

Cijepljenje protiv COVID-19 i trudnoća

Veček, Nenad; Nemeth Blažić, Tatjana; Nonković, Diana; Arch-Veček, Branka; Mihaljević, Slobodan

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 323 - 330**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-6>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:453715>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Cijepljenje protiv COVID-19 i trudnoća

Vaccination against COVID-19 and pregnancy

Nenad Veček¹ , Tatjana Nemeth Blažič², Diana Nonković³ , Branka Arch-Veček⁴, Slobodan Mihaljević⁴

¹Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

²Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Zagreb

³Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za epidemiologiju, Split

⁴Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Deskriptori

COVID-19 – epidemiologija, komplikacije, prevencija;
INFektivne komplikacije u trudnoći
– epidemiologija, prevencija, virologija;
SARS-CoV-2 – patogenost;
CJEPIVA PROTIV COVID-19 – imunologija, nuspojave;
gRNK CJEPIVA – imunologija, nuspojave;
CJEPLENJE – nuspojave;
ISHOD TRUDNOĆE – epidemiologija;
PRIJEVREMENI POROĐAJ – epidemiologija

Descriptors

COVID-19 – complications, epidemiology, prevention and control; PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS – epidemiology, prevention and control, virology; SARS-CoV-2 – pathogenicity; COVID-19 VACCINES – adverse effects, immunology; mRNA VACCINES – adverse effects, immunology; VACCINATION – adverse effects; PREGNANCY OUTCOME – epidemiology; PREMATURE BIRTH – epidemiology

SAŽETAK. Cjepivo je najučinkovitija medicinska preventivna mjera kojom se smanjuje rizik od razvoja teških oblika bolesti COVID-19. U trudnica je prepoznata sklonost za razvoj težeg oblika bolesti nakon 28. tjedna trudnoće s posljedičnim negativnim zdravstvenim ishodima ploda (uglavnom zbog prijevremenog porođaja), pa trudnice zahtijevaju povećanu preventivnu skrb tijekom pandemije bolesti COVID-19. Cijepljene trudnice imaju niži rizik za razvoj težeg oblika bolesti, smrtnog ishoda, prijevremenog poroda i mrtvorodenja u usporedbi s necijepljenima pa međunarodna stručna društva gotovo jednoglasno preporučuju cijepljenje trudnica i žena oko trudnoće glasničkim cjepivima (gRNK). Sigurnosni profil cijepljenja gRNK cjepivom trudnica u bilo kojoj fazi trudnoće, žena oko trudnoće i opće populacije jest jednak. Trudnicama, bez obzira na trajanje trudnoće, dojiljama i ženama koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost preporučuje se cijepljenje protiv COVID-19 bez odgađanja. Ne preporučuje se odgađanje cijepljenja trudnicama koje se oklijevaju cijepiti tijekom organogeneze. Trudnicama i babinjama treba preporučiti docjepljivanje šest mjeseci nakon cijepljenja. Odluku o cijepljenju treba donijeti žena osobno, a nakon što ju medicinski djelatnik informira o stručno i znanstveno argumentiranoj dobrobiti i potencijalnim rizicima cijepljenja.

SUMMARY. Vaccine is the most effective preventive health measure that reduces the risk of developing a severe form of COVID-19 disease. Since it was determined that pregnant women were prone to develop more severe forms of the disease after being pregnant for 28 weeks with the consequent adverse pregnancy outcome (mainly due to the premature delivery), increased preventive care is required in pregnancy during the pandemic of COVID-19. Vaccinated pregnant women are at a lower risk for severe forms of disease, lethal outcome, preterm labour and stillbirth compared with their unvaccinated counterparts, thus the vaccination during pregnancy with mRNA vaccine is recommended by the majority of International Societies for Obstetrics and Gynaecology. The mRNA vaccine safety is equal in pregnant women at any stage of pregnancy, both in women becoming pregnant and the general population as well. It is recommended that pregnant women, regardless of the duration of their pregnancy, along with breastfeeding women, women who are planning a pregnancy or treating infertility should be immediately vaccinated against COVID-19. Vaccination postponement due to organogenesis is not recommended. Both pregnant and puerperal women should be advised to get a booster six months after vaccination. Any pregnant woman should decide for herself whether to get vaccinated, after being informed by a medical professional of vaccine risks and benefits based on professional and scientific arguments.

Cijepljenje u trudnoći

Utjecaj trudnoće na COVID-19

Imunološke promjene u trudnoći uzrokuju pojačavanje humoralnog imuniteta na račun slabljenja staničnog imuniteta uvjetovanog limfocitima T. Količina limfocita T (pomoćničkih CD4+ [engl. *T-helper*] i ubilačkih CD8+ [engl. *T-killer*]) smanjuje se, a time i kapacitet uklanjanja virusom zaraženih stanica. Opisane promjene smanjuju obuzdavanje širenja virusne infekcije u tijelu, odnosno povećavaju sklonost trudnica za razvoj težeg tijeka bolesti. To dokazuje metaanaliza koja nalazi da trudnice imaju veći rizik od prijama u jedinicu intenzivne medicine (JIM) (OR=2,13; 95 % CI 1,53-2,95), mehaničke ventilacije (OR=2,59; 95 %

CI 2,28-2,94) i izvantjelesnog disanja – ECMO (OR=2,02; 95 % CI 1,22-3,34) u usporedbi s COVID-19 bolesnicama iste dobi koje nisu trudne.²

Fiziološke promjene u trudnoći odnose se i na pojačanu sklonost zgrušavanju krvi, što je otegotna okol-

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Nenad Veček, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-0304-7766>
Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: nvecek@gmail.com
Prim. dr. sc. Diana Nonković, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-0879-3554>
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za epidemiologiju, Vukovarska 46, 21000 Split, e-pošta: diana.nonkovic@nzjz-split.hr

Primljeno 30. prosinca 2021., prihvaćeno 22. kolovoza 2022.

nost pri težem kliničkom tijeku bolesti COVID-19, jer tada upalne promjene dodatno povećavaju rizik prvenstveno za plućnu trombozu. Izostanak kretanja tijekom boravka trudnice u JIM-u i endotelitis izazvan prodorom SARS-CoV-2 u endotelne stanice dodatni su razlozi izrazito visokog rizika za nastanak tromboze, bilo difuzne mikrovaskularne tromboze ili tromboembolijskog incidenta.³

Dodatni metabolički zahtjevi rastućeg ploda odgovorni su za respiracijske promjene u trudnoći u smislu povećane potrebe za opskrbom kisikom. To se postiže putem većeg broja udaha u minuti. Kod težeg tijeka bolesti može nastati upala pluća koja će dodatno smanjiti oksigenacijsku sposobnost pluća, odnosno respiracijski kapacitet trudnice. Osim toga, povećana maternica mehanički sprječava širenje baze pluća tijekom disanja i smanjuje funkcionalnu rezervu pluća. Zato je dovršenje trudnoće potporna mjera liječenja s ciljem smanjenja respiracijskih zahtjeva trudnice i mobilizacije funkcionalne rezerve pluća.

Utjecaj COVID-19 na trudnoću

Rizik za prijevremeni porod u trudnica oboljelih od bolesti COVID-19 iznosi 22,5%.⁴ U simptomatskog oblika bolesti spomenuti rizik je znatno veći, o čemu govori prospektivna studija u kojoj se svakoj trudnici oboljeloj od COVID-19 pridružilo dvije zdrave trudnice podjednako trajanja trudnoće. Rezultati istraživanja su pokazali da je relativni rizik za prijevremeni porod 2,1 puta veći (RR=2,1; 95% CI 1,67-2,62), a relativni rizik za pojavnost jedne od deset teških novorođenačkih bolesti 3,45 puta veći (RR=3,45; 95% CI 2,14-5,56).⁴ Prethodno istaknuti rizici za nepovoljan ishod trudnoće bili su znatno manji i podjednaki u asimptomatskih i zdravih trudnica. Prospektivna kohortna studija provedena u Engleskoj dokazala je da trudnice s teškim oblikom bolesti imaju najveći rizik za neželjeni ishod trudnoće.⁵ Trudnice s teškim oblikom bolesti u odnosu na trudnice s blažim oblicima simptomatske bolesti imaju znatno veći rizik od prijevremenog poroda od 28. do 32. tjedna trudnoće (17,8 % vs. 1,9 %, aOR=18,97; 95% CI 12,62-28,51), od primitka novorođenčeta u JIM (66,7 % vs. 14,7 %, aOR=11,61; 95% CI 9,28-14,52) te od mrtvorodenja (3,3 % vs. 1,2 %, aOR=2,51; 95% CI 1,35-4,66). Obje studije dokazuju da rizik od neželjenog ishoda trudnoće pozitivno korelira s težinom bolesti.^{4,5} Razlog korelacije je paralelizam između porasta težine bolesti i povećanja rizika kako za iatrogeni prijevremeni porod s posljedičnom nezrelošću djeteta tako i za razvoj virusne upale posteljice.

Iatrogeni prijevremeni porod prvenstveno je terapijska mjera u liječenju teških oblika bolesti majke s posljedičnom ugroženosti djeteta ili bez nje, a rijetko isključivo zbog ugroženosti djeteta u asimptomatskih

trudnica.^{5,6} Rizik za porod mrtvorodenčeta u akutno oboljelih u odnosu na zdrave trudnice jest povećan (8,5% vs. 3,4%).⁷ Spomenuti rizik također je povećan i u trudnica s asimptomatskim oblikom bolesti.⁷

U većine mrtvorodenčadi nađena je opsežna upala pripadajuće posteljice (SARS-CoV-2 placentitis), karakterizirana oštećenjem trofoblastnog tkiva s periviloznim nakupljanjem fibrina i kroničnim histiocitnim intervilitisom (engl. *chronic histiocytic intervillitis*).⁸ Opisane promjene ometaju prolazak tvari kroz posteljicu, razaraju preostalo posteljično tkivo, potiču napredovanje zatajenja posteljice te ugrožavaju plod.^{7,8} A popratni višestruki trombohematomi posteljice mogu dovesti plod u smrtnu opasnost, pri čemu bi virusom potaknuta aktivacija trombocita mogla imati neku ulogu.^{10,11,12}

Cjepiva protiv COVID-19

U Republici Hrvatskoj (RH) cijepljenje je dostupno svim zainteresiranim osobama (uključujući i trudnice, žene koje planiraju trudnoću i dojilje). Cjepivo protiv COVID-19 uspješno sprječava razvoj teškog oblika bolesti, smrtnog ishoda trudnice, fetalne ugroženosti te smrti ploda.¹³ Poželjno je da se žene koje planiraju trudnoću cijepi prije trudnoće, osobito ako imaju rizične čimbenike za teži oblik bolesti poput debljine, hipertenzije, dijabetesa ili imaju profesionalno veći rizik za zarazu ili rade s osjetljivim skupinama stanovništva. Američka Administracija za hranu i lijekove (FDA), Europska agencija za lijekove (EMA) i Hrvatska agencija za lijekove (HALMED) ne zabranjuju upotrebu cjepiva protiv COVID-19 u trudnoći, tako da se i trudnice mogu cijepiti.

U Europskoj uniji (EU) i u RH trenutno je odobreno i dostupno pet različitih cjepiva protiv bolesti COVID-19: *Comirnaty* (Pfizer-BioNTech), *Spikevax* (Moderna), *Vaxzevria* (AstraZeneca-Oxford), *Janssen* (Johnson&Johnson) i *Nuvaxovid* (Novovax). *Vaxzevria* i *Janssen* ubrajaju se u skupinu vektorskih cjepiva i to podskupinu cjepiva s virusnim vektorom nesposobnim za razmnožavanje. Kao vektori služe adenovirusi prehlade čimpanze (ChAdOx1) u *Vaxzevriji*, odnosno čovjeka tip 26 (Ad26.) u *Janssensu* koji ovijaju DNK genom za kodiranje proteina šiljka (engl. *spike protein*). Doza cjepiva sadrži 5×10^8 virusnih čestica – vektora, pri čemu se *Vaxzevria* daje u dvije i ima barem $2,5 \times 10^8$ infektivnih jedinica (engl. *infectious units*, *Inf. U*) aktivne tvari, a *Janssen* u jednoj dozi i ima barem $10^{8,92}$ infektivnih jedinica aktivne tvari.^{14,15,16}

Comirnaty i *Spikevax* pripadaju skupini gRNK cjepiva, daju se u dvije doze, a razlikuju se po količini gRNK molekula u dozi cjepiva. Doza cjepiva *Comirnatyja* sadrži 30 µg, a *Spikevaxa* 100 µg gRNK molekula. U te skupine cjepiva, gRNK molekula s uputom za

sintezu proteina šiljka ovijena je lipidnim omotačem, tzv. nanočesticom.

Nuvaxovid pripada skupini proteinskih cjepiva i daje se u dvije doze. Doza cjepiva sadrži 5 µg proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 uz adjuvans *Matrix-M*.¹⁷

Mehanizam djelovanja neproteinskih cjepiva¹⁸

Primjena neproteinskih cjepiva rezultira imunološkim odgovorom zasnovanim na humoralnoj i staničnoj imunosti na protein šiljka. Nakon što pomoću virusnog, odnosno lipidnog omotača DNK ili gRNK uđe u antigen-prezentirajuću stanicu (APS), započinje imunološki odgovor. U vektorskih cjepiva gen iz DNK se prepisuje u gRNK i pristupa ribosomima, dok u gRNK cjepivima gRNK molekula iz cjepiva izravno pristupa ribosomima te kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. U APS-u se stvara protein šiljka, tj. antigen koji putuje prema staničnoj membrani.¹⁸ Dio sintetiziranih proteina šiljka zaustavit će se na staničnoj membrani, gdje im pristupaju limfociti CD8+ (ubilački limfociti) i započinju proces staničnog imunološkog odgovora koji završava njihovom senzibilizacijom. Dio tih senzibiliziranih limfocita pretvara se u memorijske T-stanice (engl. *memory T cells*) koje se pohrane u tijelu i osiguravaju osobi brži i jači imunološki odgovor pri ponovnom susretu s tim specifičnim antigenom. Drugi dio sintetiziranih proteina oslobađa se iz stanice i njih prihvaćaju drugi APS koji će protein šiljka potom izložiti limfocitima CD4+ (pomoćnički limfociti) i potaknuti nastanak specifičnih protutijela.

Učinkovitost i sigurnost cijepljenja protiv COVID-19 u trudnoći

Tijekom pandemije COVID-19 cjepiva utemeljena na gRNK tehnologiji prvi put su upotrijebljena za cijepljenje trudnica i ostalog stanovništva. Pokazalo se da izazivaju jednaku humoralnu i staničnu imunostnu reakciju u trudnoći i izvan nje.^{18–20} Učinak cjepiva *Comirnaty* procijenjen je retrospektivnom studijom na kohorti cijepljenih trudnica i s njima pridruženim necijepljenim trudnicama. Studija je pokazala da su cijepljene trudnice znatno rjeđe oboljevale 28. dan nakon početka cijepljenja (aHR=0,22; 95% CI 0,11–0,43).¹⁵ Učinkovitost cijepljenja u trudnoći mjerena na osnovi sprječavanja simptomatske bolesti iznosi 78%.¹³ Metaanaliza 18.828 u trudnoći cijepljenih trudnica pokazala je da učinkovitost cjepiva sedmoga dana nakon druge doze, mjerena na osnovi nalaza molekularnog testa RT-PCR (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*), iznosi 89,5 % (95% CI 69,0–96,4%).²¹ Obje procjene su niže nego u općoj populaciji nakon prve, odnosno druge doze.^{13,21,22} Važno je istaknuti da je spomenuta metaanaliza također dokazala da cijepljena kohorta trudnica u odnosu na ne-

cijepljene trudnice ima 15% nižu stopu mrtvorodnosti (pooled OR=0,85; 95% CI 0,73–0,99).²¹

Dok ne budu završena ciljana istraživanja o učinkovitosti vektorskih cjepiva protiv COVID-19 u trudnoći, babinju i dojenju, teorija da su učinkovita počiva na iskustvu u primjeni vektorskog cjepiva protiv ebole u trudnoći.²³ Međutim, to cjepivo zasnovano je na živom atenuiranom vektoru koji izaziva jaču imunološku reakciju u usporedbi s odobrenim cjepivima protiv COVID-19 u kojih se virusni vektori ne razmnožavaju. Premda smanjene učinkovitosti zbog druge klase vektora i trudnoće, smatra se da su cjepiva dovoljno učinkovita da zaštite trudnice, babinjače i dojilje.²⁴

Još uvijek nije objavljena randomizirana ciljana prospektivna studija o sigurnosti cjepiva u trudnica ni za jednu vrstu cjepiva. Najviše podataka o sigurnosti u trudnoći dostupno je za gRNK cjepiva te za sada nije zamijećen sigurnosni signal koji bi upućivao na mogućnost ozbiljnih ili ugrožavajućih nuspojava niti na neželjen učinak na trudnoću nakon njihove primjene.²⁵ Do 20. prosinca 2021., prema internetskoj aplikaciji *v-safe* u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) samoprijavilo se 180.289 trudnica cijepljenih gRNK cjepivom. Putem službenog registra „*v-safe pregnancy registry*“ prati se daljnji tijek i ishod trudnoće u njih 8.749. Preliminarno objavljeni rezultati na 275 završenih trudnoća ne pokazuju povišene rizike u cijepljenih trudnica u usporedbi s općom populacijom trudnica ni u jednom od praćenih ishoda trudnoće.²⁶ Praćeni su sljedeći ishodi: spontani pobačaj, mrtvorodenost, prijevremeni porod, zastoj u rastu, nakaznosti djeteta i novorođenačka smrt. Podjednaka stopa prijevremenih poroda i mrtvorodenosti potvrđuje osim sigurnosti cjepiva u trudnoći i njegovu učinkovitost u zaštiti nerođenog djeteta.²⁶ Važna je prednost da lipidne nanočestice s gRNK ne izazivaju nusimunizaciju u cijepljene osobe, što uzrokuje snažniji ciljani imunološki odgovor na protein šiljka nakon druge doze i veću učinkovitost, u usporedbi s adenovirusnim vektorskim cjepivom.²⁷ U potonjih, nusimunizacija na virusne vektore u svakoj sljedećoj dozi takvog cjepiva oslabljuje ciljani imunološki odgovor.

Za virusna vektorska cjepiva protiv bolesti COVID-19, izvan trudnoće, uočena je vrlo rijetka specifična nuspojava karakterizirana stvaranjem tromba s trombocitopenijom, tzv. sindrom tromboze s trombocitopenijom (STT) (engl. *Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia*, VITT i *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome*, TTS). Procijenjena pojavnost nuspojave iznosi 15,2 na milijun za *Vaxzevriju*, odnosno 8,9 na milijun za cjepivo *Janssen*, uz nešto češće javljanje u žena životne dobi od 18 do 40 godina.^{28,29} Procjene Svjetske zdravstvene organizacije su nešto niže: 10–15 na milijun za *Vaxzevriju* i 2–3 na milijun za cjepivo *Janssen*.³⁰ Treba istaknuti da je STT uočen samo kod

vektorskih adenovirusnih cjepiva protiv COVID-19, a objašnjava se prolaskom adenovirusnog vektora u krvotok, vezanjem s trombocitnim faktorom 4, stvaranjem protutijela na taj kompleks koja križno imunološki reagiraju s trombocitnim faktorom 4 i započinju stvaranje krvnih ugrušaka.³¹

Njemačko udruženje za ginekologiju i porodništvo (DGGG) i Kraljevsko udruženje ginekologa i porodničara (RCOG) zagovaraju odabir gRNK cjepiva u trudnoći.^{32,33} Američko društvo ginekologa i opstetričara (ACOG) načelno preporučuje sva odobrena neproteinska cjepiva uz napomenu da se pri odabiru vektorskog cjepiva (*Janssen*) trudnici mora istaknuti i iscrpno objasniti moguća nuspojava STT-a. Većina cijepljenih trudnica u SAD-u cijepljena je gRNK cjepivom.²⁹

S obzirom na kratko vrijeme primjene, iskustvo s proteinskim cjepivom u trudnica jest ograničeno te za sada nema preporuka za cijepljenje trudnica *Nuvaxovidom*.¹⁷

Kada trudnice treba cijepliti

ACOG i RCOG preporučuju cijepljenje trudnica bez odgode i bez obzira na trajanje trudnoće.^{29,33}

Kao i u drugih lijekova koji se godinama primjenjuju u trudnoći, postoji psihološki otpor cijepljenju protiv COVID-19 tijekom organogeneze, za što ne postoji znanstveno uporište.^{25,26} Štetan učinak povišene tjelesne temperature na ljudski plod u razvoju nije dokazan.³⁴ Zato mogućnost nuspojave izrazito povišene vrijednosti tjelesne temperature (više od 38,5°C) u trajanju duljem od 24 sata nije razlog za odgađanje cijepljenja. Unatoč tomu, mnoge se trudnice iz psiholoških motiva odlučuju na cijepljenje nakon završene organogeneze. Razumijevajući takve trudnice, prva doza se može dogoditi i ponuditi nakon 12. tjedna trudnoće, a druga svakako prije 24. tjedna trudnoće. U tom slučaju, trudnice ugrožavaju sebe tijekom razdoblja nezaštićenosti, a nejasno je koliko doprinose otpornosti djeteta svojim protutijelima stvorenim na protein šiljka koja prelaze kroz posteljicu na plod.¹⁹

Dokazano je da pojedine bolesti i stanja pogoduju nastanku teškog oblika bolesti COVID-19. To su: dob, postojanje kroničnih bolesti i stanja smanjenog imuniteta uslijed bolesti ili terapije, prekomjerna tjelesna masa i debljina, dijabetes i hipertenzija.^{35,36} Provedena metaanaliza pokazala je da su trudnice s rizičnim čimbenicima jednako ugrožene u trudnoći kao i takve osobe koje nisu trudne.² Zato je potrebno tim trudnicama preporučiti cijepljenje bez odgode, a svakako prije ulaska u 28. tjedan trudnoće, kada su rizici za razvoj komplikacija bolesti COVID-19 najveći, kako se prethodno utvrđenom zdravstvenom riziku ne bi pridodao i rizik povezan s trudnoćom. U trudnica bez postojanja zdravstvenih rizičnih čimbenika nevezanih za trudnoću potrebno je razmotriti stupanj izloženosti

zarazi sa SARS-CoV-2. Trudnice koje su profesionalno izložene znatnom riziku zaraze ili riziku prijenosa zaraze ranjivoj skupini zbog posla (zdravstveni radnici, radnici u sustavu socijalne skrbi koje pružaju uslugu smještaja korisnika), kao i riziku od zaraze zbog velike incidencije bolesti u populaciji, treba preporučiti cijepljenje bez odgode.

U SAD-u su trudnice izdvojene kao posebna skupina povećanog rizika prema preporukama američkog Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC).³⁷ U RH Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) upozorava na povišeni rizik od teškog oblika bolesti COVID-19 u trudnoći, čime su trudnice i njihovi liječnici dobili službeni stav o utjecaju trudnoće na tijek i ishod COVID-19 u trudnoći.³⁸

Cijepljenje prije trudnoće i nakon poroda

Kao ni za trudnice, niti za žene koje planiraju trudnoću i babinjače nema završenih randomiziranih prospektivnih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti cjepiva te njihovom učinku na fiziološke procese dojenja i zanošenja. Postoje ograničeni podatci o dobrobitima cijepljenja koje treba imati na umu pri procjeni dobiti i rizika u tim situacijama.

Cijepljenje žena oko trudnoće

Ni stručna društva ni regulatorna tijela u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) ne uvjetuju cijepljenje negativnim testom na trudnoću pa je moguće da između prve i planirane druge doze žena utvrdi da je bila trudna u vrijeme cijepljenja ili da zanese nakon cijepljenja.³⁹ Tada nema prepreka za nastavak trudnoće i savjetuje se primitak druge doze cjepiva prema planu cijepljenja.

U trudnica sa zdravstvenim čimbenicima za težak oblik bolesti ili veoma izloženim zarazi (profesionalno ili zbog velike incidencije bolesti u populaciji) preporuka je da se drugom dozom cijepi bez odgode. U ostalih trudnica, druga doza cjepiva može se iz razumijevanja psiholoških motiva trudnice iznimno dogoditi do završetka embriogeneze, uz provođenje osobnih nefarmakoloških mjera zaštite.

Za žene u generativnoj dobi u UK se savjetuje prioritarno cijepljenje gRNK cjepivima, ali im se ostavlja mogućnost izbora i vektorskog cjepiva.³³ Zato se tek iznimno trudnice nađu u situaciji da moraju odlučivati hoće li nastaviti cijepljenje u drugoj dozi vektorskim cjepivom i prihvatiti rizik od pojave STT-a koji se može pojaviti i nakon druge doze ili za drugu dozu primiti gRNK cjepivo. Rizik od STT-a nakon druge doze *Vaxzevrije* je 1:600.000.⁴⁰ Iskustva s cijepljenjem gRNK cjepivima u drugoj dozi nakon prve doze *Vaxzevrije* su ograničena i dobivena su na osobama koje nisu trudne. Rezultati praćenja kombiniranih shema cijep-

ljenja adenovirusnih i gRNK cjepiva pokazuju da se njima potiče snažniji imunološki odgovor izražen stvaranjem veće količine protutijela na protein šiljka i limfocita T u usporedbi sa cijepljenjem dvjema dozama *Vaxzevrije*, uz nešto veću reaktogenost.^{27,41} Ipak, prerano je zaključivati o učinkovitosti i sigurnosti zaštite takvim postupkom u trudnoći.

U RH je Hrvatski zavod za javno zdravstvo u vezi s *Vaxzevrijom* preporučio da se u situaciji niskog intenziteta epidemije u osoba mlađih od 50 godina zbog rizika od vrlo rijetke nuspojave STT cijepi drugim cjepivom.⁴² To u praksi znači cijepljenje gRNK cjepivom. Time bi se izbjegla potreba za zamjenom vrste cjepiva pri cijepljenju drugom dozom. Ako se ipak žena cijepila prvom dozom cjepiva *Vaxzevria*, moguće ju je cijepiti drugom dozom gRNK cjepivom već nakon četiri tjedna, no ipak je bolje produljiti razdoblje do primitka druge doze kako bi se smanjila vjerojatnost nuspojava.

Cijepljenje žena koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost

Znanstveno je opovrgnuta teza da cjepivo protiv COVID-19 smanjuje uspješnost zanošenja i povećava rizik od pobačaja. Protivnici cijepljenja promiču pretpostavku da proteini šiljka SARS-CoV-2 i posteljice – sincitin imaju jednake biokemijske strukture pa bi imunološka reakcija izazvana na protein šiljka također ometala ili spriječila djelovanje sincitina, proteina s važnom ulogom za pretvorbu citotrofoblasta u sinciocitotrofoblast tijekom implantacije oplođene jajne stanice. Usporedba slijeda aminokiselina nije potvrdila sličnost između ovih dvaju proteina pa je i odbačena pretpostavka o križnoj imunološkoj reakciji.⁴³ Epidemiološki pokazatelji također opovrgavaju ovu tezu, jer ni u trudnica oboljelih od COVID-19 ili cijepljenih protiv COVID-19 nije zabilježena veća učestalost ranih spontanijih pobačaja.^{21,44,45} U potonjih je još nađena i podjednaka učestalost neplaniranih trudnoća u usporedbi s općom populacijom.⁴⁶

Rezultati prospektivne studije o uspješnosti liječenja metodom prenošenja zamrznutih zametaka (FET, engl. *frozen embryo transfer*) pokazali su podjednaku stopu implantacije i urednog razvoja rane trudnoće u bolesnica s postojećim kao i onih bez postojećih protutijela na protein šiljka SARS-CoV-2 u serumu. Nisu primijećene ni razlike u skupini bolesnica s postojećim protutijelima između onih u kojih su protutijela stečena prirodno i cijepljenjem gRNK cjepivom. To upućuje na zaključak da preboljenje ili cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ne utječe na uspjeh liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom.⁴⁷

Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM) i ACOG preporučuju cijepljenje žena koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost.^{29,48} RCOG je suglasan da se žene koje planiraju trudnoću ili liječe

neplodnost cijepu uz pridržavanje preporuke o davanju prednosti gRNK cjepivima.^{31,32} Europsko udruženje za humanu reprodukciju (ESHRE) suzdržalo se od općih preporuka o cijepljenju protiv COVID-19 za žene koje ulaze u postupak liječenja, osvrnuvši se tek na žene s kliničkim rizicima od težeg oblika COVID-19 za koje savjetuje cijepljenje.⁴⁹ Hrvatska stručna društva preporučuju cijepljenje ženama koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost.⁵⁰

Cijepljenje dojilja

Dojilje su tijekom babinja također pod povećanim rizikom od razvoja težeg oblika bolesti COVID-19, jer nakon poroda kapacitet za obuzdavanje virusne infekcije raste polako kako se broj limfocita T (CD4+ i CD8+) postupno vraća na stanje prije trudnoće.²

Cijepljenjem se zaštićuje i dijete te druge osobe u okolini, jer se povećanjem otpornosti majke smanjuje rizik od prijenosa eventualne zaraze na dijete. To je važno zato što primjena cjepiva protiv COVID-19 nije odobrena za novorođenčad. Osim toga, u majčinom mlijeku dokazana su protutijela (klase IgG i IgA) potaknuta cjepivom, no još nije poznato štite li ona dojenče i koliko učinkovito.⁵¹ Radi svega prethodno navedenog, DGGG, ACOG i RCOG preporučuju cijepljenje dojilja i to osobito u babinju.^{29,32,33,52} DGGG i RCOG prioritetno savjetuju gRNK cjepivo, dok u SAD-u sva cjepiva dolaze u obzir.^{29,32,33}

Docjepljivanje i mutirane varijante SARS-COV-2

Učinkovitost zaštite cjepivom s vremenom opada za blaži oblik bolesti COVID-19, što u budućnosti nije isključeno ni za teške oblike bolesti koji zahtijevaju hospitalizaciju i liječenje u JIM-u.⁵³ To se pokušava spriječiti docjepljivanjem.

Zbog rizika od teškog oblika bolesti i smrti u trudnoći ACOG savjetuje docjepljivanje trudnica (engl. *booster*) šest mjeseci nakon završetka cijepljenja cjepivom *Comirnaty*, odnosno dva mjeseca nakon cjepiva *Janssen*.²⁹ Preporukom su obuhvaćene i trudnice cijepljene prije trudnoće. RCOG savjetuje docjepljivanje tri mjeseca nakon cijepljenja. Društva se razilaze i oko cjepiva za docjepljivanje, pa ACOG preporučuje sva u SAD-u odobrena cjepiva, a RCOG isključivo gRNK.^{29,33}

Pojava mutiranih varijanti SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost (engl. *variant of concern*, VOC), varijanti od značaja (engl. *variant of interest*, VOI) i varijanti pod nadzorom (*variants under monitoring*), među kojima su i delta varijanta (B.1.617.2) i delta plus varijanta (AY.4.2) povećala je težinu bolesti COVID-19 u trudnoći. Retrospektivna kohortna studija istražila je ishode trudnica s COVID-19 prije i nakon pojave delta varijante i utvrdila da je pojava delta varijante u trudnica dovela do porasta učestalosti teških i kritičnih oblika bolesti (13% vs. 36%, RR=2,76;

95% CI 1,73-4,40) te primitka u JIM (8% vs. 29%, RR=3,42; 95% CI 1,91-6,11).⁵⁴ Kako je u delta kohorti bilo 3% cijepljenih cjepivom *Comirnaty*, proizlazi da je u necijepljenih trudnica COVID-19 u trudnoći s delta varijantom rizičniji od bolesti uzrokovane prvobitnom varijantom SARS-CoV-2. Rezultati druge retrospektivne studije pokazuju da je u cijepljenih trudnica učestalost teških i kritičnih oblika bolesti COVID-19 (0,08% vs. 0,66%; aOR 0,10; 95% CI 0,01-0,49), te općenito pojave COVID-19 u trudnoći (1,1% vs. 3,3%; aOR 0,31; 95% CI 0,17-0,51) tijekom dominacije delta varijante smanjena u usporedbi s necijepljenim trudnicama.⁵⁵ Sve navedeno potvrđuje da cjepivo *Comirnaty* učinkovito štiti od delta varijante SARS-CoV-2 u trudnoći.

Zaključak

O cijepljenju protiv COVID-19 u trudnoći i oko trudnoće odlučuje žena osobno, no kako bi donijela informiranu odluku na temelju znanstvenih i stručnih spoznaja potrebno je da joj zdravstveni djelatnik objasni mogućnosti cijepljenja i znanstveno i stručno utemeljene sve dobrobiti kao i rizike vezane uz ponuđeno cjepivo.

Iako je prema dostupnim podacima očito da cijepljenje osigurava najbolje uvjete za očuvanje zdravlja u trudnoći i povoljne ishode trudnoće te da pruža najbolje izgleda za uredan razvoj nerođenog djeteta, iz statističkih podataka s niskim udjelima cijepljenih žena u trudnoći i oko trudnoće (29,7–77,4%) razvidno je da znatan dio trudnica oklijeva s cijepljenjem ili se odbija cijepiti.⁵⁶ Provedeno je istraživanje kojim su se utvrdili presudni čimbenici za prihvaćanje cijepljenja trudnica. Rezultati istraživanja su pokazali da je svijest trudnice o važnosti, učinkovitosti i sigurnosti cjepiva protiv COVID-19 ključna za postizanje visokih postotaka cijepnih obuhvata trudnica.⁵² Stoga bi strategija javnozdravstvene skrbi trebala uključivati kvalitetno i ciljano osmišljene aktivnosti poboljšanja prosvjeđivanja i zdravstvene pismenosti stanovništva i trudnica o nepoželjnom učinku bolesti COVID-19 u trudnoći te dostupnim mogućnostima smanjenja rizika za zarazu i teške oblike bolesti. To se može ostvariti informiranjem i savjetovanjem o učinkovitosti, sigurnosti i dobitima cijepljenja protiv COVID-19.

LITERATURA

1. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P i sur. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One*. 2021;16(5):e0251123. doi: 10.1371/journal.pone.0251123.
2. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T i sur. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2020; 370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
3. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H i sur. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1323–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
4. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A i sur. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175:817–26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
5. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C i sur. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(4):461–70. doi: 10.1111/aogs.14329.
6. Debelenko L, Katsyv A, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Hum Pathol*. 2021; 109:69–79. doi:10.1016/j.humpath.2020.12.004.
7. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A i sur. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):522.e1–522.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.
8. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A i sur. Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Feb 10. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. Online ahead of print.
9. Marton T, Hargitai B, Hunter K, Pugh M, Murray P. Massive Perivillous Fibrin Deposition and Chronic Histiocytic Intervillitis a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24:450–4. doi: 10.1177/10935266211020723.
10. Huynh A, Sehn JK, Goldfarb IT, Watkins J, Torous V, Heerema-McKenney A i sur. SARS-CoV-2 Placentitis and Intraparenchymal Thrombohematomas Among COVID-19 Infections in Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e225345. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.5345.
11. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y i sur. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13:120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
12. Uzun G, Pelzl L, Singh A, Bakchoul T. Immune-Mediated Platelet Activation in COVID-19 and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2022; 13:837629. doi: 10.3389/fimmu.2022.837629.
13. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G i sur. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 2021;326:728–35. doi: 10.1001/jama.2021.11035.
14. Astrazeneca AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 Published 23 November 2020. Dostupno na: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>. Pristupljeno 30. 11. 2021.
15. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Sažetak opisa lijekova. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu>

- pa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 30. 11. 2021.
16. *COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.CO2-S*, recombinant. European Medicines Agency Science Medicine health EMA/158424/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report COVID-19 Vaccine Janssen Updated 11 March 2021. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 30. 11. 2021.
 17. *European Medicines Agency. Nuvaxovid COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted)*. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>. Pristupljeno 16. 5. 2022.
 18. *Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A i sur.* Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183:158–68 e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
 19. *Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N i sur.* Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstetr Gynecol*. 2021;225(3):303.e1-303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.
 20. *Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J i sur.* Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 2021;325(23):2370–80. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
 21. *Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E i sur.* Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun*. 2022;13(1):2414. doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.
 22. *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
 23. *Legardy-Williams JK, Carter RJ, Goldstein ST, Jarrett OD, Szefer E, Fombah AE i sur.* Pregnancy Outcomes among Women Receiving rVSVΔ-ZEBOV-GP Ebola Vaccine during the Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(3):541–8. doi: 10.3201/eid2603.191018.
 24. *Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK i sur.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
 25. *Centers for Disease Control and Prevention.* V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry Updated December 20, 2021. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>. Pristupljeno 27. 12. 2021.
 26. *Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L i sur.* Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273–82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
 27. *Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S i sur.* Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>.
 28. *Government of the United Kingdom.* Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting Updated 10. Oct 2021. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. Pristupljeno 15. 10. 2021.
 29. *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care-Practice advisory December 2020. Updated Dec 3. 2021. Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>. Pristupljeno 3. 11. 2021.
 30. *World Health Organisation.* Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness Joint Statement from the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities and World Health Organization. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>. Pristupljeno 22. 6. 2021.
 31. *Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, Teijeira-Crespo A, Chan CK, Bates E i sur.* ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Sci. Adv*. 2021;7(49):eabl8213. doi: 10.1126/sciadv.abl8213.
 32. *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.* Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. Dostupno na: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/stellungnahmen/empfehlung-der-covid-19-impfung-fuer-schwangere-und-stillende-frauen-1347/>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
 33. *Royal College of Obstetrics and Gynecology.* COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding Updated 20 December 2021. Dostupno na: <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/>. Pristupljeno 24. 12. 2021.
 34. *Sass L, Urhoj SK, Kjærsgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Andersen AMN.* Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017;17(1):413. doi: 10.1186/s12884-017-1585-0.; 17:413-21.
 35. *Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE i sur.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
 36. *Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y i sur.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
 37. *Centers for Disease Control and Prevention.* People with Certain Medical Conditions Updated May 13, 2021. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
 38. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Cijepljenje protiv COVID-19: Najčešća pitanja i odgovori. veljača 2020. Updated svibanj 2021. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>. Pristupljeno 21. 6. 2021.

39. *Government of the United Kingdom*. COVID-19: the green book, chapter 14a-Coronavirus (COVID-19) vaccination information for public health professionals. November 2020. Updated December 14, 2021. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>. Pristupljeno 23. 12. 2021.
40. *Government of the United Kingdom*. Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting Updated 2021 May 27. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
41. *Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J i sur*. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1s: Initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS). *Lancet*. 2021;398(10295):121–30. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01420-3.
42. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Privremena dopuna preporukama o cijepljenju protiv bolesti COVID-19. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/privremena-dopuna-preporukama-o-cijepljenju-protiv-bolesti-covid-19-2/>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
43. *Kloc M, Uosef A, Kubiak JZ, Ghobrial RM*. Exaptation of Retroviral Syncytin for Development of Syncytialized Placenta, Its Limited Homology to the SARS-CoV-2 Spike Protein and Arguments against Disturbing Narrative in the Context of COVID-19 Vaccination. *Biology (Basel)*. 2021;10(3):238. doi: 10.3390/biology10030238.
44. *Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL i sur*. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021;326(16):1629–31. doi: 10.1001/jama.2021.15494.
45. *Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY i sur*. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1533–5. doi: 10.1056/NEJMc2113891.
46. *Male V*. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nature Reviews Immunology* volume 2021;21(4):200–1. doi: 10.1038/s41577-021-00525-y.
47. *Morris RS*. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F S Rep*. 2021;2(3):253–5. doi: 10.1016/j.xfre.2021.05.010.
48. *American Society for Reproductive Medicine*. ASRM COVID-19 Task Force Update #15 May 19. Dostupno na: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/asrm-covid-19-task-force-update-15/>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
49. *European Society of Human Reproduction and Embryology*. ESHRE STATEMENT ON COVID-19 vaccination and medically assisted reproduction-Statement from the ESHRE COVID-19 Working Group January 2021 Update 18 February. Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/COVID19/vaccination>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
50. *Šimunić V, Pavičić Baldani D, Zlopaša G, Roje D, Veček N*. Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski potpomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama. Zašto se treba cijepliti protiv COVIDa-19. *Medix*. 2021;149Suppl 1;1–8.
51. *Romero Ramírez DS, Lara Pérez MM, Carretero Pérez M, Suárez Hernández MI, Martín Pulido S, Pera Villacampa L i sur*. SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2021052286. doi: 10.1542/peds.2021-052286.
52. *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation*. JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) has issued advice to the UK government on the use of the coronavirus (COVID-19) Oxford/AstraZeneca vaccine for people aged under 40. Published 7 Mai 2021. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40>. Pristupljeno 21. 6. 2021.
53. *Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761–73. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
54. *Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, Battarbee AN, Casey BM, Dionne-Odom J i sur*. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant. *Obstetr Gynecol*. 2021;138(6):842–4. doi: 10.1097/AOG.0000000000004607.
55. *Morgan JA, Biggio JR Jr, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P i sur*. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstetr Gynecol*. 2022;139(1):107–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000004621.
56. *Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnas E, Łoziński T, Góra T, Siwiec N i sur*. The Approach of Pregnant Women to Vaccination Based on a COVID-19 Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):977. doi: 10.3390/medicina57090977.

