



HZJZ

HRVATSKI ZAVOD
ZA JAVNO ZDRAVSTVO

Rockefellerova 7
HR-10000 Zagreb

T: +385 1 4863 222

F: +385 1 4863 366

www.hzjz.hr

Zagreb, 22. rujna 2021.

Preporuke za primjenu treće doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba izvan odobrene indikacije (*off label*)

Trenutno dostupni podaci o učinkovitosti cjepiva i trajanju zaštite protiv COVID-19 upućuju da su sva cjepiva odobrena za primjenu u EU **visoko učinkovita u smanjenju rizika od hospitalizacija, teških oblika bolesti i smrti**, čak i kad se radi o epidemiološkoj situaciji obilježenoj dominacijom delta varijante virusa kakva je trenutno u Hrvatskoj. To upućuje da ne postoji žurna potreba za primjenom *booster* doze cjepiva potpuno cijepljenim osobama u općoj populaciji.

U sklopu programa cijepljenja protiv bolesti COVID-19 i strategije zaštite cjepivom najugroženijih skupina u smislu sprečavanja ozbiljne bolesti koja može rezultirati dugotrajnim posljedicama važno je obratiti pažnju na određene kategorije imunokompromitiranih osoba. Naime, osobe s imunokompromitirajućim stanjima ili osobe koje uzimaju imunosupresivne lijekove ili terapije izložene su povećanom riziku razvoja teških oblika bolesti COVID-19. Trenutačno odobrena cjepiva protiv COVID-19 u EU nisu živa cjepiva i stoga se mogu sigurno davati osobama s oslabljenim imunološkim sustavom.

1. Sažetak dokaza o primjeni dvije doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Učinkovitost dvije doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Rezultati trenutno dostupnih istraživanja ukazuju da je učinkovitost cjepiva niža u određenih kategorija imunokompromitiranih osoba u odnosu na ne-imunokompromitirane osobe. Primjerice, u primatelja transplantiranih solidnih organa, osoba s aktivnim hematološkim malignim bolestima ili malignim bolestima solidnih organa učinkovitost cjepiva Comirnaty ili Spikevax iznosila je 51.2%. Analiza je provedena tijekom razdoblja kada je u populaciji dominirala alfa varijanta virusa.

Imunogenost dvije doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Serokonverzija nakon cijepljenja kod imunokompromitiranih osoba varira ovisno o specifičnim stanjima i/ili imunosupresivnoj terapiji. Nisu sve imunokompromitirane populacije detaljno istraživane. Neka su istraživanja pokazala da je imunogenost značajno smanjena kod dijela imunokompromitiranih odraslih osoba u usporedbi sa zdravim primateljima cjepiva. To se osobito pokazalo kod osoba s malignim bolestima (solidnim i hematološkim), multiplom sklerozom sa imunosupresivnom terapijom, osoba sa transplantacijom solidnih organa i osoba sa primarnom imunodeficijencom. Klinički značaj ove razlike u serokonverziji i njezin utjecaj na učinkovitost cjepiva nije poznat.



Sigurnost dvije doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Sigurnosni profil COVID-19 cjepiva u opservacijskim istraživanjima u imunokompromitiranih bio je usporediv s onim u općoj populaciji, bez dosad zabilježenih neočekivanih ili ozbiljnih sigurnosnih signala.

2. Sažetak dokaza o primjeni dodatne doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Djelotvornost/učinkovitost dodatne doze cjepiva protiv COVID-19 nakon primarne serije od 2 doze u imunokompromitiranih osoba

Trenutno nema podataka o djelotvornosti/ učinkovitosti dodatne doze cjepiva protiv COVID-19 nakon primarne serije od 1 ili 2 doze u imunokompromitiranih osoba.

Imunogenost dodatne doze cjepiva protiv COVID-19 nakon primarne serije od 2 doze u imunokompromitiranih osoba

Novi dokazi ukazuju da se nakon primjene treće doze mRNA cjepiva povećava humoralni imunološki odgovor kod odraslih osoba s imunokompromitirajućim stanjima, iako stupanj porasta varira u različitim istraživanjima i ovisi o vrsti imunokompromitirajućeg stanja i/ili liječenju. Ove su studije uglavnom procjenjivale serokonverziju kod osoba s transplantacijom solidnih organa, oboljelih od hematoloških zloćudnih tumora i osoba na hemodijalizi. Najveći porast udjela onih koji su serokonvertirali nakon treće doze bio je kod osoba s transplantacijom solidnih organa. U većini studija sve tri doze bile su mRNA cjepiva. Neki su pojedinci primili cjepivo AstraZeneca ili Janssen kao treću dozu, međutim podaci specifični za ta cjepiva kao dodatne doze nisu dostupni. U nekim studijama, iako je porast udjela onih koji su izvršili serokonverziju bio mali, nakon treće doze srednji titar antitijela porastao je u odnosu na titar nakon druge doze. Zbog razlika u populacijama koje su proučavane postoji značajna heterogenost među navedenim istraživanjima. S obzirom na ograničenu količinu dosadašnjih studija i nedostatak definiranog imunološkog korelata zaštite, postoje ograničenja u tumačenju značaja ovih rezultata.

Sigurnost dodatne doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

U trenutno dostupnim studijama koje su provedene na odraslim osobama (pacijenti s transplantiranim solidnim organima, osobe na dijalizi, oboljeli od hematoloških i nehematoloških karcinoma), reaktogenost treće doze cjepiva protiv COVID-19 bila je slična onoj kod prethodnih doza. U gotovo svim studijama kao treća doza primjenjivalo se mRNA cjepivo. Nakon cijepjenja nije zabilježeno pogoršanje osnovne bolesti, no zabilježeno je nekoliko slučajeva bolesti presatka protiv primaoca (*graft versus host disease - GvHD*). Bez necijepljenih kontrola, međutim, u ovom trenutku nije moguće utvrditi može li primanje treće doze cjepiva protiv COVID-19 biti potencijalno povezano s povećanim rizikom bolesti GvHR u ovoj populaciji. Smatra se da ozbiljne nuspojave nisu bile povezane s cjepivom. Ograničenja ovih studija uključuju malu veličinu uzorka, kratko razdoblje praćenja i heterogene populacije/scheme cijepjenja. Zbog male veličine ovih studija i ograničenog vremena praćenja, pojavnost rijetkih nuspojava nakon primjene dodatne doze nije poznata. Prema trenutno dostupnim podacima rizik miokarditisa i/ili perikarditisa nakon primanja mRNA cjepiva protiv COVID-19 češće se prijavljuje nakon druge doze nego nakon prve doze. Rizik od miokarditisa i/ili perikarditisa povezan s dodatnom dozom mRNA cjepiva, uključujući i kada se daje imunokompromitiranim osobama, zasad je nepoznat.



3. Preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 u imunokompromitiranih osoba

Za osobe s **umjerenom do teškom imunosupresijom** koje još **nisu cijepljene** protiv bolesti COVID-19 preporuča se cijepljenje primarnom serijom od tri doze odobrenog cjepiva protiv mRNA u odobrenim dobnim skupinama.

Za osobe s **umjerenom do teškom imunosupresijom** koje su **prethodno primile cjelovitu shemu** cijepljenja protiv bolesti COVID-19 s 1 (Janssen cjepivo) ili 2 doze (s homolognim ili heterolognim rasporedom cjepiva mRNA ili virusnih vektora) u odobrenim dobnim skupinama, preporuča se ponuditi dodatnu dozu odobrenog mRNA cjepiva.

Umjereni do teški imunosupresivni uključuju, ali nije ograničena, **osobe sa sljedećim stanjima:**

- aktivno liječenje solidnih tumorskih i hematoloških zloćudnih bolesti
- osobe na hemodijalizi
- osobe kojima je transplantiran solidni organ te se primjenjuje imunosupresivna terapija
- primjena CAR-T stanica ili transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (unutar 2 godine nakon transplantacije ili uzimanja imunosupresivne terapije)
- umjereni ili teški primarni imunodeficijenciji (npr. DiGeorgeov sindrom, Wiskott-Aldrichov sindrom)
- uznapredovala ili neliječena HIV infekcija (osobe s HIV-om i brojem CD4 stanica $<200/\text{mm}^3$, anamneza AIDS indikatorskih bolesti bez imunološke rekonstitucije te kliničke manifestacije infekcije HIV-om)
- aktivno liječenje visokim dozama kortikosteroida (tj. ≥ 20 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno ako se primjenjuje ≥ 2 tjedna; ≥ 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno dulje od tjedan dana), alkilirajućim agensima, antimetabolitima, imunosupresivnim lijekovima radi transplantacije, primjena kemoterapije u terapiji raka koja je klasificirana kao jako imunosupresivna, blokatori tumor-nekrotizirajućeg faktora (TNF blokatori) i drugi biološki lijekovi koji imaju imunosupresivno ili imunomodulacijsko djelovanje

Vrijeme davanja treće doze odluka je specijaliste koji osobu liječi. Općenito, cjepiva koja se primjenjuju u razdobljima minimalne imunosupresije (gdje je to moguće) imaju veću vjerojatnost stvaranja boljeg imunološkog odgovora. Potrebno je uzeti u obzir da se treća doza primjenjuje sa minimalnim razmakom od 8 tjedana u odnosu na drugu dozu, uzimajući u obzir da u trenutku primjene cjepiva razina imunosupresije bude najniža moguća. Interval duži od minimalnog između doza vjerojatno će rezultirati boljim imunološkim odgovorom. Međutim, odgađanje cijepljenja protiv bolesti COVID-19 kako bi se povećao imunološki odgovor (uključujući odgodu davanja dodatne doze) potrebno je odvagovati u odnosu na produljeno razdoblje osjetljivosti, uzimajući u obzir i čimbenike rizika za izloženost (uključujući lokalnu epidemiološku situaciju i širenje varijanti od značaja) i rizik od infekcije i kasnijih ozbiljnih komplikacija bolesti COVID-19. Neke osobe s oslabljenim imunološkim sustavom mogu biti i dalje osjetljive nakon prve ili dvije doze primarne serije, pa će se i njihovo razdoblje osjetljivosti do primanja dodatne doze također povećati ako se poveća interval između doza.



Učinkovitost/djelotvornost dodatne doze cjeviva protiv COVID-19 nakon serije od 1 ili 2 doze u osoba s oslabljenim imunitetom trenutno je nepoznata. Može se pojaviti i smanjeni imunološki odgovor na dodatnu dozu. Stoga bi se osobe s oslabljenim imunološkim sustavom trebale i dalje dosljedno **pridržavati preporučenih mjera za prevenciju i kontrolu infekcije i prijenosa SARS-CoV-2**. Također je važno da se cijepe članovi kućanstva, zdravstveni radnici koji pružaju skrb i drugi bliski kontakti imunokompromitiranih osoba kako bi im se pružila neizravna zaštita.

Korisnost serološkog testiranja ili testiranje staničnog imuniteta za procjenu imunološkog odgovora na cijepljenje i usmjeravanje kliničke skrbi (npr. kao dio procjene potrebe za dodatnom dozom) nije utvrđena. Trenutno se **ne preporučuje serološko testiranje ili testiranje staničnog imuniteta** izvan konteksta istraživanja.

Davanje treće doze određenim kategorijama imunokompromitiranih osoba treba razlikovati od davanja tzv. *booster* doza. Treća doza primjenjuje se zbog ograničenog, tj. slabijeg imunološkog odgovora. Treću dozu treba shvatiti kao dodatnu dozu osobama za koje je pretpostaviti da nisu razvile potpuni ili zadovoljavajući imunološki odgovor. Za razliku od dodatne treće doze, *booster* doza je doza cjeviva koja se primjenjuje s većim vremenskim odmakom od primarne serije cijepljenja kako bi se produžila duljina trajanja zaštite stečene primarnim cijepljenjem.