

La preparedness dell'Italian obstetric surveillance system in occasione della pandemia da SARS-CoV-2: aspetti metodologici di uno studio di popolazione

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

Edoardo Corsi,¹ Alice Maraschini,² Enrica Perrone,³ Michele Antonio Salvatore,² Paola D'Aloja,² Serena Donati,²
Gruppo di lavoro ItOSS COVID-19*

¹ Dipartimento di biomedicina e prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

² Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

³ Servizio assistenza territoriale, Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna

Corrispondenza: Edoardo Corsi; edoardocorsi2809@gmail.com

RIASSUNTO

Obiettivo di questo intervento è descrivere la *preparedness* dell'Italian obstetric surveillance system (ItOSS) come elemento fondamentale per una risposta tempestiva alla pandemia da SARS-CoV-2.

ItOSS è una rete di sorveglianza che dal 2013 raccoglie dati sulla mortalità materna e conduce studi di popolazione sui *near miss* ostetrici. All'inizio della pandemia, ItOSS ha avviato un nuovo progetto nazionale di popolazione per monitorare l'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e puerperio e per restituire tempestivamente a clinici e decisori informazioni utili alla gestione dell'emergenza. Tutte le regioni e province autonome hanno aderito allo studio, per un totale di 289 punti nascita (PN). Sono stati così raccolti tutti i casi di donne in gravidanza o in puerperio con diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2 che si sono rivolte ai PN per visite ambulatoriali o per il ricovero.

Il protocollo del progetto prevede che i casi siano segnalati a ItOSS dai referenti dei PN aderenti allo studio attraverso una piattaforma *open source* sulla quale vengono caricate informazioni sociodemografiche, cliniche e gli esiti materno-neonatali. Su base volontaria, è prevista anche la raccolta di campioni biologici per lo studio della trasmissione materno-fetale del virus. Dal 25.02.2020 al 10.07.2020 sono stati segnalati 534 casi. Sette regioni hanno anche raccolto i campioni biologici di 227 casi. La raccolta dati è ancora in corso.

Da un'analisi preliminare dei dati, condotta in uno studio sui primi 146 parti di donne positive rilevati nel periodo 25.02.2020-22.04.2020, è stata stimata un'incidenza dell'infezione di 2,1/1.000 in Italia e 6,9/1.000 in Lombardia.

La rapidità di avvio delle procedure operative, l'adesione nazionale al progetto, la condivisione di strumenti comuni per la raccolta dati, la qualità e la completezza delle informazio-

MESSAGGI PRINCIPALI

- Il progetto coordinato da ItOSS è l'unico studio di popolazione nazionale che permette il monitoraggio dell'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza, parto e puerperio.
- La stima dell'incidenza calcolata sulle prime 146 donne positive che hanno partorito è di 2,1/1.000 in Italia e di 6,9/1.000 in Lombardia.
- La disponibilità di una rete solida di rilevatori che condivide una metodologia d'intervento validata e *population-based* rappresenta un aspetto strategico della *preparedness* di un sistema in grado di rispondere tempestivamente a un'emergenza sanitaria.

ni raccolte testimoniano come la disponibilità di reti attive, sul modello di ItOSS, rappresenti un elemento essenziale della *preparedness* in caso di emergenza sanitaria.

Parole chiave: SARS-CoV-2, COVID-19, *preparedness*, sistema di sorveglianza, gravidanza, Italia

ABSTRACT

This paper aims to describe the Italian obstetric surveillance system (ItOSS) preparedness as an element for a timely response to the new Coronavirus pandemic.

ItOSS is a surveillance network that has been collecting data on maternal mortality and conducting population studies on obstetric near misses since 2013. At the beginning of the pandemic, ItOSS launched a new population-based project to monitor SARS-CoV-2 infection during pregnancy and post-partum and promptly give back information useful to clinicians and decision-makers. All the regions and autonomous provinces, for a total of 289 birth units (PN), joined the study.

***Gruppo di lavoro ItOSS COVID-19:** Dipartimento di biomedicina e prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma: Edoardo Corsi; Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma: Paola D'Aloja, Serena Donati, Ilaria Lega, Alice Maraschini, Michele Antonio Salvatore, Letizia Sampaolo; Servizio assistenza territoriale, Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna: Enrica Perrone; Ospedale Sant'Andrea, Vercelli: Elena Amoruso; Regione Umbria, Perugia: Paola Casucci; Ospedale Maggiore, Bologna: Ilaria Cataneo; Università degli Studi di Milano: Irene Cetin; Regione Sicilia, Palermo: Gabriella Dardanoni; Ospedale degli Infermi, Rimini: Elena De Ambrosi; Ospedale di Civitanova Marche: Filiberto Di Prospero; Ospedale Civile Antonio Cardarelli, Campobasso: Franco Doganiero; Università degli Studi di Verona: Massimo Piergiuseppe Franchi; Ospedale Beauregard Valle D'Aosta, Aosta: Livio Leo; Regione Emilia-Romagna, Bologna: Enrica Perrone; Chieti-Pescara: Marco Liberati; Università degli Studi di Napoli Federico II: Mariavittoria Locci; Sant'Anna - AOU Città della salute e della scienza, Torino: Luca Marozio; Regione Marche, Ancona: Claudio Martini; IRCCS Burlo Garofolo, Trieste: Gianpaolo Maso; Università degli Studi di Firenze: Federico Mecacci; Regione Autonoma della Sardegna, Cagliari: Alessandra Meloni; Regione Calabria, Reggio Calabria: Anna Domenica Mignuolo; Servizio di epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte, Torino: Raffaella Rusciani; Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo: Luisa Patané; IRCCS Giannina Gaslini, Genova: Luca Ramenghi; Ospedale Luigi Sacco, Milano: Valeria Savasi; Azienda ospedaliera S. Carlo, Potenza: Sergio Schettini; Ospedale Centrale di Bolzano, Bolzano: Martin Steinkasserer; Ospedale Santa Chiara, Trento: Saverio Tateo; Azienda ospedaliero-universitaria di Modena: Gilliana Ternelli; Mater Dei Hospital, Bari: Vito Trojano; Fondazione MBBM Ospedale San Gerardo, Monza: Patrizia Vergani.

Data relating to pregnant or post-partum women with a confirmed SARS-CoV-2 infection diagnosis addressing the maternities for outpatient visits or hospitalization were collected.

The project methodology entails that each participating maternity reports the cases to ItOSS uploading data through an open-source platform. The on-line form includes sociodemographic and clinical data and maternal-neonatal outcomes. Biological samples to detect possible vertical transmission are also collected voluntarily. A total of 534 incident cases were reported from February 25th to July 10th 2020; 7 regions also collected biological samples for 227 cases; data collection is still ongoing.

A preliminary analysis of the first 146 SARS-CoV-2 positive women who gave birth between February 25th to April 22nd shows an incidence rate of the infection equal to 2.1/1,000 in Italy and 6.9/1,000 in the Lombardy Region (Northern Italy). The brief time needed to setting up and operating the project, the national coverage, the adoption of shared tools for data collection, the quality and completeness of the information collected show how the availability of active networks like ItOSS represents a crucial element to hold a high level of preparedness in case of a health emergency.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, preparedness, surveillance system, pregnancy, Italy

INTRODUZIONE

Dal suo primo riconoscimento in Cina a dicembre 2019, la malattia COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, è stata definita pandemia dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) in data 11.03.2020.¹ A quattro mesi di distanza, l'Italia è il tredicesimo Paese per numero di contagi e il quinto per numero di decessi, circa 35.000.²

Le conoscenze disponibili non consentono ancora di stabilire con certezza se le donne in gravidanza siano più suscettibili al SARS-CoV-2, ma sembrano escludere un rischio aumentato di complicanze materne e neonatali gravi,³⁻⁵ come dimostrato, invece, per altre malattie respiratorie virali in gravidanza (SARS-CoV, MERS e influenza da H1N1).^{6,7} La maggior parte delle donne ha riportato principalmente febbre e tosse e richiesto di rado il ricovero in terapia intensiva.^{4,5} Solo una piccola percentuale di neonati è risultata positiva al tampone rinofaringeo e la trasmissione verticale appare poco probabile, ma non ancora da escludere.^{5,8}

Sono ancora pochi gli studi in grado di giungere a conclusioni robuste e le conoscenze a disposizione provengono principalmente da revisioni di *case report* e serie di casi perlopiù condotti in realtà assistenziali difficilmente trasferibili al contesto italiano.^{9,10} Anche gli studi multicentrici condotti in Italia sono *hospital-based*, riferiti a un numero limitato di casi e poco rappresentativi dell'intera realtà nazionale.^{11,12}

Il Regno Unito, grazie a un sistema di sorveglianza ostetrica consolidato, è l'unico Paese ad aver pubblicato uno studio con dati di popolazione a livello nazionale.⁴ Oltre ad aver stimato un tasso d'incidenza di ospedalizzazione per infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza e il parto pari a 4,9 per 1.000 parti, lo studio ha descritto i fattori di rischio legati a una maggiore probabilità di sviluppare la malattia tra le donne in gravidanza e ha esaminato i principali esiti materni e neonatali.⁴

Il sistema di sorveglianza ostetrico italiano (*Italian obstetric surveillance system*, ItOSS), coordinato dal reparto Salute della donna e dell'età evolutiva del Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità (CNaPPS-ISS), è stato atti-

vato nel 2013. A oggi, esso coinvolge i punti nascita (PN) pubblici e privati di 13 regioni italiane e si occupa di monitorare la mortalità materna e di condurre studi di popolazione sui *near miss* ostetrici.¹³⁻¹⁶ All'inizio della fase emergenziale, grazie al profondo radicamento in quasi tutto il territorio italiano, ItOSS ha potuto avviare rapidamente uno studio di popolazione.

Nel 2018 il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) ha diffuso uno strumento (*Health emergency preparedness self-assessment*, HEPASA) a supporto dei Paesi membri dell'Unione europea per strutturare e valutare la loro capacità di preparazione a emergenze di sanità pubblica (*Public health emergency preparedness*, PHPE).¹⁷ La *preparedness*, intesa come la capacità da parte dei sistemi di sanità pubblica di mettere in campo azioni di risposta rapida in caso di emergenza, richiede un processo coordinato e continuo di pianificazione e attuazione, specie quando l'entità, i tempi e l'imprevedibilità degli eventi rischiano di compromettere le funzioni di routine del sistema. La sorveglianza è uno dei 7 domini previsti dal processo di PHPE come parte integrante della *preparedness* alle emergenze. La raccolta continua e sistematica di dati robusti di interesse di sanità pubblica, l'analisi statistico-epidemiologica e la pronta divulgazione dei risultati sono, infatti, elementi essenziali per realizzare e valutare azioni a sostegno di una risposta rapida e appropriata alle circostanze dettate dall'emergenza.

Con il diffondersi della pandemia da SARS-CoV-2 in Italia e con la preoccupazione derivante dalle precedenti esperienze con altre infezioni respiratorie responsabili di gravi esiti di salute materni e feto-neonatali, ItOSS ha sentito il dovere di attivare tempestivamente la sua rete di sorveglianza ostetrica per raccogliere e restituire a clinici e decisori indicazioni dettagliate nel più breve tempo possibile.¹⁸ In attesa dell'evoluzione della pandemia e dei risultati definitivi dello studio, è obiettivo di questo articolo descrivere il contributo di ItOSS nel produrre conoscenza tempestiva utile a far fronte alla pandemia da SARS-CoV-2, illustrando la metodologia, i punti di forza e le criticità del progetto "L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza: studio dell'Italian obstetric surveillance system (ItOSS)".¹⁹

METODI

All'inizio dell'emergenza sanitaria da nuovo Coronavirus, il reparto Salute della donna e dell'età evolutiva, attraverso l'attivazione della rete ItOSS, ha avviato uno studio prospettico *population-based* per la raccolta di tutti i casi di donne con diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza, al parto e in puerperio (entro 42 giorni dal parto) che si rivolgono ai PN italiani per visite ambulatoriali o ricovero ospedaliero. Il protocollo prevede la conferma della diagnosi di infezione mediante reazione a catena della polimerasi inversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) su tampone rinofaringeo e/o ricerca di anticorpi su sangue periferico materno e/o diagnostica per immagini del torace con conferma di positività per la presenza di RNA virale al tampone rinofaringeo o eventuali nuovi test di screening validati.

Le regioni e i PN che non facevano ancora parte del sistema di sorveglianza sono stati coinvolti nello studio, così da poter disporre di una copertura nazionale. Ogni regione ha individuato un referente di progetto, che ha censito i PN attivi durante la pandemia e selezionato un referente per ciascun presidio. Ogni referente di struttura ha il compito di notificare tempestivamente via e-mail a ItOSS tutti i casi identificati.

Una scheda di raccolta dati è stata predisposta, revisionata e testata mediante inserimento on-line di dati di prova, da un gruppo multidisciplinare di esperti composto da ginecologi, neonatologi, pediatri, anestesisti, ostetriche e infettivologi. La scheda raccoglie le principali caratteristiche sociodemografiche, le informazioni relative al ricovero o all'accesso ambulatoriale, l'anamnesi ostetrica e medica, le informazioni sulla gravidanza attuale, la modalità del parto e l'assistenza nel *post partum*, i segni e sintomi dell'infezione, i principali parametri clinici, la terapia durante il ricovero, gli esiti materni e neonatali e i possibili contatti causa del contagio. Ciascuna donna arruolabile nello studio riceve una nota informativa che descrive lo studio e i suoi dati vengono inclusi solo dopo che la paziente ha firmato un consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato etico dell'ISS (Prot. 10482 CE 01.00, Roma 24.03.2020) e da comitati etici locali.

Alla notifica di ogni nuovo caso, ItOSS genera un codice identificativo univoco e un link a esso associato. Il link viene inviato al referente di struttura per consentire l'accesso alla scheda di raccolta dati realizzata con l'applicativo *open source* LimeSurvey GmbH.

ItOSS invia un promemoria settimanale a tutti i referenti di struttura per sollecitare la notifica di eventuali nuovi casi, la correzione e l'inserimento di informazioni mancanti. In caso di mancata risposta, i referenti vengono contattati telefonicamente.

A questo protocollo, detto "base", comune a tutti i PN aderenti allo studio, è stato aggiunto un protocollo "allargato", su adesione volontaria, che prevede anche la raccolta di campioni biologici materni, annessiali e neonatali per lo studio della trasmissione materno fetoneonatale dell'infezione. Questo protocollo prevede che gli esami istopatologici della placenta e i test microbiologici siano effettuati presso centri di riferimento regionali di validata esperienza. Attraverso il contatto diretto con i referenti regionali sono state inoltre raccolte informazioni relative al numero di PN attivi prima dell'emergenza sanitaria, l'eventuale chiusura di presidi e l'adozione di politiche di centralizzazione che prevedano il trasferimento di casi, ove possibile, in centri dedicati al COVID-19.

Il 25.03.2020, a un mese dal primo caso di positività in gravidanza registrato in Italia, è stata attivata la raccolta dei casi incidenti ed è stato effettuato il recupero retrospettivo dei casi entrati in contatto con le strutture sanitarie dall'inizio della pandemia (figura 1).

Per la stima preliminare dei tassi d'incidenza sono state considerate al numeratore le donne con una diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 e che hanno partorito nei PN italiani tra il 25.02.2020 e il 22.04.2020 e al denominatore il numero di parti totali nello stesso periodo, stimato a partire dai dati dei Certificati di assistenza al parto (CeDAP) relativi al 2018,²⁰ ipotizzando una distribuzione annua uniforme e una riduzione annua delle nascite pari allo 0,3%. I tassi d'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne che partoriscono e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) sono stati stimati a livello nazionale, per area geografica e per la Regione Lombardia.



Figura 1. Cronologia del progetto.
Figure 1. Timeline of the project.

Inoltre, i reparti Salute della donna e dell'età evolutiva e Sorveglianza dei fattori di rischio e strategie di promozione della salute del CNaPPS-ISS, in collaborazione con le principali società scientifiche di settore (SIN, SIMP, SIP, ACP, SIGO, AOGOI, AGUI, SIAARTI, e FNOPO), hanno avviato una revisione sistematica della letteratura su SARS-CoV-2 e gravidanza, parto e allattamento, con l'obiettivo di restituire un aggiornamento settimanale delle evidenze disponibili ai professionisti sanitari e ai decisori attraverso il sito di EpiCentro.²¹ Sono state interrogate le banche dati PubMed, Scopus, Embase, SciSearch e CINAHL, includendo tutti i tipi di disegno di studio e tutte le lingue di pubblicazione a partire da gennaio 2020 ed è stata ricercata la letteratura e i documenti prodotti dalle agenzie governative internazionali e dalle società scientifiche di settore sul tema COVID-19 in gravidanza, parto e puerperio.

RISULTATI

Il periodo intercorso tra la stesura del protocollo di studio e l'approvazione del Comitato etico è servito a ItOSS per attivare la rete di referenti e coinvolgere le regioni che non facevano ancora parte del sistema di sorveglianza: Valle d'Aosta, Liguria, Umbria, Abruzzo, Molise, Basilicata e le Province autonome (PA) di Trento e Bolzano. Tutte le Regioni e le due Province autonome italiane hanno aderito al protocollo di studio base. Sette regioni (PA di Trento, Lombardia, Piemonte, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana e Campania) che coprono il 50,8% dei nati a livello nazionale, hanno partecipato, inoltre, alla raccolta dei campioni biologici prevista dal protocollo allargato.

Le politiche regionali di riorganizzazione del percorso nascita all'inizio dell'emergenza COVID-19 sono state diverse. Il numero di parti annui, la distribuzione oro-geografica dei PN nella regione, l'integrazione ospedale-territorio, la disponibilità di risorse umane e la diffusione del virus sono stati tra i principali fattori a determinare la scelta di diversi modelli organizzativi. La maggior parte delle regioni (15 su 21) ha deciso di centralizzare l'assistenza a gravidanza e parto, individuando dei PN dedicati al COVID-19 ai quali indirizzare la totalità o la maggior parte dei casi di donne positive al virus SARS-CoV-2. È il caso della Regione Lombardia, in cui la maggior parte dei casi è stata segnalata dai 6 PN selezionati per la presa in carico di donne positive al virus. L'Emilia-Romagna, oltre ad aver individuato 11 PN dedicati al COVID-19, ha anche provveduto alla chiusura temporanea di 5 presidi e al trasferimento del personale presso quelli rimasti attivi. Prima dell'emergenza di COVID-19, il numero di PN a livello nazionale era pari a 421; a seguito delle diverse politiche di centralizzazione adottate dalle regioni e della chiusura di 17 PN, nello studio ItOSS sono stati coinvolti 289 PN e 351 referenti di struttura (allegato 1, vedi materiali aggiuntivi on-line).

Nel periodo compreso fra il 25 febbraio e il 10 luglio sono stati segnalati 534 casi di donne positive arruolate in gravi-

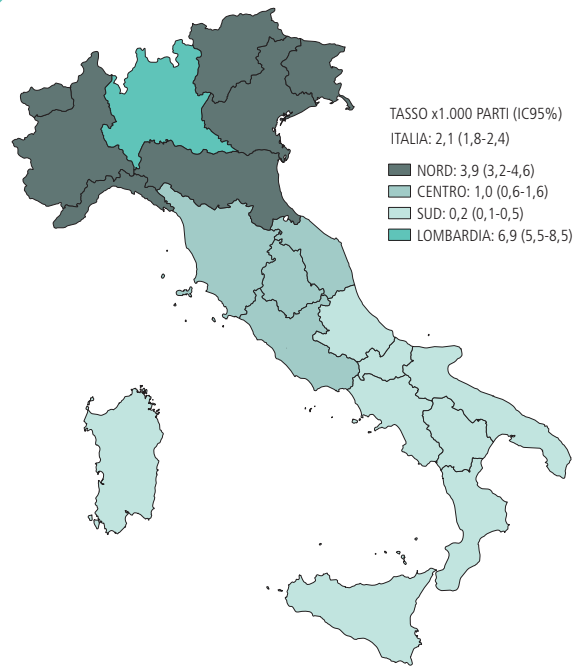


Figura 2. Tasso di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nelle donne che hanno partorito in Italia nel periodo 25.02.2020-22.04.2020.

Figure 2. Incidence rate of SARS-CoV-2 infection among women who gave birth in Italy from 25.02.2020 to 22.04.2020.

danza, al parto o in puerperio, di cui il 54,7% dalla Lombardia, seguita da Emilia-Romagna (10,7%) e Piemonte (5,4%). Complessivamente, Centro e Sud Italia hanno segnalato solo il 15,2% dei casi.

I risultati preliminari dello studio, relativi a una coorte di 146 donne con tampone rinofaringeo positivo al SARS-CoV-2 che hanno partorito nel Paese dal 25 febbraio al 22 aprile 2020 sono stati pubblicati¹⁸ e presentati in un webinar.²² I casi analizzati riguardano le sole donne positive al virus ricoverate per partorire sul totale delle 341 donne positive arruolate in gravidanza, al parto o in puerperio nello stesso periodo. L'analisi di questi dati ha permesso di stimare i primi tassi d'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 al parto, pari a 2,1 per 1.000 (IC95% 1,8-2,4) a livello nazionale, 3,9/1.000 (IC95% 3,2-4,6) nel Nord, 1,0/1.000 (IC95% 0,6-1,6) e 0,2/1.000 (IC95% 0,1-0,5) nel Sud Italia.¹⁸ Il tasso in Lombardia è risultato pari a 6,9/1.000 (IC95% 5,5-8,5) (figura 2).

Sono stati istituiti un gruppo di lavoro di anatomopatologi e uno di microbiologi che hanno lavorato collegialmente, attraverso incontri a distanza, alla standardizzazione degli strumenti e delle metodiche di analisi e alla definizione delle schede di refertazione dei campioni biologici che sono state informatizzate e inserite nella stessa piattaforma *open source* utilizzata per la segnalazione dei casi incidenti. Al 10.03.2020 risultano segnalati 227 casi correlati da almeno un campione biologico allestito presso i centri partecipanti, di cui 145 placente per esame istopatologico, 95 prelievi di sangue del cordone ombelicale e 126 tamponi vaginali. La Lombardia è la Regione che ha segnalato il maggior numero di casi correlati da almeno un campione biologico (n.160), seguita dall'Emilia-Romagna (n.30) e dalla Toscana (n.13).

L'implementazione di questo progetto ha permesso a ItOSS

di partecipare alla selezione del bando di ricerca finalizzata del Ministero della salute in collaborazione con il Burlo Garofolo di Trieste²³ e, in collaborazione con l'*International network for obstetric survey system* (INOSS), a uno studio multicentrico internazionale cui partecipano i Paesi che stanno raccogliendo dati prospettici *population-based*. Sempre in collaborazione con INOSS, il network italiano ha vinto la selezione del bando della European Medicines Agency (EMA) su "Pharmacoepidemiology research – association studies, including pregnancy and breastfeeding research".²⁴

La diffusione delle evidenze emerse dai contestuali aggiornamenti della revisione della letteratura, indirizzata alla comunità ostetrico-neonatologica italiana, ha prodotto contributi pubblicati settimanalmente sul sito di EpiCentro fino al 07.05.2020.²¹ L'iniziativa è stata molto apprezzata dai professionisti, con oltre 380.000 visualizzazioni complessive e una media di 7.500 accessi giornalieri nelle prime settimane dell'emergenza. Il progressivo consolidarsi delle evidenze ha consentito di pubblicare anche una *interim guidance* sul tema dell'infezione in gravidanza, parto, puerperio e 0-2 anni nell'ambito dei Rapporti ISS-COVID-19 curati dal Servizio comunicazione scientifica dell'ISS.²⁵

DISCUSSIONE

Dall'inizio della fase emergenziale la rete ItOSS ha offerto il proprio contributo ai professionisti coinvolti nell'emergenza, attivando uno studio di popolazione per monitorare l'assistenza in gravidanza, parto e puerperio di donne affette da infezione da SARS-CoV-2 e promuovendo la diffusione delle conoscenze disponibili.

L'aggiornamento settimanale e sistematico della letteratura, curato in collaborazione con il CNaPPS e le società scientifiche e divulgato dal sito di EpiCentro, ha rappresentato un importante supporto per i professionisti sanita-

ri. Il cospicuo numero di accessi al sito testimonia la forte esigenza di acquisire informazioni costantemente aggiornate, utili per affrontare una condizione emergenziale e in continua evoluzione.

La scelta di avviare tempestivamente il progetto di ricerca, senza alcun finanziamento dedicato, è nata dall'urgenza di garantire informazioni in modo strutturato su tutto il territorio nazionale da restituire ai clinici e ai decisori. Alla luce dell'indisponibilità di informazioni relative allo stato di gravidanza nelle segnalazioni dei casi incidenti che le regioni trasmettono al Ministero e all'ISS,²⁶ questo progetto rappresenta infatti l'unica fonte di dati di popolazione sull'infezione in gravidanza sul territorio italiano. Senza di esso, si sarebbe potuto disporre esclusivamente delle informazioni riconducibili alle *case series hospital-based* pubblicate grazie al lavoro dei clinici di alcuni presidi sanitari^{11,12} e ai dati messi a disposizione da studi realizzati in altri Paesi.^{3,4} Nello specifico, i dati del Regno Unito, seppur raccolti con metodologia uguale a quella di ItOSS, non sono inferibili al contesto assistenziale italiano. Basti pensare alla differenza rilevata nel ricorso al taglio cesareo (32,9% in Italia¹⁸ contro il 59% del Regno Unito⁴) e nella prescrizione di farmaci antivirali e di idrossiclorochina nei due Paesi che riguarda circa il 50% della coorte ItOSS a fronte del 2% di quella UKOSS.

PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

Lo studio, ancora in corso, ha permesso di stimare i tassi di incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle prime 146 donne che hanno partorito in Italia dal 25 febbraio al 22 aprile. La successiva analisi dell'intera coorte, che includerà anche le donne in gravidanza e in puerperio, permetterà di monitorare la qualità dell'assistenza e di valutare gli esiti delle infezioni contratte nel primo trimestre di gravidanza.



Figura 3. La *preparedness* della rete ItOSS.
Figure 3. The preparedness of the ItOSS network.

Un punto di forza del sistema di sorveglianza ItOSS è la sua *preparedness* (figura 3) che, in caso di emergenza, permette di attivare tempestivamente la rete dei professionisti sanitari coinvolti. Infatti, ItOSS ha potuto attivare rapidamente lo studio grazie alla collaborazione consolidata negli anni con i referenti già inseriti nella rete di professionisti ostetrici che coordinano la sorveglianza della mortalità materna e i progetti sui *near miss* e dei neonatologi che hanno partecipato al progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale.^{13-16,27} Il rapido coinvolgimento delle regioni non ancora aderenti a ItOSS è stato possibile grazie al rapporto fiduciario instauratosi tra ISS e regioni in ambito ostetrico e perinatale. Nonostante le circostanze critiche, specialmente nel Nord del Paese, tutte le regioni e i referenti hanno deciso di unirsi allo studio con grande interesse e disponibilità.

La rapidità di avvio delle procedure operative, la condivisione di metodi comuni, la qualità e la completezza delle schede di raccolta dei dati testimoniano la robustezza e la capacità operativa della rete anche in situazioni emergenziali. Mediante un approccio metodologico fondato su una *partnership* ricercatore-clinico, questo progetto permette non solo di monitorare l'andamento del fenomeno, ma anche di studiarne i determinanti, al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza alla gravidanza, al parto e al puerperio, fornendo un certo grado di *preparedness* per eventuali situazioni emergenziali future, dovute a una seconda ondata della pandemia in corso o a una nuova emergenza sanitaria.

Un altro punto di forza del progetto riguarda la conoscenza prodotta dallo studio per quanto attiene ai diversi modelli organizzativi di assistenza al percorso nascita adottati dalle regioni. La circolare del Ministero della salute del 31.03.2020 indicava come opportuna l'afferenza delle donne gravide positive, che necessitano di ricovero, esclusivamente ai PN *hub* o con funzione di *hub*, e richiedeva che ogni PN predisponesse un percorso per la gestione dell'assistenza ostetrica al travaglio/parto dei casi sospetti o accertati per eventuali situazioni in cui vi fosse una controindicazione al trasferimento della donna gravida.²⁸ Una volta completate la raccolta e l'analisi dei dati dell'intera coorte, si potranno valutare sia gli esiti di salute materno-neonatali sia le strategie operative adottate per rispettare la fisiologia e i bisogni assistenziali della coppia e del neonato durante l'emergenza. Analizzando questi indicatori, parte integrante della qualità assistenziale, sarà possibile prendere in esame i diversi modelli organizzativi adottati nel Paese e capire quali tra questi si siano rivelati più efficaci.

Grazie alla disponibilità di questi dati è stato, inoltre, possibile partecipare a studi multicentrici internazionali. Dal 2012 ItOSS collabora attivamente all'*International network for obstetric survey system* (INOSS), che conduce studi di popolazione su eventi morbosi gravi in gravidanza e durante il parto. Oltre all'Italia, fanno parte della rete

INOSS 17 Paesi, tra cui Regno Unito, Olanda, Francia, Germania e Australia.²⁹

Nonostante gli studi osservazionali non siano in grado di dimostrare la causalità, la replicazione dei risultati in popolazioni simili e la plausibilità biologica delle associazioni rendono più forte il legame di tali associazioni. Una solida metanalisi di studi internazionali su condizioni rare rappresenta un apporto concreto alla costruzione di evidenze scientifiche e la collaborazione con INOSS mira a realizzare un'analisi di questo tipo, aggregando i dati sulle infezioni da SARS-CoV-2 in gravidanza raccolti dai Paesi colpiti dalla pandemia e coinvolti nel progetto multicentrico.

LIMITI DELLO STUDIO

Tra le criticità incontrate nell'implementazione del progetto figurano le difformità nella valutazione dello studio da parte dei comitati etici delle regioni partecipanti. Per alcune regioni è stato sufficiente il parere del comitato etico dell'ISS, ottenuto in tempi molto più rapidi rispetto a quelli richiesti dai comitati etici locali. Ciò ha comportato ritardi, anche marcati, nell'inizio dello studio e reso evidente la necessità di sistemi centralizzati per l'approvazione degli studi, anche osservazionali, soprattutto se di interesse nazionale e a forte valenza epidemiologica. Un provvedimento simile a quello che ha attribuito al comitato etico dell'IRCSS Spallanzani la responsabilità di valutare in esclusiva tutti i *trial* clinici sui farmaci in occasione della pandemia^{30,31} avrebbe potuto evitare i ritardi nelle more delle approvazioni locali dello studio. L'aver rilevato questa criticità dovrebbe essere di supporto nelle prossime attività di "preparazione pre-evento e governo" di una possibile futura pandemia.¹⁷

La mancata disponibilità di una coorte di riferimento e di dati nazionali di fonte CeDAP aggiornati al periodo della rilevazione non ha permesso di effettuare analisi di confronto relativamente alle caratteristiche delle donne e agli esiti materni e neonatali.¹⁸

Il mancato finanziamento dello studio ha costretto le aziende dei centri partecipanti a farsi carico delle spese, rinunciando talvolta alla partecipazione al protocollo allargato. Esso ha, inoltre, messo a dura prova anche il centro di coordinamento dell'ISS, comportando l'uso di un sistema di raccolta dati *open source*, decisamente meno performante rispetto alle abituali piattaforme, e sovraccaricando le poche unità di personale strutturato nel gruppo di lavoro.

La lentezza delle procedure di selezione dei bandi di ricerca rappresenta un'ulteriore criticità meritevole di attenzione se si desidera facilitare la realizzazione di progetti in caso di future emergenze. A più di tre mesi dalla pubblicazione del bando, nonostante la prima ondata della pandemia sembri avviarsi verso la conclusione, non sono ancora stati resi noti i progetti vincitori della ricerca finalizzata sul COVID-19 del Ministero della salute.

CONCLUSIONI

La disponibilità di reti rapidamente attivabili a livello nazionale sul modello di ItOSS rappresenta un elemento essenziale degli aspetti di *preparedness* relativi a raccolta, analisi e divulgazione di dati epidemiologici di interesse di sanità pubblica in caso di emergenza sanitaria. In questa fase di ripresa è fondamentale attivare un miglioramento continuo di tutti gli elementi del processo, mettendo in pratica azioni correttive di tutte le criticità rilevate, come raccomandato dall'*Health Emergency Preparedness Self-Assessment* dell'ECDC.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: un sentito ringraziamento va a tutti i referenti dei punti nascita coinvolti nello studio (allegato 1) e a tutte le donne che hanno accettato di partecipare allo studio. Gli Autori desiderano ringraziare Silvia Andreozzi e Mauro Bucciarelli per il loro prezioso contributo nella realizzazione della piattaforma per la raccolta dei dati e per il supporto tecnico.

Data di sottomissione: 15.07.2020

Data di accettazione: 14.09.2020

BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione mondiale della sanità. Timeline of WHO's response to Covid-19. Accesso eseguito il 13 luglio 2020. Ginevra, OMS, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>
2. Johns Hopkins University. Covid-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins university (JHU). Accesso eseguito il 13 luglio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Caring for women who are planning a pregnancy, pregnant, or postpartum during the Covid-19 pandemic. *JAMA* 2020;342(2):190-91.
4. 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;369m2107.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Health Protection Scotland. Coronavirus (Covid-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 12. Published on: 14 October 2020 (ultimo accesso: 22.11.2020). Disponibile all'indirizzo: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>
6. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses* 2020;12(2):194.
7. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303(15):1517-25.
8. Smith V, Seo D, Warty R et al. Maternal and neonatal outcomes associated with Covid-19 infection: a systematic review. *PLoS One* 2020;15(6):e0234187.
9. Matar R, Alrahmani L, Monzer N et al. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa828.
10. Trippella G, Ciarcia M, Ferrari M et al. Covid-19 in pregnant women and neonates: a systematic review of the literature with quality assessment of the studies. *Pathogens* 2020;9(6):485.
11. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG* 2020;127(9):1116-21.
12. Savasi VM, Parisi F, Patané L et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Obstet Gynecol* 2020;136(2):252-58.
13. Donati S, Maraschini A, Lega I et al. Maternal mortality in Italy: Results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(11):1317-24.
14. Donati S, Maraschini A, Dell'Oro S et al. The way to move beyond the numbers: the lesson learnt from the Italian obstetric surveillance system. *Ann Ist Super Sanita* 2019;55(4):363-70.
15. Italian obstetric surveillance system. Dell'Oro S, Maraschini A, Lega I et al. Primo Rapporto ItOSS - Sorveglianza della Mortalità Materna. Roma, 2019, ItOSS Accesso eseguito il 13 luglio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/itOSS.pdf>
16. Maraschini A, Lega I, D'Aloja P et al. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(2):274-82.
17. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. HEPSA: strumento di autovalutazione della preparazione alle emergenze sanitarie, manuale d'uso. Stoccolma, ECDC, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HEPSA-health-emergency-preparedness-self-assessment-tool-user-guide-IT.pdf>
18. Maraschini A, Corsi E, Salvatore MA et al. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Ann Ist Super Sanita* 2020;56(3):378-39.
19. Reparto salute della donna e dell'età evolutiva salute, CNaPPS – Istituto superiore di sanità. L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza: studio prospettico dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS). Roma, ISS, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento-studio-prospettico-itoss>
20. Elaborazione della direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo e della statistica del Ministero della Salute, per gentile concessione della Dott.ssa Rosaria Boldrini Direttore Ufficio 2, Ufficio di statistica.
21. Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute (CNaPPS), Istituto superiore di sanità. Covid-19: gravidanza, parto e allattamento. Roma, ISS, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento>
22. Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva salute, CNaPPS – Istituto superiore di sanità. Covid-19 e gravidanza – I risultati preliminari del progetto ItOSS. Disponibile all'indirizzo: <https://youtu.be/YRCQZPwwAM>
23. Ministero della salute, Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità. Bando della ricerca sul Covid-19. Roma, Ministero della salute, 2020. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_216_0_file.pdf
24. European Medicines Agency. Efficacy and safety studies on medicines. Lot n.4 Pharmacoeconomics research – association studies, including pregnancy and breastfeeding research. EMA, 2020. Accesso eseguito il 13 luglio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://etendering.ted.europa.eu/cft/lot-display.html?lotId=1738>
25. Giusti A, Zambri F, Marchetti F et al. Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza Covid-19. Versione del 31.05.2020. Roma, ISS, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-45-2020.pdf>
26. Istituto superiore di sanità. Epidemia Covid-19 – Aggiornamento nazionale 7 luglio 2020. Roma, ISS, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-Covid-19_7-luglio-2020.pdf
27. Reparto salute della donna e dell'età evolutiva salute, CNaPPS - ISS. Progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale SPITOSS. Accesso eseguito il 13 luglio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/itoss/SorveglianzaMortalitaPerinatale>
28. Ministero della salute. Covid-19: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera, neonato e allattamento. Roma, Ministero della salute, 2020. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73787&parte=1%20&serie=null>
29. Knight M, INOSS. The international network of obstetric survey systems (INOSS): benefits of multi country studies of severe and uncommon maternal morbidities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(2):127-31.
30. Decreto Legge n.18 17.03.2020 "Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19". Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/03/17/70/sg/pdf> (ultimo accesso: 24.11.2020).
31. Presidenza della repubblica italiana. L. 24 aprile 2020, n. 27. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19. Proroga dei termini per l'adozione di decreti legislativi. Roma, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/04/29/20G00045/sg>