



FECONDAZIONE ASSISTITA: DA SIRU UNA TASK FORCE A DISPOSIZIONE DI PAZIENTI E OPERATORI E LA VALUTAZIONE DEI RISCHI MATERNO-FETALI-NEONATALI ASSOCIATI ALL'INFEZIONE COVID-19 IN GRAVIDANZA.

La Società Italiana della Riproduzione Umana stila 10 raccomandazioni per i trattamenti di riproduzione medicalmente assistita in Italia

Attivo il servizio online con possibilità di contatto video prenotando al numero 349-0753000 dalle ore 10.00 alle 18.00 oppure via mail a info@siru.it

Roma, 17 marzo - La **Società Italiana di Riproduzione Umana (SIRU)** annuncia la creazione di una **Task Force permanente per l'emergenza COVID-19, composta da esperti in materia di medicina della riproduzione umana e in malattie infettive**. La Task Force avrà il compito di fornire a **tutta la comunità degli operatori italiani** che si occupano di medicina della riproduzione e ai pazienti, informazioni sui comportamenti da seguire nonché aggiornamenti di carattere scientifico sull'impatto che il COVID-19 ha sulla riproduzione umana e si propone di essere una **guida per le decisioni da assumere ai politici e agli amministratori sanitari**.

La SIRU con la Task Force per l'emergenza COVID-19, mette a disposizione e attiva un servizio online con possibilità di contatto video giornaliero, secondo un preciso e puntuale spazio orario, garantendo aggiornamenti, fornendo raccomandazioni e assistendo pazienti e operatori nello svolgimento delle cure.

I riferimenti per avere informazioni e consigli: info@siru.it - cell. 3490753000 dalle ore 10 alle 18.

RACCOMANDAZIONI SIRU

- Non ci sono dati che indichino che una donna che contrae il COVID-19 avrà problemi ad ottenere la gravidanza in futuro;
- È obbligatorio che i medici informino adeguatamente le coppie sulla necessità di adottare comportamenti sicuri per evitare il contagio e si accertino che le stesse non siano a rischio di contagio;

- È obbligatorio che i medici informino le coppie che, se la condizione clinica di infertilità consente di ritardare i tempi di concepimento, sarebbe opportuno prendere in considerazione l'idea di posticipare il ciclo programmato;
- È obbligatorio che i medici avvertano le coppie che, in situazioni di picco di rischio di contagio nella popolazione, l'accesso alle cure mediche potrebbe essere più difficile da ottenere (e le donne in gravidanza hanno bisogno a volte di cure mediche).
- Se si è negativi a COVID-19 – ma è bene rendersi conto che solo in alcune Regioni è stato approntato uno screening in tal senso - non vi è alcuna ragione medica per cambiare il progetto genitoriale, sia per via naturale, sia sottoponendosi a cicli di riproduzione medicalmente assistita. I problemi sono legati alla possibilità di indurre la gravidanza in una donna che in seguito viene colpita dal COVID-19, di cui non ci sono evidenze di effetti negativi specialmente nella prima fase della gestazione (come indicato anche nell'ultimo updates del Center for Disease Control and Prevention (CDC) Statunitense e di altri in Europa (vedi anche il recente "Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception" (1-2-3));
- In tutte le fasi delle procedure di PMA, ad oggi, nessun dato di laboratorio suggerisce una contaminazione dei sistemi di coltura con il virus COVID-19, per i gameti umani maturi e la conseguente interferenza con lo sviluppo embrionale in vitro. Anche in questo caso, i problemi sono legati alla possibilità di contrarre il COVID-19 in gravidanza, di cui non ci sono, al momento, evidenze di effetti negativi;
- Non esiste evidenza di un rischio di trasmissione verticale materno-fetale, anche se i dati disponibili si riferiscono al contagio che si verifica solo nel terzo trimestre di gravidanza e non vi sono evidenze relative agli effetti della infezione nel primo trimestre di gravidanza
- In periodi di picco del rischio di contagio come quello attuale, in Italia, per i Centri di PMA, si ritiene opportuno, per le **coppie senza sintomi sospetti dell'infezione o negativi ai controlli del COVID-19, completare i trattamenti in corso**, rafforzando, dopo il trasferimento di embrioni, il rispetto delle norme per la prevenzione del contagio già comunemente utilizzate o, in alternativa, ricorrere al congelamento e differire la conclusione del ciclo in un momento in cui la circolazione del virus sarà minore nella popolazione.
- Si consiglia ai Centri di PMA di **sospendere in via precauzionale e temporaneamente i nuovi trattamenti**, in relazione all'aumento delle probabilità di contrarre l'infezione in epoche gestazionali anche precoci, nonché ai limiti di spostamento della popolazione, imposti dalle regole governative di contenimento della diffusione del contagio, e **di riprendere i nuovi trattamenti, allorquando le norme di limitazione dello spostamento dei cittadini, per motivi non necessari, vengono a cessare**. Per quanto riguarda le prestazioni urgenti, la SIRU ricorda quanto stabilito dal Centro Nazionale Trapianti con nota del 13 marzo "È auspicabile mantenere attive le procedure di crioconservazione dei gameti finalizzate alla preservazione della fertilità in soggetti oncologici e comunque in pazienti candidati a terapie gonadotossiche, escludendo solo i soggetti che presentino sintomatologia compatibile con infezione in atto".
- Per i **pazienti in corso di trattamento** per un ciclo di riproduzione medicalmente assistita la condotta raccomandata è la seguente:
 - Se la partner femminile dovesse mostrare sintomi o risultare positiva per l'infezione da COVID-19, o dichiarare di avere avuto contatti con persone infette nei 15 giorni precedenti, il trattamento riproduttivo viene sospeso per intercorrente quarantena e/o autoisolamento;

- Se il partner maschile dovesse mostrare sintomi o risultare positivo per l'infezione da COVID-19 o dichiarare di avere avuto contatti con persone infette nei 15 giorni precedenti e la partner femminile dovesse risultare negativa si procede al congelamento di tutti gli ovociti recuperati, e si procede alla tecnica a risoluzione del caso.

VALUTAZIONE DEI RISCHI MATERNO-FETALI-NEONATALI ASSOCIATI ALL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN GRAVIDANZA.

Il Coronavirus SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo della famiglia Coronaviridae e forma la base eziopatogenetica di una malattia che l'OMS ha definito come COVID-19 (dove "CO" sta per corona, "VI" per virus, "D" per malattia e "19" indica l'anno in cui si è verificata). Il quadro sintomatico comprende un'ampia variabilità di sintomi come febbre, tosse, astenia, mialgie, che può essere complicata a partire dalla terza/quarta settimana, con polmonite, insufficienza renale, exitus.

Prima di dicembre 2019, erano state identificate sei specie di coronavirus in grado di causare l'infezione negli esseri umani: HCoV-229E e HCoV-NL63 appartenenti al genere Alfacoronavirus; e HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV e SARS-CoV, che appartengono al genere Betacoronavirus 1 (4).

L'intera famiglia dei Coronavirus provoca diversi quadri patologici che vanno dal comune raffreddore (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) a malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV). Isolati già negli anni '60 del secolo scorso, molti ceppi sono noti per infettare l'uomo ed alcuni animali, inclusi uccelli e mammiferi. Da dicembre 2019, sono stati individuati sette nuovi ceppi che infettano l'uomo. Il COVID-19 è stato identificato per la prima volta a Wuhan, nella provincia di Hubei in Cina, per poi espandersi rapidamente in altre nazioni (5). Dall'11 marzo 2020, l'epidemia è stata dichiarata pandemia globale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Riguardo alla specie umana, la trasmissione avviene principalmente attraverso le vie respiratorie, ovvero attraverso l'inalazione di goccioline respiratorie dette droplets, capaci di trasmettere l'agente patogeno generalmente a breve distanza, generate quando una persona infetta parla, tossisce o starnutisce.

Ad oggi, non esistono dati della letteratura scientifica mondiale che dimostrino la presenza del virus nel sistema riproduttivo umano, nei gameti maturi e negli embrioni, durante tutte le fasi di sviluppo

Diversi studi evidenziano dati sul decorso delle gravidanze in pazienti affette da Coronavirus e recentemente RCOG ha pubblicato una linea guida sulla gestione della gravidanza e dell'espletamento del parto nelle pazienti COVID-19 positive (6)

Con il diffondersi dell'epidemia di COVID-19, la prevenzione e il controllo dell'infezione tra le donne gravide e il rischio potenziale di trasmissione verticale ha costituito uno degli aspetti più indagati. La polmonite derivante da qualsiasi eziologia infettiva è una causa importante di morbilità e mortalità tra le gestanti. Rappresenta la condizione infettiva non ostetrica più diffusa durante la gravidanza. In un ampio studio è stato dimostrato che il tasso di ospedalizzazione in caso di polmonite in gravidanza è dell'1,2% (7).

Gli eventi avversi ostetrici più comuni associati statisticamente a polmoniti materne, includono la rottura prematura delle membrane, il parto pretermine, ritardi di crescita intrauterini e morte feto-neonatale (8). L'infezione da SARS-CoV (2002-2003) e MERS-CoV (2012) in gravidanza, ha

dimostrato che questi agenti sono in grado di causare complicanze materne associate ad incremento dei ricoveri in terapia intensiva con necessità di supporto ventilatorio (9).

Entrambi i coronavirus possono provocare morte materna in un piccolo ma significativo numero di casi, tuttavia non sono ancora chiari i reali rischi fetali. L'infezione da SARS-CoV sembra associata ad esiti avversi fetoneonatali, come ritardi di crescita intrauterini, parti pretermine, ricoveri in terapia intensiva, aborti spontanei e morti perinatali (10-11).

A differenza di alcune infezioni virali, come quelle da virus Ebola e Zika, la probabilità di trasmissione intrauterina materno-fetale dei Coronavirus è bassa (12): ad oggi non si sono verificati casi documentati di trasmissione verticale ed in nessun caso è stato riportato un danno placentare (13-14). Tali dati si riferiscono a gravidanze nelle loro fasi finali, ma non abbiamo informazioni sul possibile effetto dell'infezione da Covid-19 sulle gravidanze nelle loro fasi iniziali. (15)

Per ciò che concerne l'infezione da COVID-19 si è a conoscenza di una sola nascita positiva per il virus da una madre positiva, avvenuta a Wuhan. In questo caso si ritiene più probabile che l'infezione sia stata acquisita per via respiratoria, post-partum, piuttosto che per via verticale o nel passaggio nel canale del parto (16).

Una recente pubblicazione riporta la nascita di bambini in 13 gravidanze di donne contagiate da COVID-19, confermando nessuna trasmissione verticale (17), dato che è stato ulteriormente confermato da un due recenti lavori di Li et al (18) e Chen et al (19).

References:

1. ESHRE News and Statements Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception 14 March 2020
2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-faq.html
3. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v2-20-03-13.pdf>
4. Song, Z.; Xu, Y.; Bao, L.; Zhang, L.; Yu, P.; Qu, Y.; Zhu, H.; Zhao, W.; Han, Y.; Qin, C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019, 11, 59.
5. Hui, D.S.C.; Zumla, A. Severe acute respiratory syndrome: Historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2019, 33, 869–889.
6. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy Version 2: Published Friday 13 March 2020 - guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, published by the RCOG, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Health Protection Scotland.
7. Mark G. Thompson, Jeffrey C. Kwong, Annette K. Regan, et al. Influenza vaccine Effectiveness in Preventing Influenza associated Hospitalizations during Pregnancy: A Multicountry Retrospective Test Negative Design Study *Clinical Infectious Diseases* 2019:68

8. David A. Schwartz and Ashley L. Graham. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections *Viruses* 2020, 12, 194; doi:10.3390/v12020194
9. Cole D., Taylor T, Mccullogh D., ShoffC.,Detdak S. ARDS in Pregnancy *Crit Care Med.* 2005 Ott;33(10 Suppl):S 269-S278
10. Lam CM,Wong SF, Leung TN, et Al A case controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome *BJOG* 2004; 111:771-74
11. Quiao Lee, What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *www.thelancet.com* Vol 395 March 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
12. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcome of women with a severe acute respiratory syndrome *Am J ObstetGynecol* 2004; 191: 292–
13. Zhonghua Big Li Xue Za Zhi: Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020 Mar 1;49(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
14. Ng, W.F.; Wong, S.F.; Lam, A.; Mak, Y.F.; Yao, H.; Lee, K.C.; Chow, K.M.; Yu, W.C.; Ho, L.C. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: A pathophysiological evaluation. *Pathology* 006, 38, 210–218.Schwartz D.A., Graham A.L.: Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human; Infections. *Viruses.* 2020 Feb 10;12(2). pii: E194. doi: 10.3390/v12020194.
15. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *AOGS* 2020; doi.org/10.1111/aogs.13836
16. Zhu H, Wang L,Fang C, Pang S, Zhang L, Chang G, Xia S , Zhou W Clinical Analysis of 10 neonates born to mothers with 2019 nCov Pneumonia *TranslPediater.* 2020 9(1):51
17. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y.: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* 2020 Mar 4.
18. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, Zhou J, Cai H, Fang Q, Yu F, Fan J, Xu K, Chen Y, Sheng J.: Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 17; 26(6).
19. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, Jiafu Li, Dongchi Zhao, Dan Xu, Qing Gong, Jing Liao, Huixia Yang, Wei Hou, Yuanzhen Zhang: Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, published online February 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

Hanno collaborato alla redazione del testo:

Celestino BONURA , infettivologo, virologo	Dpt of Health promotion, Mother and Child Care and internal Medicine "Giuseppe D'Alessandro, University of Palermo, Italy
Domenico CARONE , ginecologo, componente Direttivo Nazionale SIRU	Clinica Eugin, Taranto, Italy
Antonino GUGLIELMINO , ginecologo, Presidente SIRU area ginecologica	Unità di Medicina della Riproduzione, Catania, Italy
Stefania IACCARINO , ginecologa, Coordinatore Regionale Macro Area SUD Italia	Centro Chemis, Medicina e Biologia della Riproduzione, Napoli, Italy
Luigi MONTANO , Andrologo, Presidente SIRU area andrologica	Servizio di Andrologia e Medicina dello Stile di Vita, ASL Salerno, Italy
Giovanni RUVOLO , biologo, embriologo	Centro di Biologia della Riproduzione , Palermo, Italy