

## CEPLJENJE NOSEČNIC PROTI COVID-19

Mnenje Združenja za perinatalno medicino Slovenije:

- Ob okužbi s SARS-CoV-2 imajo nosečnice po trenutnih podatkih dva do štirikrat večje tveganje za hujši potek bolezni kot enako stare nenoseče ženske.
- Nosečnice niso bile vključene v randomizirane raziskave učinkovitosti in varnosti cepiv proti COVID-19.
- Observacijski podatki kažejo, da je cepljenje proti COVID-19 z mRNA cepivi učinkovito in varno za nosečnice in plodove/novorojenčke.
- Ni trdnih podatkov o večjem tveganju za trombotične trombocitopenične zaplete po cepljenju z vektorskimi cepivi pri nosečnicah. Vendar do danes objavljeni prikazi primerov kažejo na morebitno večje tveganje pri ženskah v reproduktivni dobi. Poleg tega je opisano mesto tromboz (npr. tromboza venskega sinusa) pogostejše pri nosečnicah in otročnicah kot pri nenosečih ženskah.
- Menimo, da je na podlagi trenutnih dokazov strokovno upravičeno cepljenje nosečnic proti COVID-19 z mRNA cepivi.

Obrazložitev:

Ob okužbi s SARS-CoV-2 imajo nosečnice dva do štirikrat večje tveganje za hujši potek bolezni kot enako stare nenoseče ženske. Pogosteje so sprejete v enoto intenzivne terapije, pogosteje potrebujejo mehansko ventilacijo in imajo povečano tveganje za smrt (1). Pri okužbi COVID-19 v nosečnosti je po podatkih iz literature večje tveganje za carski rez in za prezgodnji porod, predvsem pri hujšem poteku bolezni (1,2).

V času testiranja cepiv proti COVID-19, so bile nosečnice izključene iz randomiziranih kliničnih preiskav tretje faze in priporočila o cepljenju so bila izdana na podlagi načina delovanja cepiv ter posameznih opisanih primerov. Nacionalna in mednarodna združenja so svetovala cepljenje nosečnic v primerih, ko so koristi cepljenja večja od tveganj. Cepljenje v nosečnosti je strokovno upravičeno pri nosečnicah z večjim tveganjem za okužbo (npr. zdravstvene delavke) in pri nosečnicah z večjim tveganjem za hujši potek bolezni (višji ITM, starejše od 35 let, s pridruženimi obolenji kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, astma...) (3,4).

Od pričetka cepljenja se zbirajo podatki o cepljenju nosečnic. Spremlja se tako učinkovitost cepiv proti COVID-19 v nosečnosti, kot tudi stranske učinke cepljenja pri materi in plodu/novorojenčku. 21. aprila 2021 so bili v NEJM (5) objavljeni trenutni podatki o varnosti cepljenja z mRNA cepivi v nosečnosti na ameriški populaciji. Podatki so bili zbrani od 14. decembra 2020 do 28. februarja 2021 in vključujejo 35 691 nosečnic, starih 16 do 54 let. Nosečnice so pogosteje poročale o bolečini na mestu injiciranja cepiva, medtem ko so imele redkeje glavobol, bolečino v mišicah, vročino in mrzlico kot enako stare nenoseče ženske. V tem času se je zaključilo 827 nosečnosti; do splava je prišlo pri 115 (13,9%), rodilo je 712 (86,1%) žensk. Pojavnost zapletov v nosečnosti in pri novorojencu je bila pri cepljenih nosečnicah, ki so rodile, primerljiva s splošno populacijo in historičnimi podatki izpred pandemije COVID-19. Med 221 z nosečnostjo povezanih stranskih učinkov cepljenja je bil najpogosteje poročan spontan splav (46 primerov). Zaključek raziskave je, da je po trenutnih obseracijskih podatkih cepljenje z mRNA cepivi v nosečnosti učinkovito in varno.

Pri vektorskih cepivih (AstraZeneca, Johnson & Johnson) se je poročalo o pogostejših trombozah v kombinaciji s trombocitopenijo po cepljenju. Tako evropska kot ameriška agencija za zdravila (EMA,

FDA) sta natančno preučili opisane primere in ugotovili, da koristi pri preprečevanju COVID-19 in povezana tveganja za hospitalizacijo in smrt pretehtajo morebitna tveganja (6,7). Povezavo cepljenja s trombozo v kombinaciji s trombocitopenijo so ocenili kot možno, čeprav zelo redko. EMA po pregledu poročil o trombotičnih trombocitopeničnih zapletih po cepljenju z vektorskimi cepivi proti COVID-19 ni ugotovila povečanega tveganja v določenih populacijah (npr. mlajše ženske, nosečnice...). Vendar se je večina primerov, ki so bili do danes opisani v literaturi, zgodila pri mlajših ženskah. Raziskovalci iz Avstrije in Nemčije so opisali 11 primerov trombotičnih trombocitopeničnih zapletov po cepljenju s cepivom Astra Zenece. Med temi je bilo 9 žensk starih od 22 do 49 let (10). Tudi v norveški seriji so bile štiri od petih opisanih bolnikov ženske, med njimi tri mlajše od 45 let (11). Tudi edini tovrstni v literaturi opisani zaplet po cepljenju s cepivom Johnson & Johnson se je zgodil pri 48 letni ženski (12). V več primerih je opisana tromboza cerebralnega venskega sinusa (7), ki je po podatkih iz literature pogostejša v nosečnosti in po porodu (8,9). Do sedaj je bila cepljena predvsem bolj ogrožena starejša populacija, podatki na mlajših odraslih so redkejši. Prav tako ni bilo do sedaj objavljenih obsežnejših podatkov o cepljenju nosečnic z vektorskimi cepivi.

Glede na trenutno znane podatke menimo, da bi bilo upravičeno cepljenje nosečnic z mRNA COVID-19 cepivi.

Skupina za pripravo in posodabljanje COVID-19 priporočil v porodništvu:

Marijana Vidmar Šimic, dr. med., prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med., doc. dr. Tanja Premru Sršen, dr. med., Mirjam Druškovič, dr. med., mag. Lili Steblovnik, dr. med., mag. Gorazd Kavšek, dr. med., svetnik, doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.

Ljubljana, 25.4.2021

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, et al; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320. PMID: 32873575; PMCID: PMC7459193.
2. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, et al; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.
3. Dostopno na: [COVID19\\_cepljenje.pdf \(kclj.si\)](#)
4. Dostopno na: [Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 December 2020 - GOV.UK \(www.gov.uk\)](#)
5. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, et al; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub ahead of print. PMID: 33882218.
6. Dostopno na: [VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: link between the vaccine and the occurrence of thrombosis in combination with thrombocytopenia \(europa.eu\)](#)

7. Dostopno na: [FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson \(Janssen\) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review | FDA](#)
8. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Saposnik G, Rabinstein AA. Mortality in cerebral venous thrombosis: results from the national inpatient sample database. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(1):40-4. doi: 10.1159/000343653. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23428995
9. Ciardi C, Alemán A, Bando L, Bonardo P, et al.; Argentinian Stroke and Cerebrovascular Diseases Study Group - Argentine Neurological Society. Cerebral venous thrombosis in Argentina: clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Oct;29(10):105145. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105145. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32912503.
10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
11. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print. PMID: 33835768.
12. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMc2105869. Epub ahead of print. PMID: 33852795.