulle prove, **non vogliono essere strumentalizzati da posizioni antivacciniste**, ma **nemmeno rinunciare a discutere nel merito di specifici vaccini e strategie vaccinali**, come si considera normale poter fare con qualsiasi altro farmaco.

Si presentano valutazioni in tema di vaccinazione antiCovid-19 e antinfluenzale per donne gravide ai colleghi medici, ai decisori in sanità pubblica e a giornalisti scientifici, aperti a ricevere su questa proposta contributi correttivi o integrazioni basate sulle prove più valide.

Come già richiesto in altre occasioni, finora senza risultato, si torna a chiedere di poterne discutere con urgenza in opportuni contesti scientifici e istituzionali.

Introduzione. Si assiste con preoccupazione a una spinta crescente alla vaccinazione anti-Covid-19 delle donne gravide, come si è già verificato per la vaccinazione antinfluenzale. Ciò accade in assenza di informazioni adeguate a presentare alle interessate e ai curanti un quadro bilanciato dei benefici attesi e dei possibili rischi per le donne stesse e per la prole.

Si intende integrare la narrazione corrente con informazioni basate su dati e prove in grado di aprire una riflessione critica.

Gravidanza e vaccinazione anti COVID-19

La Federazione SIGO e le quattro Società professionali di Ginecologia e Ostetricia ad essa afferenti (SIGO, AOGOI, AGUI e AGITE) si sono espresse con forza a favore di questa vaccinazione, sottoscrivendo la richiesta che “le donne in gravidanza siano considerate popolazione fragile alle quali va fatta offerta attiva di vaccinazione, a prescindere dall'età e dalla condizione lavorativa”. Le argomentazioni a supporto sono espresse in un [Position Paper](#) trasmesso al Ministro della Salute e alle massime Istituzioni sanitarie nazionali.

La posizione del Ministero della Salute e dell'AIFA è tuttora più cauta, come recita la Nota informativa allegata al Modulo di consenso vaccinazione anti-COVID-19:

“... **Gravidanza e allattamento** Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo vaccino. I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono limitati. ... La somministrazione durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto”.

Si ritiene che gli argomenti delle Società professionali siano parziali, e che per consentire un reale consenso informato occorra presentare anche altri dati e posizioni, evitando forzature unilaterali.

Un esempio di queste ultime compare già al punto a) del Position SIGO:

“il rischio di mortalità materna nelle donne in gravidanza con infezione da COVID-19 è 22 volte maggiore rispetto alle donne senza infezione. Tali dati emergono dallo studio “INTERCOVID Multinational Cohort Study”, studio internazionale che vede rappresentati molti centri italiani”.

Chi legge potrebbe ritenere che questo studio su donne gravide (706 con Covid-19 e 11 decedute, 1424 senza Covid e 1 deceduta) di 18 Paesi, anche a basso reddito, abbia visto un drammatico squilibrio di morti anche nei due bracci dei “molti centri italiani rappresentati”. Invece **in Italia nessuna donna è deceduta**.

NB: le differenze in mortalità materna nel citato [INTERCOVID](#) sono state importanti (morte 1,6% gravide con Covid-19, vs 0,1% gravide senza), ma con intervalli di confidenza molto ampi dati i piccolissimi numeri (11 morti su 706 gravide infette → 16 x 1000, vs 1 su 1400 gravide non infette). Va approfondito a quali fattori di rischio fosse associata questa mortalità molto alta rispetto a studi analoghi, e in quali paesi sia avvenuta.

Indagini ben più ampie mostrano panorami assai meno drammatici. Ad es. l'enorme [studio USA di Zambrano](#), con 33 volte più gravide infette e 430.000 infette non gravide di pari età, ha avuto moltissime morti in meno: 1,5 x 1000 nelle gravide infette (e 1,2 x 1.000 nelle infette non gravide). E il numero di decedute è risultato sproporzionato tra le donne con svantaggio socio-economico: nelle donne bianche non ispaniche le morti sono state 0,5 x 1000 nelle infette gravide e 0,7 x 1000 (cioè addirittura di più) nelle infette non gravide.

Si conferma che negli USA, paese con disuguaglianze ben maggiori che in Italia, le [morti risultano concentrate](#) in donne di minoranze etniche, povere, non o mal-assicurate, viventi in quartieri affollati in condizioni di deprivazione.

Si consideri una [analisi combinata di 73 studi](#) con oltre 67.000 donne gravide. Nell'insieme, la **mortalità per tutte le cause delle gravide con Covid-19**, pur più alta di quella di gravide non infette, si è fermata allo **0,02%** (circa **2 su 10.000**). Come previsto, la Covid-19 è risultata circa 2 volte più grave in presenza di ciascuno dei seguenti fattori di rischio: alto indice di massa corporea, diabete o altra comorbidità materna, ipertensione, ma i numeri assoluti restano bassi. Va inoltre notato che le donne con Covid-19, pur soggette a complicanze più frequenti se gravide, hanno presentato significativamente meno sintomi rispetto alle non gravide: meno febbre, meno difficoltà di respiro e dolori muscolari...

Un altro ampio [studio su 326 mila donne USA](#) in età riproduttiva infette da Covid-19 ha mostrato nelle gravide un maggior rischio di ammissione in terapia intensiva (RR 1,5), ma non di mortalità (RR 0,9) rispetto a infette Covid-19 non gravide.

Di certo nessuno nega che una minoranza di donne gravide possa essere danneggiata da una Covid-19, in qualche caso in modo serio. Ma va valutato in modo comparativo di quanto sia preferibile l'alternativa vaccinale in gravidanza.

Il primo punto da chiarire è che non si tratta di confrontare gli effetti di *una* vaccinazione rispetto a quelli di *una* Covid-19: in questo caso la risposta sarebbe semplice. Invece, si tratta di stabilire il numero di gravide da vaccinare (NNV) perché a una di esse sia risparmiata una Covid-19 in gravidanza.

Per l'influenza in gravidanza, la [rassegna sistematica Cochrane](#) delle ricerche di maggior validità ha stabilito che il NNV per evitare 1 influenza a una gravida consiste nell'effettuare circa 55 vaccinazioni antinfluenzali ad altrettante donne gravide.

Per la Covid-19 un famoso epidemiologo ha stimato che, se il rischio di contrarre l'infezione restasse quello che in media c'è stato sinora in Italia da inizio pandemia, questo sarebbe di ~48 gravide su 1.000 (e quello di morire di Covid-19 di 1,4 gravide su 100.000). Il calcolo illustrato in [a](#) porterebbe a un NNV tra ~23 e ~30. In realtà le suddette stime sono per difetto, non tenendo conto degli aborti spontanei (~10% delle gravidanze), poco prevedibili, per cui la donna che scopre di essere gravida potrebbe essere indotta a vaccinarsi comunque.

Dunque, anche se il virus oggi non circolasse meno, aumentando le stime sopra indicate di un cautelativo 10%, le gravide che dovrebbero vaccinarsi per evitare a 1 di infettarsi sarebbero almeno da ~25 a ~33. Useremo una **stima media di NNV 30**, consapevoli che è anch'essa pessimistica, perché le maggiori cautele e misure di protezione attuate dalla popolazione e il fatto che i vaccini nella popolazione diminuiscono la circolazione del virus, pur non azzerandola, ridurrebbero ulteriormente i rischi d'infezione nei 9 mesi del decorso di una gravidanza].

Queste vaccinazioni, però, danno anche effetti avversi.

Quelli [riferiti dalle gravide nel giorno che segue la vaccinazione](#) in un programma USA di sorveglianza attiva sono, dopo rispettivamente la 1^a + la 2^a dose, **84,0% + 88,7% con il vaccino Pfizer** e **92,8% + 95,6% con il vaccino Moderna** (che dà sempre un po' più reazioni avverse).

Le sole [reazioni avverse gravi \(*severe*\) da vaccino Pfizer](#) (Table S3) sarebbero nella sola 1^a settimana dopo l'inoculo nelle **gravide** (1^a + 2^a dose):

- dolore *grave* al sito di iniezione: 1,5% + 6,0%
- affaticamento *grave*: 1,6% + 12,6%
- mal di testa *grave* 0,7% + 5,3%
- mialgia *grave* 0,7% + 9,4%
- brividi *gravi* 0,3% + 5,1%
- dolore articolare *grave* 0,3% + 4,2%
- nausea *grave* 0,2% + 2,1%
- vomito *grave* 0,1% + 0,5%
- inoltre, *gravi*: gonfiore e rossore e prurito a sito iniezione – dolore addominale – diarrea – eruzione, tutti <1%.

Dunque **per evitare 1 infezione ogni gravida-tipo sperimenterebbe in media** (sommando eventi gravi Pfizer di 1^a + 2^a dose monitorati nella 1^a settimana, moltiplicati x 30) **tutto quanto segue: 2,2** casi di **dolore locale grave** + **4,3** casi di **fatica grave** + **1,8** casi di **mal di testa grave** + **3,0** casi di **mialgia grave** + **1,6** casi di **brividi gravi** + **1,3** casi di **dolore articolare grave** + **0,7** casi di **nausea grave** + **>0,1** casi di **febbre ≥39° C** + **0,2** casi di **vomito grave**...

L'elenco non include eventi correlati verificatisi dopo la 1^a settimana, e **possibili ma ignoti eventi avversi gravi a lungo termine su madri e prole**. I rischi possono essere [maggiori per donne che abbiano già contratto una Covid-19](#) prima della gravidanza, magari in forma asintomatica.

A medici e donne va dunque presentato un quadro completo, per consentire scelte informate.

In conclusione, se il Ministero della Salute giustamente chiede che “la vaccinazione durante la gravidanza sia presa in considerazione solo quando i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto”, i rischi della Covid-19 non vanno nascosti ma neppure enfatizzati, e vanno pesati anche informazioni sui potenziali rischi del vaccino per madre e feto, a partire da quelli già quantificati dalla sorveglianza attiva nella prima settimana dopo le inoculazioni.

Gravidanza e vaccinazione antinfluenzale

L'influenza costituisce davvero un grave problema per le gravide? L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lo ripete da 10 anni, ma **tre successive revisioni sistematiche** delle ricerche disponibili, per paradosso finanziate dalla stessa OMS non lo confermano. Queste ricerche, nel [2013](#), nel [2015](#) e nel [2019](#), hanno tutte smentito che la gravidanza sia un fattore di rischio per un'influenza più letale; anzi, con mortalità analoga e pur confermando maggiori rischi di ricovero nelle gravide con influenza, hanno riscontrato una significativa minor probabilità di accesso alla terapia intensiva ([OR 0,57](#); IC 95% 0,48–0,69) rispetto alle altre gravide, per cui l'eccesso di ricoveri sembra più motivato da timori di complicanze che da complicanze effettive.

Dato che le ricerche osservative non potevano dare risposte certe sui rischi dell'influenza in gravidanza, dopo una piccola [ricerca randomizzata in Bangladesh](#) la Fondazione Bill e Melinda Gates ha finanziato tre [grandi ricerche randomizzate controllate](#) (RCT) per acquisire prove certe. Il risultato è stato opposto all'atteso: come mostra [l'ultima di una serie di analisi](#) dei quattro RCT, la loro combinazione mostra **nella prole delle vaccinate** (rispetto ai gruppi di controllo) un

coerente **eccesso complessivo di 24 morti**, e **pure un eccesso generale di eventi avversi gravi**, che nel RCT più grande è di 48 eventi gravi in più (con significatività statistica). Per gli eventi avversi gravi nelle madri le morti sono piuttosto bilanciate, ma gli eventi avversi gravi sono di più nelle vaccinate, in particolare le reazioni gravi locali, significative per definizione (rispetto a braccia di mamme cui non si iniettasse nulla, dove per definizione non c'è comparsa di reazioni avverse locali!). Il RCT sudafricano, che riporta in dettaglio le reazioni avverse locali, mostra un 5% di reazioni locali *gravi* (→“che causano inabilità alle usuali attività sociali e funzionali”).

Questi risultati sfavorevoli, confermati in una rianalisi del RCT sudafricano che mostra una tendenza all'aumento di eventi gravi fetali nella prole delle vaccinate, avrebbero dovuto interrompere la spinta all'antinfluenzale nelle gravide, perché a livello di popolazione i rischi possono superare i benefici attesi (in effetti anche la vaccinazione può dare una reazione infiammatoria, certo inferiore a quella di un'influenza, ma il bilancio è incerto perché per evitare 1 influenza vanno somministrate circa 55 vaccinazioni antinfluenzali ad altrettante donne gravide).

Un'ulteriore indicazione di possibili rischi per la prole viene dalla recente pubblicazione di una ricerca canadese che ha seguito per una media di 3,6 anni oltre 28 mila bambini, il 36% dei quali nati da madri vaccinate con antinfluenzale in gravidanza. Gli autori concludono che non c'è stata associazione significativa della vaccinazione materna con il rischio dei 5 esiti avversi infantili considerati. Ma questo vale solo perché gli esiti (4 su 5 con tendenza al peggioramento) sono considerati in modo separato. Se gli autori avessero fatto uso di dati aggregati, con alta probabilità **l'eccesso netto annuo di eventi avversi nella prole delle vaccinate sarebbe stato significativo**. Ad esempio i tre eventi più frequenti, *ricorso a servizi sanitari in urgenza od ospedalieri, infezioni e asma*, con gli ultimi due considerati “immunocorrelati”, mostrano nei figli delle donne vaccinate tassi d'incidenza corretti sbilanciati verso maggiori rischi tendenziali: rispettivamente 1,05 (Intervalli di confidenza 0,99-1,16), 1,07 (0,99-1,15) e 1,22 (0,94-1,59).

Conclusione

Fino a che non saranno pubblicate nuove e forti prove di segno contrario, quelle esistenti mostrano che **la spinta alla vaccinazione antinfluenzale delle donne gravide non è giustificata**.

Gli scarsi dati disponibili e il principio di precauzione dovrebbero per ora **frenare anche la spinta a praticare vaccinazioni antiCovid-19 alle gravide**, consentendo alle donne di scegliere senza pressioni e a seguito di informazioni bilanciate e complete, fatta salva la necessaria osservanza delle altre misure utili per ridurre il rischio di infezioni in gravidanza.

a. Si può attuare questo calcolo: se si avessero 48 *contagi* x 1000 gravidanze a termine, e se si assume che con vaccini Pfizer o Moderna si ottengano riduzioni del 90% dei *contagi*, si potrebbe stimare che il **NNV per evitare 1 infezione** (in parte dei casi asintomatica) sia di $1000 : 48 = 20,83$, che diviso per 0,90 = **23,15**.

Per i vaccini Astra Zeneca e Janssen, accreditati di efficacia inferiore, si potrebbe assumere in modo conservativo che riducano la trasmissione del 70%~. Con questi vaccini il **NNV per evitare 1 infezione** sarebbe **29,8**.

Con le stesse assunzioni di efficacia, il **NNV per evitare una morte materna** sarebbe di quasi **80.000** (o **102.000** se vaccinate con Astra Zeneca o Janssen).

b. nelle infezioni asintomatiche, anche in INTERCOVID sono risultate aumentate in modo significativo solo morbosità materna [RR 1,24; IC 95% da 1,00 a 1,54] e preeclampsia [RR 1,63; 1,01-2,63], ma non le nascite pretermine né l'indice di morbosità grave e la mortalità perinatale).

I firmatari dichiarano di non avere conflitti di interessi, e chiedono a coloro che vorranno aprire un auspicato confronto scientifico di effettuare a loro volta una dichiarazione in merito.

Data: 11/07/2021

- Alberto Donzelli, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, già Direttore Servizio Educazione Appropriata ed EBM ex ASL Milano – Consiglio Direttivo e Comitato Scientifico Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Adriano Cattaneo, Medico Epidemiologo, già Ricerca su Servizi Sanitari e Salute Internazionale, Centro Collaboratore OMS per Salute Materno Infantile, Istituto per l'Infanzia, Trieste – membro Gruppo di Coordinamento NoGrazie
- Barbara Grandi, Medico specialista in Ostetricia e Ginecologia – Associazione Scientifica ANDRIA (per un'assistenza appropriata in ostetricia, ginecologia, medicina perinatale)
- Livia Mondina, Medico specialista in Ostetricia e Ginecologia
- Ambra Agretti, Medico specialista in Ostetrica e Ginecologia
- Patrizia Torboli, Medico di Medicina Generale e specialista in Ostetricia e Ginecologia
- Eugenio Serravalle, Medico specialista in Pediatria preventiva, Puericultura Patologia Neonatale, Presidente Associazione Studi e Informazione sulla Salute – Pisa
- Lorenza Arnaboldi, Pediatra di famiglia, Gruppo NoGrazie
- Sergio Conti Nibali, Pediatra di famiglia, Direttore editoriale di *UPPA* (un pediatra per amico) *magazine* – Messina, membro Gruppo NoGrazie
- Maria Antonietta Grimaldi, Pediatra, Gruppo NoGrazie
- Federico Marolla, Pediatra, Gruppo NoGrazie
- Paolo Moretti, Pediatra, Gruppo NoGrazie
- Luciano Proietti, Pediatra-Direttivo AsSIS
- Gaetano Rivezzi, Pediatra e Neonatologo – Direttivo ISDE Campania
- Alessandro Volta, Pediatra Neonatologo, membro Gruppo NoGrazie
- Daniele Agostini, Medico Epidemiologo, specialista in Igiene e Medicina Preventiva – membro Gruppo di Coordinamento NoGrazie – Bologna
- Rossana Becarelli, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, già Direttore Sanitario Ospedale San Giovanni Antica sede – AOU Città della Salute e della Scienza – Torino
- Nicoletta Biasuzzi, Medico di Medicina Generale
- Fabio Burigana, Medico specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
- Roberto Cappelletti, Medico specialista di Ortopedia e Traumatologia
- Paolo Crosignani, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva e in Statistica Medica e Biometria, membro del Comitato Scientifico ISDE Italia
- Veronika Dellasega, Medico di Medicina Generale
- Antonino Frustaglia, Medico specialista in Gerontologia e Geriatria e Malattie Apparato Cardiovascolare, Comitato scientifico della Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Patrizia Gentilini, Medico specialista in Oncologia Generale e in Ematologia, ISDE
- Luca Iaboli, Medico di Emergenza Urgenza, Medicina Tropicale e Salute Pubblica (Liverpool) Comunicazione scientifica (Università Milano), membro Gruppo di Coordinamento NoGrazie
- Andrea Mangiagalli, Medico di Medicina Generale, specialista in Microchirurgia, membro Comitato Scientifico Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Giuseppe Miserotti, Medico di Medicina Generale (MMG); animatore di formazione MMG, ISDE Italia
- Eduardo Missoni, Medico specialista in Medicina Tropicale, Docente di Salute Globale e Sviluppo Università Bocconi
- Gianluigi Monari, Medico di Medicina Generale - Gruppo NoGrazie
- Veronica Morellini, Medico specialista in Nefrologia

- Adriano Nicolini, Medico di Medicina Generale
- Giovanni Peronato, Medico internista ex ospedaliero, membro gruppo NoGrazie
- Ermanno Pisani, Medico Neurologo ospedaliero - Gruppo NoGrazie
- Diego Sabbi, Medico di Medicina Generale – Gruppo NoGrazie
- Leopoldo Salmaso, Medico epidemiologo, Gruppo NoGrazie
- Luca Speciani, Medico, agronomo e nutrizionista
- Monica Sutti, Medico di Medicina Generale, specialista in Medicina Interna, Presidente della Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Gennaro Valerio, Medico Epidemiologo e specialista Oncologia, membro Comitato Scientifico ISDE
- Paola Zambon, Medico specialista in Medicina del Lavoro e in Allergologia, già Direttore Registro Tumori Veneto, ricercatore senior Università Padova, membro del Comitato Scientifico ISDE Italia
- Lucia Alberghini, Farmacista dirigente AUSL, Gruppo NoGrazie
- Selene Siria Alessandro, Ostetrica