

# Gravidita, dojčenie a očkovanie proti COVID-19

(Infoletter 10)

Aktualizácia December 2021.

MUDr. Smiešková Alena <sup>1</sup>

MUDr. Schvalbová Mária <sup>2</sup>

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI <sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>AdLa s.r.o Prešov

<sup>2</sup>Imunoalergologická ambulancia Prešov

<sup>3</sup>Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

<sup>4</sup>Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

<sup>5</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin

## Tehotné ženy a očkovanie proti COVID-19

- Tehotenstvo patrí medzi **rizikové faktory vážneho priebehu COVID-19**. Tehotné ženy majú zvýšené riziko pre ťažký komplikovaný priebeh COVID-19 spojený so zvýšeným rizikom hospitalizácií (5-6% všetkých infikovaných žien vírusom SARS-CoV-2) , umelou pľúcnou ventiláciou či letality v súvisi s COVID-19.
- Podľa CDC (*Centers for Disease Control*) pre prevenciu COVID-19 z augusta 2021 je prevalencia infekcie SARS-CoV-2 u tehotných odhadovaná na 3 – 20 %, ale neexistujú dostatočné dáta pre porovnanie tehotných s netehotnými ženami s podobnou pravdepodobnosťou expozície infekciou SARS-CoV-2, teda určenie vyššej náchylnosti tehotných na túto infekciu.
- K podaniu vakcín u tehotných pristupujeme výrazne **individuálne a s rozvahou**.
- **Americká akadémia pôrodníkov a gynekológov (ACOG) odporúča**, aby tehotným a dojčiacim ženám boli podané vakcíny proti COVID-19. Aj **svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odporúča** ženám, ktoré sú tehotné, aby boli očkované, ak sú vysoko ohrozené ochorením COVID-19 (charakter práce, rizikové faktory) alebo rozvojom závažného ochorenia priebehu COVID-19. **Spoločný výbor pre očkovanie a imunizáciu Spojeného kráľovstva (JCVI, The Joint Committee on Vaccination and Immunisation)** uznáva, že **potenciálne výhody očkovania sú pre tehotné ženy obzvlášť dôležité** a zaraďuje tam ženy, u ktorých je veľmi vysoké riziko infekcie alebo osoby s rizikovými komorbiditami pre komplikovaný priebeh ochorenia COVID-19.
- Medzi dôležité aspekty, ktoré zvažujeme pri otázke možného očkovania tehotnej je úroveň aktivity a šírenia sa vírusu v komunite, potenciálna účinnosť vakcíny, riziko a potenciónalna závažnosť choroby u matky vrátane účinkov choroby na plod a novorodenca a v neposlednom rade bezpečnosť vakcíny pre tehotnú ženu a plod.
- **Rizikovými faktormi v gravidite** sú:
  - vek nad 35 rokov,
  - obezita (BMI viac ako 35 kg/m<sup>2</sup>),
  - pregestačný diabetes mellitus,
  - preexistujúca hypertenzia,

- závažné chronické a onkologické ochorenia,
- astma bronchiale,
- akákoľvek riziková tehotnosť,
- Do úvahy by malo byť brané aj profesionálne riziko nákazy (zdravotníctvo, sociálne služby, školstvo a pod.).
- Tehotné osoby sú v „imunokompromitovanom“ stave, čo ich robí zraniteľnejšími voči závažným prejavom a komplikáciám spôsobenému vírusom SARS-CoV-2.
- Medzi najrizikovejšie patria tehotné ženy s komorbiditami a tehotné ku koncu druhého a v treťom trimestri tehotenstva.
- Vysoká miera rizika je ale aj v období včasného šestonedelia (v závislosti od modality pôrodu, výskytu pôrodných alebo popôrodných komplikácií a aktuálnej epidemiologickej situácie – keďže prenos SARS-CoV-2 je aj nozokomiálny).
- U gravidných pacientiek s COVID-19 sú opisované aj iné komplikácie ako je **vyššia pravdepodobnosť predčasného pôrodu, fetálna malperfúzia, predčasná ruptúra plodových obalov** a iné patologické nálezy na placentu.
- **Dôkazy o bezpečnosti a účinnosti očkovania proti COVID-19 počas tehotenstva pribúdajú.** Ukazujú, že prínosy očkovania proti COVID-19 prevažujú nad akýmkoľvek známymi alebo potenciálnymi rizikami očkovania počas tehotenstva.
- Vakcíny COVID-19 nespôsobujú infekciu COVID-19, a to ani u tehotných žien alebo ich detí. Žiadna z vakcín proti COVID-19 neobsahuje živý vírus a nemôže teda spôsobiť infekciu COVID-19.
- V súčasnosti prebiehajú alebo sa plánujú ďalšie klinické štúdie o bezpečnosti vakcín proti COVID-19 a o tom, ako dobre fungujú u tehotných žien. Výrobcovia vakcín tiež zhromažďujú a prehodnocujú údaje z ukončených klinických štúdií od žien, ktoré boli očkované a otehotneli počas štúdie.
- **CDC (Centers for Disease Control) odporúča, aby všetky tehotné pacientky boli očkované proti COVID-19.** Toto odporúčanie je založené na stále viac upokojujúcich údajoch týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti vakcín proti COVID-19 počas tehotenstva, ako aj na údajoch, že samotné tehotenstvo je spojené so zvýšeným rizikom závažnej infekcie (pridelenie vakcíny CDC úrovne 1c).
- CDC odporúča tehotným ženám **podanie aj posilňovacej (t.j. tretej) dávky vakcíny**, ak majú nárok, pretože sú vystavené vysokému riziku závažného ochorenia COVID-19. Orgány verejného zdravotníctva v Spojených štátoch uviedli, že tehotné osoby, ktoré dostali sériu základnej vakcíny mRNA, môžu dostať posilňovaciu dávku vakcíny COVID-19  $\geq 6$  mesiacov po dokončení základnej série. Ženy, ktorí dostali základné očkovanie vakcínou Janssen/Johnson&Johnson<sup>®</sup> COVID-19, by mali dostať jednu posilňovaciu dávku akejkoľvek vakcíny COVID-19 o  $\geq 2$  mesiace neskôr. **Ako posilňovaciu dávku možno použiť akúkoľvek schválenú alebo autorizovanú vakcínu proti COVID-19 (Comirnaty<sup>®</sup>, Spikevax<sup>®</sup> alebo Janssen<sup>®</sup>).**
- Aj **Spoločný výbor pre očkovanie a imunizáciu Spojeného kráľovstva (JCVI, The Joint Committee on Vaccination and Immunisation)**, odporúča, aby sa posilňovacia dávka vakcíny podala najskôr šesť mesiacov po druhej dávke vakcíny. Odporúčajú všetkým tehotným ženám, ktoré majú nárok na preočkovanie proti COVID-19, aby ho absolvovali, pretože poskytuje najlepšiu ochranu pred vírusom pre ženu aj plod.

- CDC aj naďalej sleduje ženy očkované počas všetkých trimestrov tehotenstva, aby lepšie pochopili účinky na tehotenstvo a deti. Viac ako 139 000 účastníkov *CDC's V-safe After Vaccination Health Checker* uviedlo, že boli v čase očkovania tehotné. Register *V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Register* má údaje o 827 dokončených tehotenstvách (väčšinou medzi ľuďmi očkovanými v treťom trimestri), bez zjavných varovných bezpečnostných signálov, pokiaľ ide o potrat, vrodené anomálie, rast plodu, predčasný pôrod, mŕtvorodený plod alebo novorodeneckú úmrtnosť.
- Skoré údaje ukazujú, že podávanie mRNA vakcíny COVID-19 počas tehotenstva znižuje riziko infekcie. Nedávne štúdie z Izraela porovnávali ženy, ktoré boli tehotné a dostali mRNA vakcínu COVID-19 so ženami, ktoré tak neurobili. Vedci zistili, že očkovanie znižuje riziko infekcie vírusom, ktorý spôsobuje COVID-19.
- Očkovanie počas tehotenstva vytvára protilátky, ktoré môžu chrániť dieťa. Podanie mRNA vakcíny proti COVID-19 počas tehotenstva vedie k porovnateľnej imunitnej odpovedi ako u netehotných žien rovnakého veku. Vytvorené protilátky sú následne aktívnym transportom prenášané cez placentu do plodu a následne poskytujú pasívnu ochranu dieťaťu počas prvých mesiacov života. Na kvantifikovanie stupňa takto poskytnutej ochrany prebiehajú aktuálne štúdie a klinické pozorovania.
- V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa nezistili žiadne obavy týkajúce sa bezpečnosti. Štúdie na zvieratách, ktoré dostali vakcínu Spikevax<sup>®</sup>, Comirnaty<sup>®</sup> alebo Janssen/Johnson&Johnson<sup>®</sup> pred alebo počas tehotenstva, nezistili žiadne bezpečnostné riziká u gravidných zvierat alebo ich mláďat.
- Včasné údaje o bezpečnosti očkovania mRNA vakcína proti COVID-19 (Moderna alebo Pfizer-BioNTech) počas tehotenstva sú upokojujúce a povzbudivé.
  - Včasné údaje z troch systémov monitorovania bezpečnosti nezistili žiadne varovné bezpečnostné signály u žien, ktoré dostali vakcínu mRNA COVID-19 v tehotenstve, alebo u ich detí.
  - Vedci nezistili zvýšené riziko potratu u žien, ktoré dostali mRNA vakcínu COVID-19 tesne pred a počas skorého tehotenstva (pred 20. týždňom tehotenstva).
  - Monitorovanie očkovania proti COVID-19 počas tehotenstva naďalej prebieha.
- V súčasnosti dostupné vakcíny na prevenciu COVID-19 podľa všetkých doposiaľ publikovaných štúdií a klinických pozorovaní neovplyvňujú plodnosť.

### **Desatoro očkovania proti COVID-19 v gravidite:**

1. Pri zvažovaní očkovania tehotnej ženy je potrebné hodnotiť možné prínosy, ktoré majú prevažovať nad akýmkoľvek možnými rizikami pre matku a plod. V súčasnosti máme k dispozícii nielen výsledky z registrov ale aj z klinických štúdií, ktoré potvrdzujú bezpečnosť aj účinnosť očkovania proti COVID-19 aj u tehotných žien.
2. V súčasnosti mnohé medzinárodné odborné a vedecké inštitúcie odporúčajú očkovanie proti COVID-19 pre všetky tehotné ženy.

3. Tehotné ženy, ktoré majú po očkovaní horúčku, by mali byť poučené, aby užívali vhodné antipyretiká (t.j. paracetamol). Zároveň je potrebná dbať na pitný režim a dostatočný príjem tekutín.
4. **Žiadna z vakcín nie je preferovaná**, ale mal by sa rešpektovať vek tehotnej ženy a vekové obmedzenia týkajúce sa konkrétnej vakcíny.
5. U tehotných žien by iné neživé vakcíny vrátane Tdap a chrípky mali byť **odložené o 14 dní** po podaní vakcíny proti COVID-19, kvôli prípadným očakávaným vedľajším účinkom. Akokoľvek, v súčasnosti je možné aj súčasné podanie vakcíny proti COVID-19 a napr. proti chrípke, každá do iného ramena.
6. **Anti-D-imunoglobulín** sa môže podávať **súčasne** s vakcínou proti COVID-19, pretože neovplyvňuje imunitnú odpoveď na vakcínu.
7. V prípade **plánovania gravidity** u žien z rizikových a profesionálnych skupín sa očkovanie **odporúča**.
8. Po podaní oboch dávok vakcíny **nie je potrebné odkladať tehotenstvo**. Nie je potrebné dodržiavať špecifický interval medzi očkovaním a počatím.
9. Ak žena otehotnie po prvej dávke vakcíny, odporúča sa podať aj druhú dávku danej vakcíny (resp. dokončiť danú vakcinačnú schému), a to buď v štandardnom odporúčanom intervale, prípadne po ukončení 12. týždni tehotnosti. Ak tehotnej žene vychádza podanie tretej posilňujúcej dávky, má ju dostať.
10. Rutinné tehotenské testy pred podaním vakcíny sa neodporúčajú.

#### Vedľajšie účinky vakcín proti COVID-19 a tehotné ženy

- Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť po podaní ktorejkoľvek z dostupných vakcín, najmä po druhej dávke. Po očkovaní mRNA vakcínami (vakcíny spoločnosti Moderna a Pfizer-BioNTech) tehotné ženy nehlásili odlišné vedľajšie účinky od netehotných.
- V prípade horúčky je odporúčané použitie paracetamolu, pretože samotná horúčka môže nepriaznivo ovplyvniť priebeh tehotenstva.
- V prípade anamnézy anafylaxie na akúkoľvek očkovaciu látku alebo injekčnú liečbu (intramuskulárnu, intravenóznou alebo subkutánnu) sa postupuje prísne individuálne a v prípade alergickej reakcie sa postupuje *lege artis* ako u netehotnej.

#### Kontraindikácie a obmedzenia

- Pre túto špecifickú skupinu platia **univerzálne kontraindikácie pre očkovanie proti Covid 19**.
- Ak očkovanie tehotnej ženy nie je možné, je vhodné zabezpečiť nepriamu **ochranu očkovaním blízkych osôb**.

#### Dojčiace ženy a očkovanie proti COVID-19

- ACOG odporúča, aby **vakcíny proti COVID-19 boli ponúknuté aj dojčiacim ženám**, keď spĺňajú kritériá na podanie vakcíny na základe prioritných skupín v ACIP.

- **Po podaní vakcíny nie je potrebné prerušenie dojčenia.** Podobne nie je potrebné odkladať očkovanie dieťaťa v rámci Národného imunizačného programu.
- Mnohé odborné aj medzinárodné inštitúcie odporúčajú očkovanie proti COVID-19 aj u tehotných a dojčiacich žien s vyhodnotením prínosu vo vzťahu k riziku vedľajších príhod, na druhej strane vakcíny by mali byť, v prípade záujmu, dostupné tehotným aj dojčiacim ženám, ktoré spĺňajú kritéria na očkovanie na základe prioritných a rizikových skupín.
- Očkovanie proti ochoreniu COVID-19 odporúčame všetkým tehotným ženám čo najskôr, než odkladať očkovanie až po pôrode alebo po dojčení (1B stupeň odporúčania). Toto odporúčanie je založené na stále viac upokojujúcich údajoch týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti vakcín COVID-19 počas tehotenstva, ako aj na údajoch, že samotné tehotenstvo je spojené so zvýšeným rizikom závažnej infekcie (pridelenie CDC úrovne 1C). Vakcíny proti SARS-CoV-2, ktoré sú klinicky dostupné, neobsahujú vírus, ktorý sa replikuje; teda nespôsobujú ochorenie, ale môžu sa vyskytnúť nešpecifické vedľajšie účinky z aktivácie imunitného systému

**Použitie monoklonálnych protilátok REGEN-COV2 (kasirivimab/imdevimab) v liečbe tehotných alebo dojčiacich žien s preukázanou symptomatickou infekciou SARS-CoV-2**

- **Gravidita** patrí okrem iných faktorov (vek nad 65 rokov, obezita, chronické ochorenia obličiek, diabetes mellitus, imunosupresívna liečba, chronické kardiovaskulárne, pľúcne, neurologické a mnohé iné ochorenia) k jednému z kľúčových kritérií pre splnenie indikácie na použitie monoklonálnych protilátok **REGEN-COV2**.
- **Podľa SPC lieku REGEN-COV2** je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o použití zmesi kasirivimabu a imdevimabu **u gravidných žien**. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili, avšak v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorej boli použité **aj tkanivá ľudského plodu, sa nezistila žiadna klinicky závažná väzba kasirivimabu a imdevimabu**. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG<sub>1</sub>) prechádzajú placentárnou bariérou, a preto existuje možnosť prechodu kasirivimabu a imdevimabu z matky na vyvíjajúci sa plod. Nie je známe, či sa tento potenciálny prechod kasirivimabu a imdevimabu premietne do prínosu alebo rizika liečby pre vyvíjajúci sa plod.
- K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti kasirivimabu a/alebo imdevimabu v **ľudskom mlieku** alebo v zvieracom mlieku, o ich účinkoch na dojčené dieťa alebo o ich účinkoch na tvorbu mlieka. Je známe, že matkine IgG protilátky sú prítomné v ľudskom mlieku. Pri zohľadňovaní prínosov dojčenia pre vývin a zdravie dieťaťa je tiež potrebné vziať do úvahy klinickú potrebu kasirivimabu a imdevimabu u matky a akékoľvek možné nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa, vyplývajúce z liečby kasirivimabom a imdevimabom alebo zo základného ochorenia matky. Dojčiace ženy s COVID-19 majú dodržiavať opatrenia, ktoré sú v súlade s klinickými odporúčaniami, aby predišli expozícii dojčať a ochoreniu COVID-19.
- Pri liečbe tehotných a dojčiacich žien so symptomatickou a verifikovanou infekciou COVID-19 a zároveň pri neprítomnosti protilátok proti SARS-CoV-2 je vhodné a odporúčané použitie monoklonálnych protilátok **REGEN-COV2** (kasirivimab a imdevimab) **jednorázovou i.v. infúziou, a to v dávke do 8 g**.

- Vzhľadom na evaluáciu farmakodynamiky počas klinického skúšania sa hodnotili kasirivimab a imdevimab v dávkach až 6,66-násobne vyšších ako je najnižšia odporúčaná dávka (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) u ambulantných pacientov s COVID-19. Bola zistená plochá krivka vyjadrujúca vzťah dávka-odpoveď (t. j. závislosť odpovede na liečbu od veľkosti dávky) z hľadiska účinnosti pri všetkých dávkach kasirivimabu a imdevimabu, a to na základe vírusovej záťaže a klinických výsledkov.
- Podľa recentných dát nie je dôvod predpokladať, že by bol účinok monoklonálnych protilátok v tehotenstve odlišný od tých žien, ktoré tehotné nie sú. Údaje o bezpečnosti monoklonálnych protilátok v tehotenstve boli už predtým hodnotené v rôznych kohortových a registrových štúdiách, ktoré naznačujú, že expozícia v gravidite nie je spojená so zvýšeným rizikom nepriaznivých následkov v porovnaní s neexponovanými tehotnými s rovnakými základnými ochoreniami. Toto podporuje aj konsenzuálna správa o použití imunosupresív a biologických liekov počas tehotenstva a laktácie.
- Na základe týchto poznatkov odporúčame použitie REGEN-COV2 u tehotných žien na základe platného súhrnu charakteristických vlastností lieku s ohľadom na klinický stav pacienta a dostupné laboratórne vyšetrenia.

#### Literatúra:

- Jeseňák M., Urbančíková I., Košťuriak R.: Vademékum očkovania proti COVID-19. Bratislava: A-medi management s.r.o., 2021, 1. vydanie, 188 ss.
- CDC: COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding Updated Nov. 19, 2021
- SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy.
- UpToDate: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. Last update: Mar 09, 2021.
- UpToDate: COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. Last updated: Nov 23, 2021.
- Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcome. Int J Gynecol Obstet 2021;152:291-298.
- Chen F, Zhu S, Dai Z et al. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. Hum Reprod 2021 [in press].
- Hillson K, Clemens SC, Madhi SA, et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. Lancet 2021;398:1683.
- Mbaeyi S, Oliver SE, Collins JP, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines - United States, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70:1545.
- Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy and preconception and risk of self-reported spontaneous abortions, CDC v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy. Research Square 2021 [preprint].
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html> (Accessed on August 12, 2021).
- Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med 2021; 384:2273.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021 [preprint].