

## Corrispondenza



## Vaccinazione Covid-19 durante la gravidanza ed aborto spontaneo nel primo trimestre

**Alla redazione:** Le donne incinte contagiate dal coronavirus 2019 (Covid-19) sono a maggior rischio di soffrire effetti secondari avversi. Malgrado ciò la vaccinazione contro il Covid-19 è raccomandata durante la gravidanza.<sup>1,2</sup> Eppure, i dati sulla sicurezza della vaccinazione contro il Covid-19 durante la gravidanza sono comunque scarsi.<sup>3,4</sup>

Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo di caso-controllo basandoci sui dati provenienti dai registri norvegesi su gravidanze al primo trimestre, vaccinazioni Covid-19, caratteristiche del contesto professionale e patologie preesistenti (metodi supplementari e tabelle da S1 a S3 nell'appendice supplementare, disponibile con il testo completo di questa lettera a NEJM.org). Abbiamo identificato tutte le donne che sono state registrate tra il 15 febbraio ed il 15 agosto del 2021 e che abbiano sofferto un aborto prima delle 14 settimane di gestazione (pazienti caso) e quelle con una prima conferma di gravidanza in corso nel primo trimestre (controlli). In Norvegia, la vaccinazione durante il primo trimestre non è raccomandata fatta eccezione per le donne con patologie preesistenti,

quindi quelle che non sono ancora consapevoli di essere incinte possono comunque essere vaccinate nel primo trimestre. Abbiamo stimato il rapporto incrociato (*odds ratio*) con intervalli di confidenza del 95% per i casi vaccinati del Covid-19 in due finestre temporali di 5 settimane e di 3 settimane prima di un aborto spontaneo o di una gravidanza in corso. Abbiamo adeguato i dati all'età della donna, al paese di nascita, allo stato civile, al livello di istruzione, al reddito familiare, al numero di figli, all'occupazione in una professione sanitaria che comporti un rischio soggiacente di esposizione al Covid-19, un precedente positivo per il test del coronavirus 2 per sindrome respiratoria acuta grave, e il mese corrispondente del calendario.

Il numero intermedio di giorni tra la vaccinazione e l'aborto spontaneo, o la conferma della gravidanza in corso, doveva essere pari a 19 (Fig. S2) per un gruppo di 13.956 donne in periodo di gravidanza (delle quali il 5,5% erano vaccinate) e 4.521 donne che hanno sofferto di aborto spontaneo (delle quali il 5,1% erano vaccinate). Nelle donne che hanno subito un aborto, i rapporti incrociati (*odds ratio*) per la vaccinazione Covid-19 nelle 3 settimane precedenti sono stati 0,91 (95% intervallo di confidenza [IC], da 0,75 a 1,10) e 0,81 (95% IC, da 0,69 a 0,95) per la vaccinazione nelle 5 settimane precedenti (Tabella 1). I risultati erano simili in un'analisi comprendente tutti i tipi di vaccino disponibili (Tabella S5), in un'analisi stratificata in base al numero di dosi ricevute (una o due) (Tabella S6), e nelle analisi di sensibilità limitate al personale sanitario (per il quale la vaccinazione era raccomandata di routine, tranne che nel primo trimestre) o alle donne con almeno 8 settimane di monitoraggio dopo la gravidanza confermata (per escludere successive perdite di gravidanza) (Tabella S7).

Una limitazione del nostro studio è dovuta al fatto che il sistema non contiene informazioni sull'età gestazionale al momento della registrazione della gravidanza, e quindi non abbiamo potuto abbinare le pazienti dei casi e dei

### LE LETTERE DI QUESTA SETTIMANA

- 2008 **Vaccinazione Covid-19 durante la gravidanza ed aborto spontaneo del primo trimestre**
- 2010 **Cinetica differenziale delle risposte immunitarie provocate dai vaccini Covid-19**
- 2013 **Terapia con anticoagulante con eparina in pazienti con Covid-19**
- 2014 **Complicazioni a lungo termine nel diabete di tipo 2 ad esordio giovanile**
- e75 **Ridefinizione delle malattie infiammatorie immunomediate**
- e76 **Valutazione della mobilità negli anziani**

**Table 1. Odds Ratios for Covid-19 Vaccination in a 5-Week or 3-Week Window before Miscarriage or Confirmation of an Ongoing Pregnancy.**

Vaccination Status	5-Week Exposure Window			3-Week Exposure Window				
	Ongoing Pregnancies <i>number</i>	Miscarriages <i>number</i>	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*	Ongoing Pregnancies <i>number</i>	Miscarriages <i>number</i>	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*
Among all women								
Unvaccinated	13,184	4,290	Reference	Reference	13,507	4,375	Reference	Reference
Vaccinated	772	231	0.92 (0.79–1.07)	0.81 (0.69–0.95)	449	146	1.00 (0.83–1.21)	0.91 (0.75–1.10)
Among health care personnel								
Unvaccinated	2,419	756	Reference	Reference	2,533	788	Reference	Reference
Vaccinated	261	75	0.92 (0.70–1.20)	0.93 (0.70–1.22)	147	43	0.94 (0.66–1.33)	0.92 (0.64–1.32)

\* The odds ratios among all women were adjusted for age, country of birth, marital status, educational level, household income, number of children, employment in a health care profession, underlying risk conditions for coronavirus disease 2019 (Covid-19), and previous test positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. The odds ratios among health care personnel were adjusted for the same variables as among all women except for employment in a health care profession.

controlli in base all'età gestazionale. Tuttavia, la maggior parte degli aborti riconosciuti sono noti per verificarsi tra le 6 e 10<sup>5</sup> settimane di gravidanza, un periodo che è simile all'età gestazionale in cui le donne si rivolgono ad un medico per confermare la gravidanza in Norvegia (Fig. S1). Inoltre, in Norvegia, solo circa il 40% delle donne ha un appuntamento di medicina generale per confermare la gravidanza, sebbene le caratteristiche di queste donne sembrano essere simili a quelle che non hanno una gravidanza confermata e registrata (Tabella S4). Non possiamo analizzare le associazioni tra vaccinazione ed aborti spontanei che non sono stati riconosciuti clinicamente. Anche se la rettifica per i potenziali fattori di confusione ha avuto un effetto minimo sui nostri risultati, il registro non include informazioni sullo stile di vita che possano interferire sui nostri risultati (consultare l'Appendice supplementare).

Il nostro studio non ha rilevato alcun elemento che faccia pensare ad un aumento del rischio di interruzione precoce della gravidanza dopo la vaccinazione per il Covid-19 e contribuisce ai risultati di altri rapporti che supportano la vaccinazione per il Covid-19 durante la gravidanza.<sup>3,4</sup>

**Maria C. Magnus, PhD**

**Håkon K. Gjessing, PhD**

**Helena N. Eide, MD**

Istituto norvegese di Sanità pubblica

Oslo, Norvegia

maria.christine.magnus@fhi.no

**Allen J. Wilcox, MD, PhD**

Istituto Nazionale di Scienze della salute ambientale Durham, NC

**Deshayne B. Fell, PhD**

Scuola di Epidemiologia e Salute pubblica, Università di Ottawa Ottawa, ON, Canada

**Siri E. Håberg, MD, PhD**

Istituto norvegese di Sanità pubblica

Oslo, Norvegia

Sostenuto in parte dal Consiglio di Ricerca della Norvegia (numero di progetto, 324.312) e attraverso il suo programma di finanziamento per i Centri di Eccellenza (numero di progetto, 262.700) e da NordForsk (numero di progetto, 105.545). La dottoressa Magnus ha ricevuto finanziamenti dal Consiglio europeo della ricerca nell'ambito del programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione Europea (Numero di borsa di studio 947.684). I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nel completamento del progetto di ricerca, nella stesura del manoscritto per la pubblicazione o nella decisione di presentare il manoscritto per la pubblicazione.

I moduli di divulgazione forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questa lettera all'indirizzo NEJM.org.

Questa lettera è stata pubblicata il 20 ottobre 2021 sulla web: NEJM.org.

1. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Vaccino COVID-19 durante la gravidanza o l'allattamento. 11 Agosto 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>).
2. Servizio Sanitario Nazionale. Gravidanza, allattamento, fertilità e vaccinazione coronavirus (COVID-19). 2 Settembre 2021 (<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>).
3. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Ricezione di vaccini mRNA Covid-19 e il rischio di aborto spontaneo. *N Engl J Med* 2021;385: 1533-5.

4. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Aborto spontaneo dopo la vaccinazione COVID-19 durante la gravidanza. JAMA 2021 settembre 8 (Epub prima della stampa).
5. Mukherjee S, Velez Edwards DR, Baird DD, Savitz DA, Hartmann KE. Rischio di aborto spontaneo tra donne nere e donne bianche in uno

studio prospettico di coorte degli Stati Uniti. Am J Epidemiol 2013; 177: 1271-8.  
DOI: 10.1056/NEJMc2114466

## Cinetica differenziale delle risposte immunitarie provocate dai vaccini Covid-19

**Alla redazione:** Studi precedenti hanno dimostrato che i vaccini BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), e Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson-Janssen) forniscono una robusta efficacia protettiva contro il coronavirus 2019 (Covid-19). In questa lettera riportiamo la cinetica comparativa delle risposte immunitarie umorali e cellulari suscitate dal vaccino BNT162b2 a due dosi (in 31 partecipanti), il vaccino mRNA-1273 a due dosi (in 22 partecipanti) ed il vaccino Ad26.COV2.S ad una dose (in 8 partecipanti). Abbiamo valutato le risposte immunitarie degli anticorpi e delle cellule T dal picco di immunità a 2-4 settimane dopo la seconda immunizzazione nei destinatari dei vaccini a RNA messaggero (mRNA), oppure dopo la prima immunizzazione nei destinatari del vaccino Ad26.COV2.S a 8 mesi (tabella S1, disponibile nell'appendice supplementare con il testo completo di questa lettera su NEJM.org).

Al momento del massimo livello di immunità, il vaccino BNT162b2 ha portato ad un alto titolo anticorpale di neutralizzazione del virus vivo (1.789), un alto titolo anticorpale di neutralizzazione dello pseudo virus (700), e un alto titolo anticorpale di

legame contro il sito legante il recettore (RBD) (21.564). Tuttavia, questi titoli sono diminuiti bruscamente a 6 mesi dalla vaccinazione, come precedentemente riportato,<sup>1,2</sup> e sono diminuiti ulteriormente a 8 mesi (Figg. da 1A a 1C, S1 e S2). Dopo 8 mesi dalla vaccinazione BNT162b2, il titolo anticorpale neutralizzante mediano del virus vivo (53), il titolo anticorpale neutralizzante dello pseudo virus (160) e il titolo anticorpale vincolante specifico del RBD (755) ottenuto dal vaccino erano inferiori ai titoli di punta da un fattore corrispondente a 34, 4 e 29, rispettivamente.

Al massimo dell'immunità, il vaccino mRNA-1273 ha anche suscitato un alto titolo mediano di anticorpi neutralizzanti del virus vivo (5.848), un titolo di anticorpi neutralizzanti dello pseudo virus (1.569) e un titolo di anticorpi vincolanti RBD-specifici (25.677). Dopo 8 mesi dalla vaccinazione mRNA-1273, il titolo anticorpale neutralizzante del virus vivo mediano era 133, il titolo anticorpale neutralizzante dello pseudo virus era 273, e il titolo anticorpale legante RBD specifico mediano era 1.546; questi titoli erano inferiori ai titoli di punta per un fattore di 44, 6, e 17, rispettivamente. -

**Figura 1 (pagina a fronte). Cinetica delle risposte immunitarie umorali e cellulari suscitate dai vaccini BNT162b2, mRNA-1273 e Ad26.COV2.S.**

Si mostrano le risposte immunitarie dopo la vaccinazione con BNT162b2, mRNA-1273, e Ad26.COV2.S al picco di immunità (da 2 a 4 settimane dopo la seconda dose nelle destinatarie dei vaccini RNA messaggero, oppure 4 settimane dopo una dose nei destinatari del vaccino Ad26.COV2.S) e a 6 mesi, 8 mesi, o entrambi dopo la prima dose. Il pannello A mostra i titoli di diluizione inibitoria del 50% del siero ( $ID_{50}$ ) nei test degli anticorpi neutralizzanti del virus vivo. Le linee rosse indicano le mediane, le linee tratteggiate il limite di rilevazione per ogni test, e ogni punto un singolo partecipante. Il pannello B mostra la diluizione del siero per la riduzione del 50% ( $NT_{50}$ ), espressa in unità di luce relativa nel test dell'anticorpo neutralizzante dello pseudo virus. Il pannello C mostra i titoli di anticorpi IgG vincolanti contro il dominio di legame al recettore (RBD) nel saggio di immunoassorbimento enzimatico del siero. I test di colorazione delle citochine intracellulari sono stati eseguiti per misurare la percentuale di produzione di interferone- $\gamma$  nelle cellule T; il pannello D mostra questa percentuale nelle cellule T CD4+ e il pannello E mostra questa percentuale nelle cellule T CD8+. Il *gating* citometrico a flusso è stato eseguito per identificare le cellule T (che sono CD3+) piuttosto che altre cellule immunitarie CD4+ o CD8+ espresse. Tutti i test sono stati eseguiti con l'uso del ceppo SARS-CoV-2 WA1/2020. L'Ad26.COV2. I dati del vaccino nei pannelli da B a E sono stati pubblicati in precedenza<sup>3</sup> e sono inclusi qui per scopi comparativi.