



Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama

Zašto se treba cijepiti protiv COVID-a 19

Velimir Šimunić, Dinka Pavičić Baldani, Gordan Zlopaša, Damir, Roje, Nenad Veček

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju

Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu

Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama, realizirane su kao prilog časopisu Medix br. 149, listopad 2021.

Medix *Specijalizirani
medicinski
dvomjesečnik*

Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama

Zašto se treba cijepiti protiv COVID-a 19

Velimir Šimunić, Dinka Pavičić Baldani, Gordan Zlopaša, Damir Roje, Nenad Veček

Ova preporuka ažurirana je procjena koristi i rizika cijepjenja parova koji planiraju trudnoću, parova koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnica i dojilja protiv COVID-a 19, uzimajući u obzir dostupne podatke (do 3. studenog 2021. godine). Do sada je objavljeno više od 200 tematskih znanstvenih radova, čiji se sažeti prikaz iznosi u ovim preporukama.

Više od polovice pacijenata koji liječe neplodnost zazire od cijepjenja protiv COVID-19 infekcije. Neopravdano se boje rizika cjepiva za reproduksijske organe jer su u tijeku liječenja, ili se plaše za željenu trudnoću nesvjesni činjenice da je obolijevanje od COVID-a 19 ono što predstavlja stvarni rizik za reproduktivno zdravlje, kao i ishode trudnoće. Trudne žene žele učiniti najbolje za svoje zdravlje i razvoj svog djeteta. Susret s nečim novim i nepoznatim, poput cijepjenja protiv COVID-a 19, može značajno otežati donošenje odluka za sebe i posebno za nerođeno dijete. U vremenu u kojem se javnozdravstvene objave brzo mijenjaju, nije iznenađujuće da trudnice oklijevaju kad je riječ o cijepjenju protiv COVID-a 19. Negativne posljedice necijepjenja jasno su prikazane u nedavnim podacima iz Engleske, a koji ukazuju da je svaki šesti kritično bolestan pacijent necijepljena trudnica s COVID-om 19. Navedeni podatak predstavlja hitan podsjetnik da trudnice i žene koje planiraju trudnoću treba žurno informirati o realnim podacima koji su do sada objavljeni u stručnoj literaturi, a odnose se na utjecaj cjepiva protiv COVID-a 19 na reprodukciju i trudnoću.

Bolest COVID-19 i oštećenja reprodukcije

Neplodnost je bolest reproduksijskih organa žena, i još češće muškaraca. U Hrvatskoj je 17% parova neplodno, uzroci su multifaktorijalni, a nerijetko ostaju i nepoznati. Gotovo svi uzroci neplodnosti liječe se medicinski pomognutom oplodnjom (MPO). Na žalost, 70% neplodnih pacijentica je starije od 35 godina, što je često povezano sa zdravstvenim rizicima koje donosi životna dob. Liječenje *in vitro* fertilizacijom (IVF) i trudnoća stanja su koja mogu povisiti rizik poremećenog zgrušavanja i potencirati prikrivene zdravstvene slabosti. Na žalost, to su i učinci SARS-CoV-2 virusa. Zato cijepjenje u pripremi trudnoće ili u trudnoći nema alternativu.

COVID-19 je uvijek ozbiljna bolest koja može naglašeno ili tiho oštetiti reproduksijske organe muškarca i žene. U trudnoći su mogući dodatni poremećaji. Invaziju SARS-CoV-2 virusa obavljaju glikoproteinski šiljci virusa koji se vežu na membranske receptore stanica domaćina. Receptori za enzim koji pretvara angiotenzin-2 (ACE-2), neuropilin-1 (NRP-1), basigin (BSG), CD147 i katepsin ubrzavaju prodor virusa u većinu organa i aktivacijom potiču snažni upalni odgovor praćen oštećenjima tkiva. Što je više receptora, snažniji je razarajući učinak virusa, ali i patofiziološki odgovor stanica. Posljedično dolazi do disfunkcije organa, što se najviše očituje kao akutna upala pluća ili bronha, otežano disanje i/ili neki drugi poremećaj disanja.

Ulazne mehanizme za virus imaju i srce, probavni trakt, jetra, bubreg i koža te spolni organi muškarca i žene, gdje infekcija COVID-19 virusom rezultira poremećenom funkcijom gonada, hormonalnim disbalansom, otežanom implantacijom s ponavljanim neuspjesima i dugotrajnim umanjnjem plodnosti narušavajući reproduksijsko zdravlje oboljelih. Sve navedeno može značajno odgoditi liječenje neplodnosti IVF-om.

Učinci COVID-19 upale ogledaju se kroz poremećaj funkcije renin-angiotenzin sustava (RAS), oksidativnim stresom, citokinskom olujom, visokom temperaturom i mentalnim stresom. Ulazni receptori za virus dokazani su u testisu, epididimisu, prostati, seminalnim vezikulima, jajovodima, jajnicima (folikuli), uterusu i endometriju. Posebno su izraženi u Leydigovim i Sertolijevim stanicama testisa, što može biti pogubno za spermatogenezu i proizvodnju testosterona.

Stimulacija ovulacije i folikulogeneza povisuju izražajnost ACE-2 receptora. Upala izazvana SARS-CoV-2 virusom može reducirati ACE-2 receptore, što remeti konverziju angiotenzina i dovodi do poremećaja normalne reproduktivne fiziologije i plodnosti oba spola. ACE-2 su brojniji u muškaraca. Zato u 40% pacijenata dolazi do značajnog (2-5 puta) pada koncentracije, motiliteta i morfologije spermija.

Određeni lijekovi (steroidi, antiviralni lijekovi) imaju utjecaj na kvalitativna svojstva sjemena. Oporavak spermatogeneze viđa se obično tek tri do četiri mjeseca nakon preboljele bolesti.

Opisani učinci COVID-19 upale na kliničke pokazatelje reprodukcije uz stopu rizika su:

Reproduktivni organi 15–30%	Trudnoća 10–25%
*Obostrani orchitis	*Češći spontani pobačaji
*Orchi-epidymitis	*Oštećena posteljica
*Testikularna bol	- malperfuzija
*Ishemija, edem, krvarenje	*Hipoksija i fetalni stres
- oštećenje tubula testisa	*Prijevremeni porođaj
* Reducirane L i S-stanice	*Tromboembolije
- disfunkcija erekcije	*Retroplacetarni hematomi
* Reducirana spermatogeneza	*Preeklampsija
- broj i pokretljivost	*Zastoj rasta fetusa
- azospermija	*Majčinski morbiditet i mortalitet
*Anejakulacija	*Vertikalni prijenos virusa
*Produljeni menstrualni ciklusi	*Mrtvorodenost
*Promijenjena obilnost menstruacije	
*Otežana folikulogeneza	

Od negativnih patofizioloških učinaka COVID-19 upale na reprodukciju valja istaknuti najvažnije:

1. Poremećaj renin-angiotenzin sustava (RAS)

RAS je važan kontrolor homeostaze u tijelu. Regulira spermatogenezu, sazrijevanje spermija, motilitet i oplodni kapacitet. Reducira proizvodnju testosterona. U žena se poremećaj RAS-a reflektira na steroidogenezu u jajniku, razvoj folikula, zrenje oocite, ovulaciju i obnovu mejoze. Poremećaji su češći uz sindrom policističnih jajnika (PCOS).

2. Citokinska oluja i disfunkcija reprodukcije

Uznepredovala bolest COVID-19 udružena je sa snažnim imunim odgovorom i izraženom upalom, što može dovesti do ozbiljnih oštećenja organa. Imunološki sustav ili obrambeni sustav tijela dovodi do hiperaktivacije makrofaga i monocita, i počinje pretjerana proizvodnja proupalnih citokina i kemokina. Prenaglašena samoobrana postaje štetna i kontraproduktivna jer pogrešno modulira funkcije stanica i djeluje autodestruktivno.

Proinflammatorni citokini (TNF- α , IL-1 β , IL6/8/10 i dr.) reduciraju funkciju testisa, ovarija i izazivaju upalu. Umanjena je i proizvodnja spolnih hormona. Poremećaji citokina povezuju se s neplodnošću i ponavljanim spontananim pobačajima. Upalna i citokinska oštećenja testisa (uz neplodno sjeme) uz COVID-19 bilježi 5-10% muškaraca.

Proinflammatorni citokini remete proizvodnju prostaglandina (PGE 2), što može rezultirati dismenorejom, disfunkcijom endometrija i obilnim menstruacijama.

Nepovoljni učinci citokinske oluje izraženi su i u trudnoći. Povezuju se s usporenim rastom fetusa, upalom plodovih ovoja (amnionitisom) i ponavljanim pobačajima.

3. Oksidativni stres i poremećeno reproduktivno zdravlje

SARS-CoV-2 može poremećajem RAS-a pojačati oksidativni stres, povisiti nusprodukte (ROS) kisika i oštetiti stanice. Te su promjene posljedice hipoksije i anemije vezane uz COVID-19. Na oksidativni stres najosjetljiviji su testisi, time i spermatogeneza. Povišena je DNA fragmentacija spermija.

4. Vrućica i patofiziologija reprodukcije

Većina COVID-19 bolesnika bilježi srednje do visoko povišenu tjelesnu temperaturu. Poremećena termalna homeostaza remeti funkcije organa, uključujući reproduktivnu biologiju. Visoka tjelesna temperatura (> 39°C) tijekom dva do tri dana dovodi do oštećenja cikličkog stvaranja spermija, morfoloških abnormalnosti, visoke DNA fragmentacije spermija i naglog pada koncentracije muških spolnih stanica od nezrelih do zrelih oblika. U žena dugotrajna vrućica može poremetiti folikulogenezu i embriogenezu. Slabiji je odgovor na stimulaciju ovulacije uz poremećenu steroidogenezu.

COVID-19 i MPO

Kratki prikaz patofizioloških promjena prisutnih uz svaku SARS-CoV-2 infekciju objedinjuje čimbenike koji mogu hendikepirati MPO postupke i znatno umanjiti rezultate IVF-a.

Uz COVID-19 su dokazana značajna oštećenja gameta, posebno spermija, i reducirana je ukupni reprodukcijski potencijal. Visoka tjelesna temperatura uz niži estradiol smanjuje broj dominantnih folikula. Oslabljena je kvaliteta oocita i blastociste i poremećen receptivitet endometrija. Rezultat je niža stopa implantacije i ponavljani neuspjeh embrio transfera.

SARS-CoV-2 upala blokira ACE-2 receptore i može znatno povisiti rizik nastanak teškog oblika ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS). Porast koncentracije citokina dokazano ima nepovoljan učinak i na ranu trudnoću.

COVID-19 i trudnoća

Njemačko društvo opstetričara (njem. *Deutsche Gesellschaft für G/G*) objavilo je rezultate praćenja trudnica s COVID-19 infekcijom koji pokazuju na izrazito povišene rizike za majku i fetus (CRONOS registar):

- šest puta je češća potreba za intenzivnim liječenjem trudnice, 23 puta nužnost potpore disanja respiratorom i 10 puta ECMO aparatom,
- četiri do pet puta je viši rizik tromboze,
- 80% je viši rizik prijevremenog porođaja, a kod teških oblika bolesti do četiri puta,
- 80% je viši rizik razvoja preeklampsije,
- tripudij je češće intenzivno liječenje novorođenčadi,
- vjerojatnost mrtvorodenja je dvostruko veća,
- smrtnost trudnica je 26 puta veća.

Na sličan način podaci iz Sjedinjenih Američkih Država, objavljeni kroz sustavne preglede i metaanalize, pokazuju da trudnoća povećava rizik žena oboljelih od COVID-19 u razvijanju teških forma bolesti. Trudnice se zbog toga češće primaju u jedinice intenzivnog liječenja uz primjenu izvantjelesne membranske oksigenacije ili mehaničke ventilacije respiratorom. Nadalje, u usporedbi s trudnicama koje nisu oboljele od COVID-a 19, kod njih je povećan rizik lošijeg ishoda trudnoće uključujući preeklampsiju, prijevremeni porođaj i mrtvorodenje.

Cijepljenje protiv COVID-19 kod žena koje planiraju trudnoću i u trudnoći

Cjepiva protiv COVID-19 pripremaju imunost sustav za obranu od bolesti. Najviše su u upotrebi glasnička cjepiva (mRNA cjepiva) Pfizer-BioNTech i Moderna te virusna vektorska cjepiva AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen.

Kod većine cjepiva za stjecanje imuniteta koji s 80-95% sigurnosti štiti od zaraze potrebne su dvije doze. Ako (s malom vjerojatnošću) u cijepljenih ipak dođe do zaraze, bolest COVID-19 je redovito znatno blaža, a smrtnost smanjena na minimum (za 80-90%).

Ukupno je u Europskoj uniji 260 milijuna odraslih osoba potpuno procijepljeno (75%). U Hrvatskoj je na žalost cijepljeno tek 54% odraslih. Smrtnost je izuzetno rijetko izravno povezana s cjepivom, a bilježi se pojedinačno tek na više milijuna cijepljenih.

Valja prihvatiti činjenicu da svi lijekovi i cjepiva imaju određene nuspojave. Stoga je nužno u svakoj situaciji odvagnuti očekivanu dobrobit u odnosu na moguće štetne događaje. Na tom se principu bazira svakodnevni klinički rad.

U konkretnoj „dvojbii“ vezano uz primjenu cjepiva protiv COVID-a 19 tijekom trudnoće matematički izraženi rizici i rizici kroz mjeru vjerojatnosti neupitno i jedinstveno ističu cijepljenje kao neusporedivo bolji izbor. Jednostavno, sve je bolje i prihvatljivije od bolesti COVID-19.

Nuspojave na cjepiva bilježi tek nešto više od 1‰ (14/10.000) cijepljenih osoba, a one su uglavnom blage i brzo prolazne (najčešće bol na mjestu uboda, povišena tjelesna temperatura, umor, glavobolja ili probavne smetnje).

Ekstremno su rijetke alergične reakcije, miokarditis, sindrom tromboze s trombocitopenijom. Učestalost im je tek 5-20 na milijun doza cjepiva. Kod svakog isticanja pojedinačnog slučaja neke nuspojave treba naglasiti koliko je istim postupkom stvarnih SARS-CoV-2 infekcija, a time i komplikacija bolesti spriječeno. U obzir valja uzeti da i opća populacija bez cijepjenja ima bolesti, rizike i smrtnost.

U prosincu 2020. prva cjepiva protiv COVID-19 infekcije dobila su odobrenje za hitnu upotrebu od Uprave za hranu i lijekove (FDA), i to kao seriju s dvije doze u razmaku od tri tjedna za Pfizer-BioNTech i jedan mjesec za Modernino cjepivo. Istina je da su trudnice bile isključene iz istraživanja prije registracije cjepiva pa je u trenutku početka cijepjenja bilo registrirano samo 36 žena koje su primile cjepivo u najranijoj fazi kada nisu ni bile svjesne svoje trudnoće.

Povijesno gledano, trudnice se nikada nisu uključivale u klinička ispitivanja lijekova i cjepiva, što je praksa koju je znanstvena zajednica oduvijek široko kritizirala. Rezultat je bio rutinsko uskraćivanje korisnih, a ponekad i potencijalno spasonosnih preventivnih ili terapijskih mjera. Načelno se vjeruje kako su tome razlog pravne zapreke, što u najvećem broju slučajeva nije istina. Stvarni su razlozi redovito etičke prirode i/ili strah istraživačkih timova od mediko-legalnih posljedica. Slijedom toga se podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova i cjepiva u trudnoći najčešće akumuliraju vremenom, redovito nakon slučajne primjene u vrijeme rane trudnoće.

U nedostatku dokaza o bilo kakvim značajnim štetnim učincima, na koncu se vremenom donese odluka o formalnom ispitivanju, ili se neka cjepiva bez konkretnih studija uvedu u kliničku praksu. Takva je praksa ponovljena s cjepivima protiv COVID-a 19, pa su prije godinu dana gotovo sve relevantne institucije i stručna društva u svojim smjernicama zagovarale oprezan pristup individualne procjene odnosa rizika i mogućih koristi cijepjenja pojedine trudnice u skladu s njezinom dobi, prisutnim komorbiditetima te socijalnim i inim okolnostima.

U aktualno doba bukće pandemije kada sve više trudnica, posebice onih s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj teške forme COVID-19 bolesti, već prima cjepivo, etičnost uključivanja trudnica u placebo kontrolirana ispitivanja sve je manje upitna.

Evolucija promišljanja o sigurnosti i opravdanosti primjene cjepiva protiv COVID-a 19 danas se oslanja na analizama podataka organizirano sustavno praćenje trudnica nakon akcidentalnog ili svjesnog cijepjenja. Naglom ekspanzijom cijepjenja datoteke se brzo povećavaju na dnevnoj bazi, čime raste vjerodostojnost rezultata i zaključaka.

U Sjedinjenim Američkim Državama s početkom cijepjenja pokrenut je V-safe program prijave i praćenja nuspojava cijepjenja putem aplikacije za pametne telefone. Prema svježe objavljenim s podacima, u više od 35.000 okončanih i 169.937 trudnoća u tijeku nisu uočena bilo kakva odstupanja u pojavnosti komplikacija trudnoće ili porođaja u populaciji cijepjenih trudnica. Evidentirano je tek nešto veća učestalost lokalnih reakcija na mjestu vakcinacije (bolnost) i nešto manje sistemskih nuspojava cijepjenja (zimica, povišena temperatura, bolovi u mišićima). Kako su korištena isključivo mRNA cjepiva, zaključak autora je da se njihova primjena u trudnoći može preporučiti kao sigurna opcija i svakako sigurnija od potencijalnog obolijevanja uz nužnost daljnjeg praćenja rezultata.

Studija iz Izraela uključila je 4399 žena koje su rodile između siječnja i lipnja 2021. u Sveučilišnom medicinskom centru Sokora u Beershebi – najvećem rodilištu u Izraelu. Od ukupno uključenih žena, 913 (21%) primilo je jednu ili obje doze cjepiva Pfizer/BioNTech COVID-19 tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. Istraživači nisu pronašli razliku u ishodima trudnoće ili komplikacijama kod novorođenčadi.

Slična zapažanja se mogu naći u iskustvima kolega iz Ujedinjenog Kraljevstva, Belgije i drugih zemalja, što s ukupno više od 200.000 ispitanica predstavlja kvalitetnu osnovu za donošenje preporuke o pozitivnom stavu oko cijepjenja trudnica protiv COVID-19 infekcije.

Oslanjajući se na znanstveno publicirana izvješća praćenja cijepjenih trudnica, počevši od srpnja 2021. godine, velik broj nacionalnih i međunarodnih udruga iz područja ginekologije i porodništva, ali i ostalih medicinskih sfera, gotovo je istovremeno objavio aktualne smjernice vezano uz taj problem. Naglašavajući značaj odluke i elaborirajući njenu utemeljenost, jedinstveno su preporučili trudnicama cijepjenje protiv COVID-19 infekcije. Smatraju da bi tome trebao prethoditi razgovor s izabranim ginekologom, ali da se cijepjenje može provesti i bez toga. Za pomoć profesionalcima tiskane su preporuke sadržaja i strukture takvog intervjua. Iako bez znanstvene potvrde i isključivo iz opreza prema bilo kojoj intervenciji u prvom tromjesečju, savjetuje se cijepjenje planirati po okončanju organogeneze. Apostrofira se da dulje odlaganje povećava vjerojatnost obolijevanja sa svim poznatim rizicima. Jedinstven je stav da se cijepjenje može bez rizika provoditi u babinju i tijekom dojenja.

Kao najaktualnija referenca, Centar za kontrolu bolesti (CDC) SAD-a je 19. listopada 2021. potvrdio preporuku za COVID-19 cijepjenje za trudnice, žene koje doje, one koje blisko planiraju trudnoću, ili trudnoću planiraju, naglašavajući kako ne postoje nikakvi dokazi da cjepivo umanjuje plodnost muškarca i žene.

Učinkovitost cjepiva u trudnoći

Cijepjenje tijekom trudnoće se s velikim uspjehom provodi desetljećima. Danas sa sigurnošću znamo da se trudnice mogu bez rizika cijepiti protiv gripe, tetanusa, difterije, hepatitisa B, čak i bjesnoće. Svjesni smo da ne smiju koristiti cjepiva koja sadrže žive uzročnike (ospice, zaušnjaci, varičela, rubeola, tuberkuloza). Individualna procjena ostavljena je za odluku cijepjenja trudnica protiv hepatitisa A, antraksa, poliomijelitisa, pneumokoka i žute groznice. Dosadašnja iskustva s vektorskim cjepivima kod trudnica su jako oskudna, a s mRNA ne postoje.

Porastom udjela cijepjenih osoba protiv COVID-19 infekcije u cijelom svijetu, povećava se i broj opservacijskih studija koje procjenjuju stvarnu učinkovitosti i sigurnost najčešće korištenih glasničkih cjepiva protiv

COVID-a 19. Fiziologija trudnoće podrazumijeva proklamaciju humoralne (protutijela) i kočenje stanične imunosti, posebno njenog nespecifičnog dijela posredovanog NK stanicama (engl. *natural killer cells*), što se postiže različitom aktivacijom pomagačkih limfocita. Primjerice, postoje dokazi da se razine CD4+ i CD8+ limfocita smanjuju tijekom trudnoće, kao i razine nekih upalnih citokina.

Budući da su cjepiva temeljena na mRNA rezultat nove tehnologije koja nije dosad bila široko testirana, vjerojatno je da se imunološki odgovor potaknut ovim cjepivima u trudnica potencijalno može razlikovati od onog u općoj populaciji žena.

U studiji iz Izraela, objavljenoj u „*Nature Medicine*“, prikazano je da je cjepivo BNT162b2 mRNA COVID-19 jednako učinkovito za trudnice kao što je prethodno objavljeno za opću populaciju u istom razdoblju: 96% učinkovitosti protiv dokumentirane infekcije i 97% učinkovitosti protiv simptomatske infekcije sedam do 56 dana nakon primitka druge doze cjepiva.

Procijenjena učinkovitost cjepiva u smislu smanjenja stope hospitalizacije povezane s COVID-om 19 bila je visoka, ali je mali broj slučajeva spriječio preciznu ocjenu i objektivan numerički izračun. Rezultati odražavaju učinkovitost uglavnom protiv izvornoga referentnog soja SARS-CoV-2 i varijante B.1.1.7 (Alpha), koji su bili dominantni sojevi u Izraelu tijekom istraživanja.

Pretpostavka je autora da će se učinkovitost cjepiva primjerena općoj populaciji u perspektivi koristiti i za ocjenu učinkovitosti istih varijanti virusa kod trudnica, posebice za cjepiva temeljena na mRNA platformi.

Valja naglasiti kako nijedno od postojećih COVID-19 cjepiva ne sadrži žive komponente virusa, što bi bila zapreka korištenju u populaciji trudnica.

Usprkos navedenom, u Hrvatskoj je cijepljenje protiv COVID-19 virusa nažalost i dalje predmet rasprave. Skepsa dijelom proizlazi iz činjenice da još uvijek nemamo čvrstu preporuku europskih agencija (Europski centar za kontrolu bolesti, ECDC i sl.). U Njemačkoj ističu da je pozitivna odluka za cijepljenje trudnica snažna preporuka struke koja nadilazi sporost agencije (STIKO).

Iako je cijepljenje dokazano visokoučinkovito i predstavlja jedini alat protiv COVID-19 bolesti, u Hrvatskoj je još uvijek značajan broj osoba koje se kolebaju po pitanju cjepiva, skeptika i antivaksera. Navodimo samo neke zablude koje se šire i na žalost prihvaćaju.

Mitovi i zablude o COVID-19 cjepivu, neplodnosti i trudnoći

1. Cjepivo nije testirano u trudnica i onih koje pokušavaju zanijeti

Trudnice su, istina, bile isključene iz prospektivnih istraživanja koja su prethodila registraciji cjepiva. Studije praćenja cijepljenih trudnica do sada objedinjuju više od 200.000 trudnoća i sustavno se provode od početka primjene cjepiva.

2. Cjepivo izaziva pobačaje

Ne postoji niti jedan razlog za takvo mišljenje: sva su istraživanja utvrdila nepromijenjenu učestalost spontanih pobačaja u usporedbi s trudnicama koje nisu primile cjepivo.

3. COVID-19 cjepivo oštećuje i razara posteljicu

Dokazano je da ne postoji križna imunosna reakcija protein šiljka (*spike protein*) i sincitin-1 u posteljici. Time je otklonjena sumnja da cjepivo može poremetiti razvoj posteljice.

4. Cjepiva s mRNA mijenjaju čovjekov DNA i mogu umanjiti plodnost?

Cjepivo s mRNA ne ulazi u ljudski genom, ne mijenja DNA, već izvan jezgre stanice uzrokuje potiče sintezu proteina koji aktivira stvaranje imunosti na virus.

5. Tisuće žena su imale reproduktivskih problema jer su bile u kontaktu s cijepljenim osobama

Bez ikakvog medicinskog dokaza zbog takve zablude u proljeće je zatvorena škola u Miamiju (SAD). Više od 50% anketiranih skeptika čvrsto vjeruje da cjepivo može oštetiti žensku plodnost (VOX). Nitko od njih nikada nije svoj stav potkrijepio ni jednim znanstvenim dokazom.

6. Žene nakon cijepljena imaju vrlo obilne menstruacije (ugruške)?

Imunološke promjene mogu samo kratkotrajno i prolazno utjecati na menstrualni ciklus, ali ne i na plodnost. Takve su se promjene svojedobno bile uočile kod cjepiva s oslabljenim živim virusom (npr. vodene kozice). Niti jedno COVID-19 cjepivo u upotrebi nije izvedeno iz živog virusa. Nije dokazano da su uz cijepljenje češći poremećaji menstrualnog ciklusa. U općoj populaciji poremećaji ciklusa i nepravilna krvarenja su redovito češći nakon 40. godine.

Zaključci o cijepjenju

Nakon gotovo dvije godine borbe s COVID-19 pandemijom, na temelju zaključaka velikog broja znanstveno utemeljenih, relevantnih istraživanja i publikacija te argumentiranih mišljenja svih uglednih stručnih institucija i društava (Svjetske zdravstvene organizacije – SZO, Američkog društva za reproduktivnu medicinu – ASRM, Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju – ESHRE, Kraljevskog društva opstetričara i ginekologa – RCOG, Američkog koledža za opstetriciju i ginekologiju – ACOG CDC, i dr.), možemo naglasiti sljedeće zaključke i preporuke:

- COVID-19 cjepiva su danas jedino učinkovito sredstvo za borbu protiv SARS-CoV-2 infekcije jer sprječavaju ili znatno ublažavaju bolest, značajno umanjuju sve rizike teškog oblika bolesti, snažno štite trudnicu pa i fetus i novorođenče od bolesti, štite nerođeno dijete od prijevremenog poroda.
- Nuspojave cijepjenja su rijetke, ili ekstremno rijetke i uglavnom blage i prolazne.
- Ne postoji niti jedan dokaz da cijepjenje umanjuje mogućnost zanošenja.
- Ne postoji niti jedan razlog ili dokaz da cjepiva protiv COVID-19 imaju neki poseban rizik za neplodne žene, trudnice ili dojilje.
- Cjepiva protiv COVID-a 19 ne izazivaju neplodnost niti umanjuju plodnost. Takve učinke može imati infekcija SARS-CoV-2 virusom, a ne cjepivo protiv njega.
- Cjepiva protiv COVID-19 ne umanjuju rezervu jajnika.
- Cijepjenje ne utječe na karakteristike spermograma.
- Cijepljeni parovi mogu očekivati zadržanu plodnost i bolje rezultate liječenja od onih koji obole od COVID-a 19.
- Cijepjenje je pogodno za žene koje su u pripremi, očekuju ili se liječe IVF-om. Nije potrebno činiti značajan vremenski razmak između cijepjenja i početka liječenja IVF-om, odnosno zanošenja.
- Niti jedno cjepivo ne utječe negativno na menstrualni ciklus.
- Cjepivo protiv COVID-a 19 ne izaziva erektilnu disfunkciju.
- Trudnice imaju veći rizik od teških oblika COVID-19 bolesti od žena izvan trudnoće.
- Trudnice treba cijepiti.
- Cijepjenje protiv COVID-a 19 ne treba odgađati zbog trudnoće, niti trudnoću zbog cijepjenja.
- Svakoj trudnici bi prije cijepjenja trebalo osigurati konstruktivan razgovor s liječnikom tijekom koga bi mogla dobiti relevantne podatke o cijepjenju.
- S obzirom da je većina podataka iz literature o cijepjenju trudnica protiv COVID-19 infekcije vezana uz primjenu mRNA cjepiva, sva stručna društva i udruge ističu taj oblik cjepiva za najbolji izbor vezano uz primjenu u trudnoći i dojenju.
- Kako bi se posredno zaštitile trudnice, preporučuje se prioritarno cijepjenje njihovih bliskih kontakt osoba, posebice partnera, kao i primalja i liječnika.
- Trudnice se mogu cijepiti u bilo kojoj fazi trudnoće, a eventualno izbjegavanje u prvom tromjesečju nema znanstvenu podlogu već je rezultat općeg stava prema bilo kakvim intervencijama u ranoj trudnoći.
- Cijepjenje ne povisuje rizik spontanih pobačaja.
- U slučaju teških oblika COVID-a 19, ponekad je, isključivo zbog stanja majke, nužno ranije poroditi dijete. Nedonoščad tada ima mnoge probleme proizašle iz preranog poroda, a ne zaraze virusom.
- Cijepjenje smanjuje rizik od razvoja teškog oblika bolesti, a time i vjerojatnost od prijevremenog poroda pa tako izravno čuva zdravlje ploda.
- Cijepljeni parovi mogu očekivati zadržanu plodnost i bolje rezultate liječenja od onih koji obole od COVID-a 19.
- Antitijela cijepjene trudnice se prenose preko posteljice u fetus i pružaju mu određenu zaštitu, što se prenosi i na prvih nekoliko tjedna nakon porođaja.
- Antitijela cijepjene ili trudnice koja je preboljela COVID-19 infekciju se preko mlijeka prenose novorođenčetu pružajući mu svojevrsnu zaštitu.

Popis autora:

prof. prim. dr. sc. Velimir Šimunić, dr. med., Poliklinika IVF, Zagreb

prof. prim. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. med., Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

doc. prim. dr. sc. Gordan Zlopaša, dr. med., Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med., Zavod za perinatologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

prim. dr. sc. Nenad Veček, dr. med., Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

LITERATURA

Allotey J, Stallings E, Bonet M, 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.

CDC Centers for Disease Control and Prevention 2021: COVID-19 Vaccines for People Continue to Assert that COVID-19 Vaccines Do not Impact Fertility. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/planning-for-pregnancy.html>. 2021 Nov. Accessed on Nov 3rd 2021.

Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1693-5.

DGGG: Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen Zeitsch. Häufig gestellte Fragen zur COVID-19-Schutzimpfung für schwangere und stillende Frauen. 2021 Aug. Available from: <https://www.dggg.de/presse/pressemitteilungen-und-nachrichten/haeufig-gestellte-fragen-zur-covid-19-schutzimpfung-fuer-schwangere-und-stillende-frauen>. Accessed on Nov 3rd 2021.

European Medicines Agency. Comirnaty: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) – Public assessment report. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed on Nov 3rd 2021.

FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine. Available from: <https://www.fda.gov/media/144434/download>. Accessed on Nov 3rd 2021.

Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Jul 20;326(3):273-4.

Iacobucci G; Association of Reproductive and Clinical Scientists and the British Fertility Society.

Covid-19: No evidence that vaccines can affect fertility, says new guidance. *BMJ*. 2021 Feb 19;372:n509.

Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021 Oct;326(16):1629-31.

Kumar V, Kaur M. COVID-19 Vaccine and Male Fertility. *Urol J*. 2021 Aug;18i:6897.

Li F, Lu H, Zhang Q, et al. Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2021 Feb;11(2):e045524.

National Center for Immunization and Respiratory Diseases. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. 2021 Nov. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. Accessed on Nov 3rd 2021.

Poliquin V, Castillo E, Boucoiran I, et al.; the Infectious Disease Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy. 2021 Nov. Available from: https://sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf. Accessed on Nov 3rd 2021.

Rajak P, Roy S, Dutta M, et al. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reprod Biol*. 2021 Sep;21(4):100559.

Röbl-Mathieu M, Terhardt M. Impfen in der Schwangerschaft [Vaccination during pregnancy]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Oct 20:1-6.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/>. Accessed on Nov 3rd 2021.

Sacinti KG, Kalafat E, Sukur YE, et al. Increased in-

cidence of first-trimester miscarriage during the COVID-19 pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jun;57(6):1013-4.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, 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;384(24):2273-82.

Snook ML, Beigi RH, Legro RS, et al. Should women undergoing in vitro fertilization treatment or who are in the first trimester of pregnancy be vaccinated immediately against COVID-19. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):16-24.

Sur DK, Wallis DH, O'Connell TX. Vaccinations in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003 Jul;68(2):299-304.

The American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric-Gynecologic Care. 2020 Dec. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>. Accessed on Nov 3rd 2021.

The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Breastfeeding Women and those planning pregnancy. Available from: <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information>. Accessed on Nov 3rd 2021.

Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al.; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6;69(44):1641-7.



Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama realizirane su kao prilog časopisa Medix br. 149/150, listopad 2021.

Izjava o stručnoj i ekonomskoj neovisnosti: Doprinos ovim stručnim preporukama je isključivo volonterski. Autori nisu primili nikakav honorar, niti bilo kakvu drugu nagradu.