



HZJZ

HRVATSKI ZAVOD
ZA JAVNO ZDRAVSTVO

Rockefellerova 7
HR-10000 Zagreb

T: +385 1 4863 222

F: +385 1 4863 366

www.hzjz.hr

Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Zagreb, 12. listopada 2021.

Preporuke za primjenu treće doze u imunokompromitiranih osoba i docjepljivanje protiv bolesti COVID-19

Preporuke za primjenu treće doze cjepiva protiv COVID-19 u imunokompromitiranih osoba:

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 doze, docjepna *booster* doza je doza cjepiva koja se primjenjuje s većim vremenskim odmakom od primarne serije cijepjenja kako bi se produžila duljina trajanja zaštite stečene primarnim cijepjenjem.

U sklopu programa cijepjenja 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. Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) pri EMA-i zaključilo je 4. listopada 2021. da dodatna, treća doza cjepiva Comirnaty (proizvođača BioNTech/Pfizer) i Spikevax (proizvođača Moderna) protiv bolesti COVID-19 može biti primijenjena u osoba sa značajno oslabljenim imunološkim sustavom.

Za osobe s **umjerenom do teškom imunosupresijom** koje još **nisu cijepjene** protiv bolesti COVID-19 preporuča se cijepjenje 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** cijepjenja 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.

Umjerena do teška imunosupresija uključuje, 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)
- umjerena ili teška primarna imunodeficijencija (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 za svaku imunokompromitiranu osobu, 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 cijepjenja protiv bolesti COVID-19 kako bi se povećao imunološki odgovor (uključujući odgodu davanja dodatne doze) potrebno je odvagnuti 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 cjepiva 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.

Preporuke za docjepljivanje protiv bolesti COVID-19 osoba koje su završile primarno cijepljenje:

U nastavku donosimo preporuke i obrazloženje za docjepljivanje osoba koje su završile primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19, tj. koje su primile dvije doze cjepiva Comirnaty, Spikevax ili Vaxzevrie ili jednu dozu Janssenova cjepiva.

Europska agencija za lijekove (EMA) objavila je 4. listopada 2021. godine ocjenu primjene treće doze cjepiva Comirnaty pri čemu je važno razlikovati radi li se o trećoj dozi primarnog cijepljenja kod imunokompromitiranih osoba ili o trećoj dozi koja je docjepljivanje u osoba koje su primile primarnu shemu cijepljenja. U tijeku je i ocjena primjene *booster* doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax.

Prema ocjeni EMA-e, koju možete naći na ovoj poveznici:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

a prijevod na stanici HALMED-a ovdje: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2021/EMA-objavila-preporuku-o-primjeni-dodatne-doze-cjepiva-Comirnaty-i-Spikevax-te-booster-doze-cjepiva-Comirnaty/2724>

cjepivo Comirnaty može se razmotriti kao docjepna (*booster*) doza u osoba u dobi od 18 godina i više najmanje 6 mjeseci nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty.

EMA nije razmatrala primjenu cjepiva Comirnaty kao docjepne doze nakon primjene drugih cjepiva.

Međutim, kombinirana shema cijepljenja u primarnom slijedu cijepljenja je ispitivana korištenjem Comirnaty cjepiva kao jednog od dvije doze i pokazalo se da je imunogenost primjene dva različita cjepiva jednako dobra, ako ne i bolja nego nakon primjene dvije doze istog cjepiva za primarno cijepljenje. Doduše, također se uočilo i da se uobičajene nuspojave cijepljenja javljaju u većem postotku cijepljenih kombiniranom shemom u odnosu na primjenu istog cjepiva za dvije doze.

Donosimo preporuku o docjepljivanju protiv bolesti COVID-19:

Preporučujemo docjepljivanje protiv bolesti COVID-19 sljedećim kategorijama stanovništva:

- a. korisnicima domova za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom
- b. radnicima zaposlenim kod pružatelja usluge smještaja za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom i kod drugih pružatelja usluge smještaja



- c. zdravstvenim radnicima koji izravno skrbe o pacijentima: bilo koja razina zdravstvene zaštite
- d. svim osobama u dobi 65 i više godina,
- e. svim osobama u dobi 18 i više godina koje dijele kućanstvo s imunokompromitiranim i izrazito osjetljivim osobama,
- f. svim osobama u dobi 18 i više godina koje boluju od kroničnih bolesti koje uvećavaju rizik za teže oblike bolesti COVID-19.

Uzimajući u obzir specifičnosti zdravstvenog stanja kao i obiteljskog i radnog okruženja koji mogu biti važni u donošenju odluke o cijepljenju, sve osobe u dobi 18 i više godina u kojih je proteklo najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja mogu se docijepiti nakon konzultacije s liječnikom.

Osobama koje su preboljele COVID-19 te su nakon preboljenja započele i završile primarno cijepljenje, nije potrebna treća doza.

Kada docijepiti:

Cjepivom Comirnaty preporučuje se docijepiti **minimalno** šest mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja.

Kojim cjepivom docijepiti:

S obzirom na to da je

- EMA dala odobrenje za primjenu docjepne doze samo za cjepivo Comirnaty, a
 - kod dvodoznih shema cijepljenja se pokazalo da se kombiniranom shemom dva različita cjepiva postiže viša imunogenost nego pri primjeni dvije doze istog cjepiva,
- smatramo da je trenutno opravdano primijeniti samo cjepivo **Comirnaty** za docjepljivanje neovisno o tome kojim je cjevivom provedeno primarno cijepljenje.

S obzirom na to da je Sažetak opisa svojstava lijeka za cjepivo Comirnaty revidiran na način da se dozvoli mogućnost primjene docjepne doze u osoba koje su ranije primile dvije doze cjepiva Comirnaty, primjena treće doze je u skladu s revizijom odobrenja.

Za osobe koje su se primarno cijepile drugim cjevivima, docjepljivanje cjevivom Comirnaty izlazi izvan odobrenih indikacija, tj. radi se o *off-label* primjeni koju smatramo opravdanom na temelju dostupnih medicinskih znanja.

Očekuje se uskoro i ocjena primjene treće doze cjepiva Spikevax te ćemo u skladu s ocjenom revidirati ove preporuke.



U skladu s ovim preporukama, revidirat će se stručne preporuke za karantenu i izolaciju te administrativne preporuke vezane uz trajanje potvrda o cijepljenju na način da se uvaži primjena treće doze i produlji trajanje izuzeća od restrikcija temeljeno na cijepljenju.

Organizacija cijepljenja:

Za docijepljivanje i primjenu treće doze protiv bolesti COVID-19 građani mogu koristiti sve dostupne mogućnosti kao i za primarno cijepljenje: punktovi za cijepljenje bez najavljanja (popisi su objavljeni na mrežnim stranicama zavoda za javno zdravstvo), izabrani liječnik obiteljske medicine i sl.

Organizacija cijepljenja „na licu mjesta“:

- a. korisnika domova za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom
- b. radnika zaposlenim kod pružatelja usluge smještaja za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom i kod drugih pružatelja usluge smještaja
- c. zdravstvenih radnika koji izravno skrbe o pacijentima: bilo koja razina zdravstvene zaštite

Docijepljivanje navedenih prioriternih kategorija (a, b i c) potrebno je organizirati kao i u prvoj fazi primarnog cijepljenja po principu cijepljenja „na licu mjesta“: kod pružatelja usluge smještaja za korisnike i radnike (a. i b.) i u zdravstvenim ustanovama za zdravstvene radnike (c.).

Još jednom napominjemo da je prioritet cijepiti s dvije doze (jednom dozom u slučaju Janssenova cjepiva) one osobe koje se još nisu cijepile.