

ŠTO KLINIČAR TREBA ZNATI O CIJEPLJENJU PROTIV COVID-19

Adaptirano prema preporukama CDC-a koje su izdane 18.12.2020 i 13.12.2020:

https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_121820.asp

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pfizer-biontech-vaccine-what-Clinicians-need-to-know.pdf>

pripremili: prof dr Josip Begovac i Zoran Radošević

PFIZER-BIONTECH COVID-19 CJEPIVO

- Lipidno mRNA cjepivo koje kodira protein šiljastih izdanaka
 - protein šiljastih izdanaka: pomaže vezanju i prodiranju virusa u stanice
- Cijepljenje inducira antitijela koja mogu blokirati ulazak SARS-CoV-2 u stanice, čime se sprječava infekcija
- Uprava za hranu i lijekove SAD-a (FDA) izdala je odobrenje za hitnu uporabu cjepiva 13. prosinca 2020., za uporabu u osoba starijih od 16 godina

Što je mRNA cjepivo protiv COVID-19?

- mRNA cjepiva koriste stanične mehanizme za stvaranje proteina kako bi ti proteini pokrenuli imunološki odgovor
- Kao i kod drugih cjepiva, i COVID-19 mRNA cjepiva su sigurnosno ispitana prije nego što su odobrena za uporabu u SAD-u
- mRNA tehnologija je nova, ali nije nepoznata. Proučava se već jedno desetljeće
- mRNA cjepiva ne sadrže živi virus i ne nose rizik od izazivanja bolesti u cijepljene osobe
- mRNA iz cjepiva nikada ne ulazi u jezgru stanice i ne utječe niti djeluju na DNA osobe

Savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu SAD-a, (ACIP), - preporuke za uporabu COVID-19 cjepiva

- 12. prosinca 2020. ACIP je preporučio uporabu cjepiva Pfizer-BioNTech COVID-19 u osoba starijih od 16 godina, prema postupku odobrenja FDA-a za hitnu uporabu
- ACIP preporučuje da se u početnoj fazi programa cijepjenja protiv COVID-19 daje: 1) zdravstvenom osoblju i 2) korisnicima ustanova za dugotrajnu njegu

Primjena cjepiva

- Daju se 2 doze intramuskularno u razmaku od 3 tjedna
- Primjena druge doze unutar od 17. do 21. od prvog cijepjenja smatra se valjanom
- Ako je proteklo > 21 dan od 1. doze, drugu dozu treba primijeniti što je prije moguće (ali ne treba davati dodatne doze)
- Obje doze su potrebne za zaštitu; djelotvornost pojedinačne doze nije sustavno procijenjena

Zamjenjivost s drugim cjepivima protiv COVID-19

- Cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 nije zamjenjivo s drugim cjepivima protiv COVID-19
 - Sigurnost i djelotvornost mješovite serije nije ispitana

- Osobe koje započinju cijepljenje cjepivom Pfizer-BioNTech COVID-19, trebaju upotpuniti cijepljenje istim proizvodom
- Ako se nenamjerno primijene dvije doze različitih proizvoda cjepiva na bazi mRNA, trenutno se ne preporučuju dodatne doze niti jednog cjepiva
 - Preporuke se mogu ažurirati čim postanu dostupne dodatne informacije ili se odobre nove vrste cjepiva

Istodobna primjena s drugim cjepivima

- Cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 treba primijeniti s minimalnim razmakom od 14 dana prije ili nakon primjene bilo kojeg drugog cjepiva
 - To je zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva primijenjenog istovremeno s drugim cjepivima
- Ako se nenamjerno primijeni cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 unutar 14 dana od drugog cjepiva, doze ne treba ponavljati ni za jedno cjepivo

CIJEPLJENJE OSOBA S PRETHODNOM INFEKCIJOM ILI IZLOŽENOŠĆU SARS-COV-2

Osobe s anamnezom SARS-CoV-2 infekcije

- Cijepljenje treba savjetovati osobama bez obzira na povijest prethodne simptomatske ili asimptomatske infekcije SARS-CoV-2
 - Podaci kliničkih ispitivanja faze 2/3 sugeriraju cijepljenje sigurnim i vjerojatno učinkovitim u navedenih osoba
- Ne preporuča se virusno ili serološko testiranje na akutnu ili prethodnu infekciju u svrhu donošenja odluke o cijepljenju

Osobe s dokazanom trenutnom infekcijom SARS-CoV-2

- Cijepljenje treba odgoditi do oporavka od akutne bolesti (ako je imala simptome) i ispune se kriteriji za prekid izolacije
- Nema minimalnog intervala između infekcije i cijepljenja
- Međutim, trenutni dokazi ukazuju da je reinfekcija rijetka unutar 90 dana od početne infekcije, pa osobe s dokumentiranom akutnom infekcijom unutar 90 dana mogu odgoditi cijepljenje do kraja ovog razdoblja, ako to žele.

Osobe koje su prethodno liječene antitijelima za COVID-19

- Trenutačno nema podataka o sigurnosti ili djelotvornosti cijepljenja protiv COVID-19 u osoba koje su primale monoklonska antitijela ili plazmu rekonvalescenata kao dio liječenja od COVID-19
- Cijepljenje treba odgoditi za najmanje 90 dana kako bi se izbjeglo ometanje tog liječenja imunološkim odgovorom izazvanog cjepivom
 - odluka se temelji na procjeni poluvijeka primijenjenih lijekova i dokaza koji ukazuju na to da nije uobičajena ponovna infekcija unutar 90 dana

OSOBE S POZNATOM IZLOŽENOŠĆU SARS-COV-2

U zajednici ili ambulanti:

- Odgoditi cijepljenje osobe dok joj ne završi karantena, kako bi se izbjeglo izlaganje zdravstvenog osoblja (ZO) ili drugih osoba tijekom dolaska za cijepljenje

Korisnici ustanova koje su povezane sa zdravstvenom skrbi (npr. ustanova za dugotrajnu njegu):

- mogu se cijepiti, jer ZO neće biti dodatno izloženi. Naime ZO su već u bliskom kontaktu s korisnicima i trebali bi primijeniti odgovarajuće postupke za prevenciju i kontrolu infekcije

Korisnici drugih zajednica (npr. popravne ustanove, skloništa za beskućnike)

- mogu se cijepiti kako bi se izbjegla kašnjenja i propuštene prilike za cijepjenje
- gdje je to moguće, treba poduzeti mjere predostrožnosti kako bi se ograničilo miješanje tih pojedinaca s drugim stanovnicima ili ne-esencijalnim osobljem

CIJEPLJENJE POSEBNIH POPULACIJA

Osobe sa različitim zdravstvenim stanjima

- Cjepivo se može primijeniti osobama s drugim medicinskim stanjima koje nemaju kontraindikacije za cijepjenje
- Faze kliničkih ispitivanja 2/3 pokazuju sličnu sigurnost i djelotvornosti u osoba s drugim zdravstvenim stanjima, uključujući one u kojih postoji povećani rizik teže bolesti COVID-19, u usporedbi s osobama bez komorbiditeta

Imunokompromitirane osobe

- Osobe s HIV-infekcijom, drugim imunokompromitirajućim stanjima, ili one koje uzimaju imunosupresivne lijekove, mogu biti u povećanom riziku od teže COVID-19 bolesti
- Trenutno nisu dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva u tim skupinama
- Te osobe mogu primiti cjepivo COVID-19, ako nema drugih kontraindikacija
- Osobe treba informirati o:
 - nepoznatim profilima sigurnosti i djelotvornosti cjepiva u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom
 - potencijalu za smanjeni imunološki odgovor
 - potrebi za daljnjom provedbom svih trenutnih smjernica kako bi se zaštitili od COVID-

19

Trudnice

- Nema podataka o sigurnosti cjepiva COVID-19 za trudnice
 - o istraživanja razvojne i reproduktivne toksičnosti u životinja su u tijeku
 - o istraživanja u ljudi su u tijeku i planirana su dodatna istraživanja o mRNA cjepivima i trudnoći
 - mRNA cjepiva
 - o ne radi se o živom cjepivu
 - o mRNA se brzo razgrađuju normalnim staničnim procesima i ne ulaze u jezgru stanice
 - COVID-19 i trudnoća
 - o povećani je rizik teških oblika bolesti (prijem u JIL, mehanička ventilacija i smrt)
 - o može postojati povećani rizik od negativnih ishoda trudnoće, poput prijevremenog porođaja
 - Ako je žena dio skupine (npr. zdravstveno osoblje) kojoj se preporučuje primanje cjepiva COVID-19 i ako je trudna, može se cijepiti.
- razmatranje o cijepljenju uključuje:
 - o razinu prijenosa COVID-19 u zajednici (rizik stjecanja zaraze)

- osobni rizik od zaraze virusom COVID-19 (zanimanjem ili drugim aktivnostima)
- rizik od težine bolesti za trudnicu i potencijalni rizik za fetus
- učinkovitost cjepiva
- poznate nuspojave cjepiva
- nedostatak podataka o primjeni cjepiva u trudnica
- trudnicama koje imaju vrućicu nakon cijepjenja treba savjetovati uzimanje acetaminofena (paracetamola) jer je vrućica povezana s nepovoljnim ishodima trudnoće
- ne preporučuje se rutinsko ispitivanje na trudnoću prije primanja cjepiva COVID-19

Dojilje / dojenje

- Nema podataka o sigurnosti cjepiva, ali se smatra da nema rizika za dojenče
- Ako je dojilja dio skupine (npr. zdravstveno osoblje) kojoj se preporučuje primanje COVID-19 cjepiva, ona može odabrati cijepljenje)

SAVJETOVANJE O CJEPIVU PROTIV COVID-19

Reagenost

- prije cijepjenja, pružatelji usluga trebaju savjetovati primatelje cjepiva o očekivanim lokalnim i sustavnim simptomima nakon cijepjenja
- ako se nakon prve doze cjepiva pojave simptomi, ali ne i kontraindikacije za cijepjenje, osobu treba potaknuti da primi drugu dozu
- antipiretički ili analgetski lijekovi mogu se uzimati za liječenje simptoma nakon cijepjenja
 - rutinska profilaksa u svrhu prevencije simptoma trenutno se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o djelovanju na stvaranje antitijela induciranih cjepivom

Djelotvornost cjepiva

- Dvije doze potrebne za postizanje visoke učinkovitosti
 - učinkovitost nakon 2. doze: 95,0% (CI: 90,3%, 97,6%)
- Cijepljene osobe treba savjetovati o važnosti dovršavanja serije od 2 doze radi optimalne zaštite

Preporuke javnog zdravstva za cijepljene osobe

- Zaštita od cjepiva nije neposredna; cijepljenje se provodi dvjema dozama i trebat će 1 do 2 tjedna nakon druge doze da bi se osoba smatrala zaštićenom
- Nijedno cjepivo nije 100% učinkovito
- Obzirom na trenutno ograničene informacije o tome koliko dobro djeluje u općoj populaciji; koliko može utjecati na težinu bolesti ili prijenos uzročnika; i koliko dugo traje zaštita, cijepljene osobe trebale bi se pridržavati svih trenutnih smjernica kako bi zaštitile sebe i druge, uključujući:
 - nošenje maske
 - održavanje fizičke distance najmanje 2 metra od drugih osoba
 - izbjegavanje većih druženja
 - često pranje ruku
 - slijediti smjernice CDC za putovanja
 - nakon karantene zbog izlaganja nekome s COVID-19 zarazom
 - slijediti bilo koje primjenjive upute na radnom mjestu ili u školi

KONTRAIKACIJE I MJERE OPREZA

- Upute iz cjepiva:
 - teške alergijske reakcije (npr. anafilaksija) na bilo koju komponentu cjepiva Pfizer-BioNTech COVID-19 kontraindikacija su za cijepljenje
 - odgovarajući medicinski tretman za alergijske reakcije mora biti odmah dostupan u slučaju da se nakon primjene cjepiva dogodi akutna anafilaktička reakcija
- Zbog izvještaja o anafilaktičkim reakcijama u osoba cijepljenih izvan kliničkih ispitivanja, predložene su dodatne smjernice:
 - potreban je oprez pri primjeni cjepiva u osoba koje su imale ozbiljnu alergijsku reakciju na bilo koje cjepivo ili injekcijsku terapiju (intramuskularnu, intravensku ili potkožnu)
 - davatelji cjepiva trebaju promatrati osobe nakon cijepljenja kako bi nadzirali pojavu neposrednih nuspojava:
 - osobe s anafilaksijom u anamnezi: 30 minuta
 - sve ostale osobe 15 minuta

TUMAČENJE REZULTATA TESTA NA SARS-COV-2 U CIJEPLJENIH OSOBA

Testovi na SARS-CoV-2

- **Virusni testovi:** Prethodno primanje cjepiva Pfizer-BioNTech COVID-19 neće utjecati na rezultate PCR testa na SARS-CoV-2 ili na antigenski test
- **Ispitivanja antitijela:**
 - Trenutno dostupni testovi na antitijela za SARS-CoV-2 procjenjuju IgM i / ili IgG na proteine šiljastih izdanaka ili nukleokapside
 - cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 sadrži mRNA koja kodira proteine šiljastih izdanaka; prema tome, pozitivan test na antitijela IgM/IgG na šiljaste proteine upućuje na prethodnu infekciju ili cijepljenje
 - za procjenu dokaza prethodne infekcije u osobe koja je primila Pfizer-BioNTech cjepivo, treba koristiti test koji posebno procjenjuje protutijela IgM / IgG na nukleokapsidni protein

Algoritam primjene cjepiva Pfizer-BioNTech protiv COVID-19

	Nastaviti s cijepljenjem	Poduzeti mjere opreza	Cijepljenje je kontraindicirano
Stanje	<p>Stanja</p> <ul style="list-style-type: none"> -imunokompromitirani -trudnice -dojilje <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -dodatna savjetovanja -opservacija u trajanju 15 minuta 	<p>Stanja</p> <ul style="list-style-type: none"> -srednje teška ili teža akutna bolest <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -procjena rizika -moguća odgoda cijepjenja -opservacija u trajanju 15 minuta 	<p>Stanja</p> <ul style="list-style-type: none"> -niti jedno <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -NP
Alergije	<p>Alergije</p> <ul style="list-style-type: none"> -alergija na hranu, insekte, kućne ljubimce, ugriz zmije, alergene u okolišu, na lateks ili ostale alergene koji nisu povezani s cjepivima ili lijekovima koji se daju parenteralno -alergijske reakcije na peroralne lijekove (uključujući oralne ekvivalente parenteralnih lijekova) -blaže alergijske reakcije na cjepiva ili druge parenteralne pripravke (bez anafilaksije) -obiteljska anamneza anafilaksije -bilo koja druga anafilaksija koja nije povezana s cjepivima ili parenteralnim lijekovima <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -opservacija u trajanju 30 minuta ako je osoba ranije imala bilo kakvu anafilaktičnu reakciju -opservacija u trajanju 15 minuta ako je postojala alergijska reakcija koje nije bila anafilaktična 	<p>Alergije</p> <ul style="list-style-type: none"> -u anamnezi podatak o anafilaksiji na druga cjepiva (ali ne na Pfizer-BioNTech-ovo) -u anamnezi podatak o anafilaksiji nakon parenteralne primjene lijeka <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -procjena rizika -moguća odgoda cijepjenja -opservacija u trajanju 30 minuta 	<p>Alergije</p> <ul style="list-style-type: none"> -podatak u anamnezi o anafilaksiji prema bilo kojoj komponenti cjepiva Pfizer-BioNTech - imao ozbiljnu alergijsku reakciju nakon prethodne doze ovog cjepiva <p>Što poduzeti?</p> <ul style="list-style-type: none"> -ne cijepiti

Preporuke o lijekovima i pomagalicama koji moraju biti dostupni na mjestima gdje se provodi cijepljenje protiv COVID-19 radi promptnog suzbijanja moguće anafilaksije

Treba biti dostupno na svim mjestima gdje se cijepi	Na mjestima gdje je to izvedivo
Epinefrinom napunjena šprica ili epinefrinski autoinjektor*	Pulsni oksimetar
Antihistaminik H1 (npr. difenhidramin) [†]	Kisik
Manžeta za mjerenje tlaka	Bronhodilatator (npr. albuterol)
Stetoskop	Antihistaminik H2 (npr. famotidin, cimetidin)
Mogućnost mjerenja pulsa	Infuzijske otopine
	Komplet za intubaciju
	Odrasla džepna maska s jednosmjernim ventilom (poznata i kao kardiopulmonalna maska za oživljavanje (CPR))

*Mjesta na kojima se primjenjuje cjepivo COVID-19 trebaju imati najmanje 5 ampula epinefrina. Lijek izbora za liječenje anafilaksije je epinefrin. Odraslim osobama (>50 kg) daje se 0,5 mg (0,5 ml otopine od 1 mg / ml) intramuskularno. IM epinefrin se može ponoviti u intervalima od 5 do 15 minuta ako nema odgovora ili je neadekvatan odgovor ili čak i prije ako je klinički indicirano.

[†]Antihistaminici se mogu dati ali samo kao dodatno liječenje; ne bi se smjeli davati kao prvi lijek, niti kao jedini lijek.

Sastojci cjepiva Pfizer-BioNTech i Moderna

Opis	Cjepivo Pfizer-BioNTech	Cjepivo Moderna
mRNA	Jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S, engl. <i>spike</i>) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću <i>in vitro</i> transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica	Jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S, engl. <i>spike</i>) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću <i>in vitro</i> transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica
Lipidi	2[(polietilenglikol*)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid	1 monometoksi polietileneglicol-2,3-dimiristilglicerol s polietilenglikol* prosječne molekularne težine 2000 (PEG2000-DMG)
	1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin	1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin
	kolesterol	kolesterol
	(4-hidroksibutil)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksildecanoat)	SM-102 (vlasništvo Moderne)
Soli i šećeri	kalijev klorid	Tris pufer koji sadrži saharozu i natrijev acetat
	monobazni kalijev fosfat	
	natrijev klorid	
	dibasni natrijev fosfat dihidrat	
	sukroza	

*Trenutno se sumnja da bi polietilen glikol mogao biti povezan s anafilaksijom, ali je to još uvijek predmetom istraživanja. Polietilen glikol se nalazi u pegiliranim pripravcima lijekova te pojedinim laksativima.

Pripremljeno prema:

https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_121820.asp

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pfizer-biontech-vaccine-what-Clinicians-need-to-know.pdf>

Ostali izvori:

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/clinical-considerations.html>

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/healthsystems-communication-toolkit.html>

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/index.html>

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

Pripremio: Prof dr Josip Begovac

Prvi draft prijevoda: Zoran Radošević