

# ŠTO KLINIČAR TREBA ZNATI O CIJEPLJENJU PROTIV COVID-19 (obnovljene preporuke)

Adaptirano prema preporukama CDC-a koje su izdane 18.12.2020, 13.12.2020, 30.12.2020 i 06.01.2021 i 21.01.2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>  
[https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2F%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fanaphylaxis-management.html](https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2F%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fanaphylaxis-management.html)

**pripremili: prof. dr. sc. Josip Begovac i Zoran Radošević**

## PFIZER-BIONTECH COVID-19 i CJEPIVO MODERNA

- 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.
- Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA) izdala je odobrenje za hitnu uporabu oba cjepiva.

## 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

## Primjena cjepiva

- Pfizer-BioNTech: dob  $\geq 16$  godina
- Moderna: dob  $\geq 18$  godina
- Djeca i adolescenti izvan ovih odobrenih dobnih skupina trenutno ne bi smjeli primati cjepiva.
- Pfizer-BioNTech: Daju se 2 doze intramuskularno u razmaku od 3 tjedna.
- Moderna: Daju se 2 doze intramuskularno u razmaku od 4 tjedna (28 dana).
- Osobe ne bi trebale dobiti drugu dozu ranije od preporučene (tj. 3 tjedna [Pfizer-BioNTech] ili 1 mjesec [Moderna]). Međutim, druga doza primijenjena u razdoblju unutar 4 dana prije preporučenog datuma za drugu dozu i dalje se smatraju valjanom. Doze nenamjerno primijenjene prije 4. dana od predviđenog ne treba ponavljati.
- Drugu dozu treba primijeniti što je moguće bliže preporučenom intervalu. Međutim, ako nije moguće pridržavati se preporučenog intervala, druga doza cjepiva Pfizer-BioNTech i Moderna COVID-19 može se primijeniti do 6. tjedana (42. dana) nakon prve doze.
  - Trenutno postoje ograničeni podaci o učinkovitosti cjepiva mRNA COVID-19 primijenjenih izvan preporučenog prozora.

- Ako se druga doza primijeni nakon ovih intervala, nema potrebe za ponovnim započinjanjem cijepljenja.
- Treba prijaviti pogreške u primjeni cjepiva.
- Obje doze su potrebne za zaštitu; djelotvornost pojedinačne doze nije sustavno procijenjena.

### **Zamjenjivost s drugim cjepivima protiv COVID-19**

- Cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 kao ni MODERNA nije zamjenjivo jedno s drugim.
  - Sigurnost i djelotvornost mješovite serije nije ispitana.
- Osobe koje započinju cijepljenje cjepivom Pfizer-BioNTech COVID-19, trebaju upotpuniti cijepljenje istim proizvodom, isto vrijedi za one koji su počeli cijepljenje s cjepivom MODERNA.
- Kako bi se osiguralo da primatelji cjepiva prime drugu dozu s odgovarajućim proizvodom i odgovarajućim intervalom između doza moguće je:
  - dati primatelju cjepiva kartica s evidencijom o cijepljenju protiv COVID-19, tražiti da se navedena kartica donese na zakazani termin primjene druge doze te poticati primatelja da napravi kopiju kartice (npr. fotografiranjem kartice na telefonu)
  - upisivanje podataka o cijepljenju u imunizacijski informacijski sustav i medicinski karton
  - zakazivanje termina za drugu dozu kod primjene prve doze.
- 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**

- S obzirom na nedostatak podataka o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva mRNA COVID-19 primijenjenih istovremeno s drugim cjepivima, seriju cjepiva treba rutinski primjenjivati samostalno, s minimalnim razmakom od 14 dana prije ili nakon primjene s bilo kojim drugim cjepivom.
- Međutim, mRNA COVID-19 i druga cjepiva mogu se primijeniti u kraćem razdoblju u situacijama u kojima se smatra da su koristi od cijepljenja veće od potencijalno nepoznatih rizika od zajedničke primjene cjepiva (npr. cijepljenje protiv tetanusa, ospica ili cijepljenje protiv hepatitisa A tijekom izbijanja epidemije) ili kako bi se izbjegle barijere ili kašnjenja u cijepljenju protiv COVID-19 (npr. u štíćenika ustanova za dugotrajnu njegu ili zdravstvenog osoblja koje je primilo cjepivo protiv gripe ili neka druga cjepiva).
- Ako se cjepiva mRNA COVID-19 primijene unutar 14 dana od nekog drugog („ne-COVID-19“) cjepiva, doze ne treba ponavljati niti 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 da je cijepljenje sigurno 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 osoba imala simptome) i ispune se kriteriji za prekid izolacije.
- Nema minimalnog intervala između infekcije i cijepljenja.
- Iako ne postoji preporučeni minimalni interval između preboljele infekcije i cijepljenja, trenutačni dokazi sugeriraju da je rizik od ponovne infekcije SARS-CoV-2 nizak u prvim mjesecima nakon početne infekcije, ali se s vremenom rizik reinfekcije može povećavati zbog smanjenja imuniteta.
  - Osobe s nedavno dokumentiranom akutnom infekcijom SARS-CoV-2 mogu po potrebi privremeno odgoditi cijepljenje, prepoznajući da se rizik od ponovne infekcije, a time i potrebe za cijepljenjem, može tijekom vremena povećati.
- Za cijepljene osobe koje kasnije razviju COVID-19, prethodno primanje mRNA cjepiva za COVID-19 ne bi trebalo utjecati na odluke o liječenju (uključujući uporabu monoklonskih antitijela, rekonvalescentne plazme, antivirusnih lijekova ili primjenu kortikosteroida) ili na duljinu liječenja navedenim pripravcima.

### **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.
- Na temelju procijenjenog poluživota takvih terapija, kao i dokaza koji ukazuju da je ponovna infekcija neuobičajena u 90 dana nakon prvotne infekcije, cijepljenje treba odgoditi za najmanje 90 dana, kao mjeru predostrožnosti dok ne postanu dostupne dodatne informacije.
  - Primijenjena protutijela mogu potencijalno omesti imunološki odgovor izazvanim cjepivom.
  - Preporuka se odnosi na osobe koje su primale pasivna protutijela prije primanja bilo koje doze cjepiva, kao i na one koje primaju pasivno liječenje protutijelima nakon prve doze, ali prije druge doze, te u tom slučaju drugu dozu treba odgoditi najmanje 90 dana nakon primitka terapije antitijelima.
- Za osobe koje se liječe protutijelima koja nisu specifične za liječenje COVID-19 (npr. intravenski imunoglobulini, RhoGAM), primjena cjepiva mRNA COVID-19 bilo istodobno ili u bilo kojem intervalu prije ili nakon primanja proizvoda koji sadrže protutijela vjerojatno neće znatno umanjiti razvoj zaštitnog odgovora na protutijela.
  - Ne postoji preporučeni minimalni interval između drugih terapija protutijelima (tj. onih koja nisu specifična za liječenje COVID-19) i cijepljenja cjepivom mRNA COVID-19.

## **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 izložen. Naime ZO je već u bliskom kontaktu s korisnicima i trebalo 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 cijepljenje.
- 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 s različitim zdravstvenim stanjima**

- Cjepivo se može primijeniti osobama s drugim medicinskim stanjima koje nemaju kontraindikacije za cijepljenje.
- 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 protiv 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.
- Ne preporučuje se ispitivanje na protutijela za procjenu imunosti na COVID-19 nakon cijepjenja mRNA COVID-19.
- Trenutno se ne preporučuje ponovno cijepljenje nakon što se imunološka kompetencija ponovno uspostavi u osoba koje su primile cjepiva mRNA COVID-19 tijekom kemoterapije ili liječenja drugim imunosupresivnim lijekovima.
  - Preporuke o ponovnom cijepjenju ili dodatnim dozama mRNA COVID-19 cjepiva mogu se obnoviti ako nove informacije postanu dostupne.

#### **Osobe koje boluju od autoimunih bolesti**

- Trenutno nisu dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti mRNA COVID-19 cjepiva u osoba s autoimunim stanjima, iako su te osobe imale mogućnost uključenja u klinička ispitivanja
- Nisu primijećene razlike u pojavi simptoma koji su u skladu s autoimunim stanjima ili upalnim poremećajima u sudionika kliničkog ispitivanja koji su primili mRNA COVID-19 cjepivo u usporedbi s placebom.
- Osobe s autoimunim stanjima koje nemaju kontraindikacije za cijepljenje mogu dobiti cjepivo mRNA COVID-19.

#### **Osobe koje su bolovale od Guillain-Barreovog sindroma**

- Zasad nisu zabilježeni slučajevi Guillain-Barréovog sindroma (GBS) nakon cijepjenja u kliničkim pokusima cjepiva Pfizer-BioNTech ili Moderna.

- Osobe s poviješću GBS-a mogu primiti mRNA COVID-19 cjepiva, osim ako imaju kontraindikacije za cijepljenje.
- Svaka pojava GBS-a nakon cijepljenja protiv COVID-19 treba se prijaviti.

### **Osobe koje su bolovale od periferne pareze facijalisa (Bellova paraliza lica)**

- U kliničkim pokusima su zabilježeni slučajevi Bellove paralize nakon cijepljenja cjepivima Pfizer-BioNTech i Moderna.
  - FDA ne smatra da su slučajevi Bellove paralize u kliničkim pokusima bili iznad učestalosti koja se očekuje u općoj populaciji.
- Osobe s poviješću Bellove paralize mogu dobiti cjepiva mRNA protiv COVID-19, osim ako nemaju kontraindikaciju za cijepljenje.
- Svaka pojava Bellove paralize nakon cijepljenja treba se prijaviti.

### **Osobe s anamnezom korištenja dermalnih filtera (punila)**

- Nakon primjene cjepiva mRNA COVID-19, u rijetkim slučajevima, se u osoba koje su primile dermalne filere mogla primijetiti otekline u blizini mjesta ubrizgavanja punila (obično lice ili usne).
  - Čini se da je ta pojava privremena, može se liječiti kortikosteroidima.
- Cjepiva mRNA COVID-19 mogu se davati osobama koje su primile injekcijske dermalne filere ako nemaju drugih kontraindikacije za cijepljenje.
  - Nisu potrebne dodatne mjere opreza.
- Ako se nakon cijepljenja razvije otekline na mjestu dermalnog punila treba savjetovati pregled kod liječnika radi procjene stanja.

### **Trudnice**

- Nema podataka o sigurnosti cjepiva za COVID-19 za trudnice
  - istraživanja razvojne i reproduktivne toksičnosti u životinja su u tijeku
  - istraživanja u ljudi su u tijeku i planirana su dodatna istraživanja o mRNA cjepivima i trudnoći
- cjepiva mRNA
  - ne radi se o živim cjepivima
  - mRNA se brzo razgrađuje normalnim staničnim procesima i ne ulazi u jezgru stanice
- COVID-19 u trudnoći
  - povećan je rizik teških oblika bolesti (prijem u JIL, mehanička ventilacija i smrt)
  - može postojati povećani rizik od negativnih ishoda trudnoće, poput prijevremenog porođaja
  - ako je žena dio skupine (npr. zdravstveno osoblje) kojoj se preporučuje primanje cjepiva za COVID-19 i ako je trudna, može se cijepiti
- razmatranje o cijepljenju uključuje:
  - razinu prijenosa COVID-19 u zajednici (rizik stjecanja zaraze)
  - osobni rizik od zaraze virusom COVID-19 (zbog zanimanja ili drugih aktivnosti)
  - rizik od težine bolesti za trudnicu i potencijalni rizik za fetus
  - učinkovitosti cjepiva
  - poznate nuspojave cjepiva
  - nedostatak podataka o primjeni cjepiva u trudnica.

- Trudnicama koje imaju vrućicu nakon cijepljenja treba savjetovati uzimanje acetaminofena (paracetamola) jer je vrućica povezana s nepovoljnim ishodima trudnoće.
- Ne preporučuje se rutinsko testiranje na trudnoću prije primanja cjepiva protiv 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 cijepljenja treba savjetovati primatelje cjepiva mRNA o očekivanim lokalnim (npr. bol, oteklina, eritem na mjestu uboda, lokalizirana aksilarna limfadenopatija na strani primjene cjepiva) i sistemskim (npr. vrućica, umor, glavobolja, zimice, mijalgija, artralgijska) simptomima nakon cijepljenja.
  - Ovisno o cjepivu (Pfizer vs. Moderna), dobnoj skupini i dozi cjepiva, otprilike 80-89% cijepljenih osoba razvije barem jedan lokalni simptom, a 55-83% razvije barem jedan sistemski simptom nakon cijepljenja.
- Većina sistemskih simptoma nakon cijepljenja imaju blagu do umjerenu težinu, javljaju se u prva tri dana cijepljenja i nestaju u roku od 1 do 3 dana od početka.
  - Simptomi su češći i ozbiljniji nakon druge doze i kod mlađih osoba u usporedbi sa starijim osobama (tj. > 55 ili ≥65 godina [za cjepiva Pfizer-BioNTech odnosno Moderna]).
  - Ako osobe ne razviju kontraindikacije za cijepljenje nakon prve doze cjepiva (vidi dolje), treba dovršiti cijepljenje, čak i ako su se pojavili lokalni ili sistemski simptomi nakon prve doze.
- U kliničkim ispitivanjima opažene su nuspojave povezane s preosjetljivošću u 0,63% ispitanika koji su primila cjepivo Pfizer-BioNTech COVID-19 i u 1,5% ispitanika koji su primili cjepivo Moderna, u usporedbi s 0,51%, odnosno 1,1%, u placebo skupinama.
  - Anafilaksa nakon cijepljenja nije primijećena u kliničkim ispitivanjima cjepiva Pfizer-BioNTech ili Moderna COVID-19.
  - Zabilježene su anafilaktičke reakcije nakon primanja mRNA cjepiva izvan kliničkih ispitivanja.
- Antipiretički ili analgetski lijekovi (npr. acetaminofen, nesteroidni protuupalni lijekovi) mogu se uzimati za liječenje lokalnih ili sistemskih simptoma nakon cijepljenja, ako inače nema kontraindikacija za njihovu primjenu.
  - Rutinska profilaksa u svrhu prevencije simptoma trenutno se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o djelovanju na stvaranje antitijela induciranih cjepivom.

### **Djelotvornost cjepiva**

- Preliminarni podaci sugeriraju visoku učinkovitost cjepiva u prevenciji COVID-19 nakon primanja dvije doze mRNA cjepiva za COVID-19 (Pfizer-BioNTech: 95,0% [95% CI: 90,3%, 97,6%]; Moderna: 94,1% [95% CI: 89,3%, 96,8%]).
- Trenutno su dostupni ograničeni podaci o učinkovitosti jedne doze. Osobe treba savjetovati o važnosti dovršavanja serije s dvije doze (istog cjepiva) kako bi se optimizirala zaštita.

### **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
  - karantenu zbog kontakta s oboljelim od COVID-19
  - slijediti bilo koje primjenjive upute na radnom mjestu ili u školi.

## KONTRAINDIKACIJE I MJERE OPREZA

- Iako su rijetke, zabilježene su anafilaktičke reakcije nakon cijepljenja s mRNA COVID-19 cjepivima.
  - Osobe s anamnezom neposredne alergijske reakcije (bilo koje težine) na cjepivo mRNA COVID-19 ili bilo koje njegove komponente mogu imati veći rizik anafilaksije nakon ponovne izloženosti bilo kojoj od trenutno odobrenih mRNA COVID -19 cjepiva.
  - Neposredna alergijska reakcija na cjepivo definira se kao bilo koji znak ili simptom povezan s preosjetljivošću kao što su urtikarija, angioedem, respiratorni distres (npr. piskanje, stridor) ili anafilaksa koja se pojavila u roku od četiri sata nakon cijepljenja.

### Kontraindikacije

- Prema CDC-u kontraindikacije za cijepljenje cjepivima Pfizer-BioNTech i Moderna COVID-19 su:
  - Teška alergijska reakcija (npr. anafilaksija) nakon prethodne doze cjepiva mRNA COVID-19 ili bilo koje njegove komponente.
  - Neposredna alergijska reakcija bilo koje ozbiljnosti na prethodnu dozu mRNA COVID-19 cjepiva ili bilo koje njegove komponente (uključujući polietilen glikol [PEG]) \*.
  - Neposredna alergijska reakcija bilo koje ozbiljnosti na polisorbata (zbog potencijalne unakrsne reaktivne preosjetljivosti na sastojak cjepiva PEG)\*.

\*Navedene osobe u ovom trenutku ne bi smjele primiti mRNA COVID-19, osim ako se nakon procjene alergologa-imunologa utvrdi da se osoba može sigurno cijepiti (npr. pod nadzorom, u okruženju s naprednom medicinskom skrbi).

- Osobe s neposrednom alergijskom reakcijom na prvu dozu cjepiva mRNA COVID-19 ne bi trebale primiti dodatne doze niti jednog od cjepiva mRNA.
- Treba pokušati utvrditi je li reakcija zabilježena nakon cijepljenja neposredna alergijska reakcija ili reakcija druge vrste koja se obično uočava nakon cijepljenja, poput vazovagalne reakcije ili drugih nuspojava nakon cijepljenja (koje nisu kontraindikacije za primanje druge doze cjepiva).

### Mjere opreza

- CDC smatra da anamneza bilo koje neposredne alergijske reakcije na bilo koje drugo cjepivo ili drugu injekcijsku terapiju (npr. intramuskularna, intravenska ili potkožna cjepiva ili terapije koje nisu povezane s komponentom mRNA COVID-19 cjepiva ili polisorbata) nije kontraindikacija za cijepljenje cjepivima Pfizer-BioNTech i Moderna COVID-19, ali kod takve primjene treba provoditi odgovarajuće mjere predostrožnosti.
  - Osobe treba savjetovati o nepoznatim rizicima nastanka ozbiljne alergijske reakcije i uravnotežiti te rizike s koristima cijepljenja.
  - Može se razmotriti odgoda cijepljenja i/ili se savjetovati s alergologom-imunologom dok ne bude dostupno više informacija o riziku anafilaksije.
- Sljedeća razmatranja mogu koristiti u procjeni rizika cijepljenja cjepivom mRNA COVID-19:
  - rizik od izloženosti SARS-CoV-2 (npr. zbog boravka u zajednici, poput ustanove za dugotrajnu njegu, zanimanja).
  - rizik od teške bolesti ili smrti zbog COVID-19 (npr. zbog starosti, osnovnih zdravstvenih stanja).

- je li bolesnik prethodno zaražen SARS-CoV-2 i, ako jeste, koliko prije
  - Napomena: Cijepljenje se preporučuje osobama koje su preboljele COVID-19; međutim, budući da je ponovna infekcija neuobičajena u 90 dana nakon infekcije, osobe s mjerama predostrožnosti za cijepljenje i nedavno preboljele COVID-19 mogu utjecati na odluku o odgodi cijepljenja dok se ne saznaju daljnje informacije o riziku anafilaksije nakon cijepljenja.
- Nepoznati rizik anafilaksije (uključujući fatalnu anafilaksiju) nakon cijepljenja cjepivom mRNA COVID-19 u osoba s anamnezom neposredne alergijske reakcije na druga cjepiva ili injekcijske pripravke lijekova.
- Sposobnost cijepljenja u okruženju u kojem je za anafilaksiju odmah dostupna odgovarajuća medicinska pomoć.

### **Nema kontraindikacija niti mjera opreza**

- Alergijske reakcije (uključujući ozbiljne alergijske reakcije) koje nisu povezane s cjepivima, injekcijskim pripravcima lijekova, komponentama cjepiva mRNA COVID-19 (uključujući PEG) ili polisorbitima, poput alergija na hranu, kućne ljubimce, otrov ili okoliš ili alergijama na oralne lijekove (uključujući oralne pripravke ekvivalentne lijekova za injekciju) nisu kontraindikacija niti podliježu mjerama opreza za cijepljenje cjepivima mRNA COVID-19.
- Čepovi bočica mRNA cjepiva nisu izrađeni od lateksa niti od prirodne gume i ne postoje kontraindikacije niti su potrebne mjere predostrožnosti za cijepljenje osoba alergijom na lateks.
- mRNA COVID-19 cjepiva ne sadrže jaja ili želatinu, osobe s alergijama na ove tvari nemaju kontraindikacije niti podliježu mjerama predostrožnosti kod cijepljenja.

### **Vrijeme opservacije nakon cijepljenja**

- Osobe s anamnezom neposredne alergijske reakcije bilo koje ozbiljnosti na cjepivo ili injekcijske pripravke i osobe s anamnezom anafilaksije bilo kojeg uzroka trebaju se promatrati 30 minuta, a sve ostale osobe 15 minuta.

### **Liječenje anafilaksije**

- Odgovarajući medicinski postupak koji se koristi za liječenje neposrednih alergijskih reakcija mora biti odmah dostupan u slučaju da se nakon primjene cjepiva mRNA COVID-19 dogodi akutna anafilaktička reakcija.
- Ne preporučuje se primjena antihistaminika u svrhu prevencije alergijske reakcije prije cijepljenja. Antihistaminici ne sprečavaju anafilaksiju, a njihova primjena može prikriti pojavu kožnih simptoma, što može dovesti do kašnjenja u dijagnozi i liječenju anafilaksije.
- Načela liječenja anafilaksije su prikazana u tablicama u dodatku.

## **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 protiv COVID-19

	Nastaviti s cijepljenjem	Poduzeti mjere opreza	Cijepljenje je kontraindicirano
Stanje	<p><b>Stanja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-imunokompromitirani</li> <li>-trudnice</li> <li>-dojilje</li> </ul> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-dodatna savjetovanja</li> <li>-opservacija u trajanju 15 minuta</li> </ul>	<p><b>Stanja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-srednje teška ili teža akutna bolest</li> </ul> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-procjena rizika</li> <li>-moguća odgoda cijepjenja</li> <li>-opservacija u trajanju 15 minuta</li> </ul>	<p><b>Stanja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-niti jedno</li> </ul> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-NP</li> </ul>
Alergije	<p><b>Alergije</b></p> <p>Povijest alergija koje nisu povezane sa komponentama mRNA COVID-19 cjepiva<sup>a</sup>, drugim cjepivima, injekcijskim pripravcima ili polisorbatom, kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-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</li> <li>-alergijske reakcije na peroralne lijekove (uključujući oralne ekvivalente parenteralnih lijekova)</li> <li>-obiteljska anamneza anafilaksije</li> </ul> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-opservacija u trajanju 30 minuta ako je osoba ranije imala bilo kakvu anafilaktičnu reakciju</li> <li>-opservacija u trajanju 15 minuta ako je postojala alergijska reakcija koja nije bila anafilaktična</li> </ul>	<p><b>Alergije</b></p> <p>Povijest bilo koje neposredne alergijske reakcije<sup>b</sup> na cjepiva ili injekcije (osim onih povezanih s komponentom mRNA COVID-19 cjepiva<sup>a</sup> ili polisorbatom, koja su kontraindicirana)</p> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-procjena rizika</li> <li>-moguća odgoda cijepjenja</li> <li>-opservacija u trajanju 30 minuta</li> </ul>	<p><b>Alergije</b></p> <p>Sljedeći anamnestički podaci su kontraindikacija je za primjenu bilo kojeg cjepiva mRNA COVID-19<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-teška alergijska reakcija (npr. anafilaksija) nakon prve doze cjepiva mRNA COVID-19, na bilo koji sastojak<sup>c</sup> cjepiva</li> <li>-neposredna alergijska reakcija<sup>b</sup> bilo koje težine nakon prve doze cjepiva mRNA COVID-19, na bilo koji sastojak cjepiva (npr. polietilen glikol)<sup>d</sup></li> <li>-neposredna alergijska reakcija bilo koje težine na polisorbat<sup>c,d</sup></li> </ul> <p><b>Što poduzeti?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ne cijepiti<sup>d</sup></li> <li>-konzultacija s alergologom/imunologom</li> </ul>

<sup>a</sup>Odnosi se samo na cjepiva odobrena u SAD-u (Pfizer-BioNTech, Moderna COVID-19)

<sup>b</sup>Neposredna alergijska reakcija na cjepivo ili lijek definira se kao bilo koji znakovi ili simptomi povezani s preosjetljivošću poput urtikarije, angioedema, respiratornog distresa (npr. piskanje, stridor) ili anafilaksije koje se pojave unutar četiri sata nakon primjene.

<sup>c</sup>Sastojci cjepiva su opisani u tablici u prilogu. Napomena: polietilen glikol (PEG), sastojak je oba cjepiva mRNA COVID-19, strukturno je povezan s polisorbatom i može doći do križne reaktivne preosjetljivosti između ovih spojeva. Informacije o sastojcima cjepiva ili lijekova (uključujući PEG, derivat PEG-a ili polisorbata) mogu se naći u uputama za primjenu navedenih pripravaka.

<sup>d</sup>Navedene osobe trenutno ne bi smjele primati cjepivo mRNA COVID-19, osim ako ih nije procijenio alergolog-imunolog i utvrdio da se osoba može sigurno cijepiti (npr. pod nadzorom, u okruženju s mogućnostima pružanja napredne medicinske skrbi).  
NP, nije primjenjivo.

## Sastojci cjepiva Pfizer-BioNTech i Moderna

Opis	Cjepivo Pfizer-BioNTech	Cjepivo Moderna
<b>mRNA</b>	Nukleozidno modificirana mRNA koja kodira glikoprotein virusnog šiljka (S) SARS-CoV-2	Nukleozidno modificirana mRNA koja kodira glikoprotein virusnog šiljka (S) SARS-CoV-2
<b>Lipidi</b>	2[(polietilenglikol*)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid	PEG2000-DMG: 1,2-dimiristoil-rac-glicerol, metoksi polietilen glikol
	1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin	1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin
	kolesterol	kolesterol
	(4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat)	SM-102 (vlasništvo Moderne): heptadekan-9-il 8-((2-hidroksietil) (6-okso-6-(undeciloksi) heksil) amino) oktanoat
<b>Soli, šećeri i puferi</b>	kalijev klorid	trometamin
	monobazni kalijev fosfat	trometamin hidroklorid
	natrijev klorid	octena kiselina
	dvobazni natrijev fosfat dihidrat	natrijev acetat
	sukroza	sukroza

\*Niti jedno cjepivo ne sadrži jaja, želatinu, lateks ili konzervanse.

Napomena: Oba cjepiva (Pfizer-BioNTech i Moderna COVID-19) sadrže polietilen glikol (PEG). PEG je primarni sastojak osmotskih laksativa i oralnih pripravaka za čišćenje crijeva za kolonoskopske postupke, neaktivni je sastojak ili pomoćna tvar u mnogim lijekovima, a koristi se i u procesu koji se naziva pegilacija za poboljšanje terapijske aktivnosti nekih lijekova (uključujući određene kemoterapeutike). Uz to, može se pojaviti križna reaktivna preosjetljivost između PEG-a i polisorbata (uključenih kao pomoćna tvar u nekim cjepivima i drugim terapijskim pripravcima).

Informacije o tome sadrži li lijek PEG, derivat PEG-a ili polisorbate kao aktivne ili neaktivne sastojke možete pronaći u uputi o lijeku priloženom pakiranju lijeka. Baza podataka Nacionalnog instituta za zdravlje DailyMed (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>) također se može koristiti kao izvor podataka. Lijekovi koji sadrže PEG i / ili polisorbit također su opisani u: Stone CA, et al. "Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized." The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 7.5 (2019): 1533-1540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706272/pdf/nihms-1019221.pdf>

## Potencijalne karakteristike alergijskih reakcija, vazovagalnih reakcija i nuspojave cjepiva nakon cijepljenja protiv COVID-19

U bolesnika koji razviju određene simptome nakon cijepljenja, utvrđivanje etiologije (uključujući alergijsku reakciju, vazovagalnu reakciju ili nuspojave cjepiva) važno je kako bi se utvrdilo može li osoba dobiti dodatne doze cjepiva mRNA COVID-19. Sljedeća tablica znakova i simptoma mogla bi poslužiti kao izvor podataka, ali nije detaljna, a pojedine osobe možda neće imati sve znakove ili simptome. Pružatelji usluga trebaju koristiti svoju kliničku prosudbu prilikom procjene kako bi odredili dijagnozu i proveli daljnje postupke.

Obilježja	Neposredna alergijska reakcija (uključuje anafilaksiju)	Vazovagalna reakcija	Nuspojave (lokalne i sistemske)
Vrijeme pojavljivanja	Većinom unutar 15-30 minuta od cijepljenja	Većinom unutar 15 minuta od cijepljenja	Medijan je 1 do 3 dana nakon cijepljenja (većinom dan nakon cijepljenja)
<b>Znakovi i simptomi</b>			
Opći	Predosjećaj da će se nešto loše dogoditi	Osjećaj topline ili hladnoće	Vrućica, zimica, slabost
Koža	Kožne promjene se nalaze u ~90% osoba s anafilaksijom što uključuje pruritus, urtikariju, crvenilo lica, vrata i prsišta te angioedem	Blijedilo, preznojavanje, ljepljiva koža, osjećaj topline u licu	Bol, eritem ili otok na mjestu uboda; limfadenopatija na ruci na strani cijepljenja
Neurološki	Zbunjenost, dezorijentacija, vrtoglavica, opća slabost, gubitak svijesti	Vrtoglavica, omaglica, sinkopa (često nakon prodromalnih simptoma u trajanju nekoliko sekundi ili minuta), slabost, smetnje vida (poput mrlja treperenja svjetla, tunelski vid), promjene sluha	glavobolja
Respiratorni	Kratkoća daha, sipnja, bronhospazam, stridor, hipoksija	različiti; ako su popraćeni anksioznošću može se javiti tahipneja	NP
Kardiovaskularni	Hipotenzija, tahikardija	Različiti, u vrijeme sinkope može postojati hipotenzija ili bradikardija	NP
Gastrointestinalni	Mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu, dijareja	Mučnina, povraćanje	Može se pojaviti povraćanje ili dijareja
Mišićnoskeletni	NP	NP	Mialgija, artralgija
<b>Preporuka za cijepljenje</b>			
Preporuka za primjenu druge doze cjepiva mRNA COVID-19?	Ne cijepiti	Cijepiti	Cijepiti

NP, nije primjenjivo

## **PRIPREMA ZA LIJEČENJE ANAFILAKSIJE NAKON CIJEPLJENJA PROTIV COVID-19**

Odgovarajući medicinski tretman mora biti odmah dostupan u slučaju da se nakon primjene mRNA COVID-19 cjepiva dogodi akutna anafilaktička reakcija.

### **Opservacija nakon cijepljenja**

CDC trenutno preporučuje da se osobe bez kontraindikacija za cijepljenje, a koje su primile mRNA COVID-19 cjepivo promatraju nakon cijepljenja u sljedećim vremenskim razdobljima:

30 minuta: osobe s anamnezom neposredne alergijske reakcije bilo koje ozbiljnosti na cjepivo ili injekcijsku primjenu bilo kojeg lijeka i osobe s anafilaksijom iz bilo kojeg razloga

15 minuta: sve ostale osobe

### **Rano prepoznavanje anafilaksije**

Budući da anafilaksija zahtijeva trenutno liječenje, dijagnoza se prvenstveno postavlja na temelju prepoznavanja kliničkih znakova i simptoma, uključujući:

*Respiratorni:* osjećaj zatvaranja grla, stridor (visok zvuk tijekom disanja), otežano disanje, piskanje, kašalj

*Gastrointestinalni:* mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu

*Kardiovaskularni:* osjećaj slabosti, nesvjestica, tahikardija (nenormalno ubrzan rad srca), hipotenzija (nenormalno nizak krvni tlak)

*Koža / sluznica:* generalizirani osip, svrbež ili oticanje usana, lica, grla

Simptome anafilaksije možda će biti teže prepoznati u osoba s poteškoćama u komunikaciji, kao što su štićenici ustanove za dugotrajnu skrb s kognitivnim oštećenjima, oni s neurološkom bolešću ili oni koji uzimaju lijekove koji mogu izazvati sedaciju. Osobe s poteškoćama u komunikaciji stoga treba pažljivo nadzirati zbog prethodno navedenih znakova i simptoma anafilaksije nakon primanja cjepiva mRNA COVID-19, a također ih treba nadzirati zbog pojave nespecifičnih znakova moguće anafilaksije, uključujući rumenilo kože (zajapurenost), naglo povećanje sekrecije (iz očiju, nosa ili ustiju), kašalj, poteškoće s gutanjem, uznemirenost ili akutna promjena mentalnog stanja.

Simptomi se često javljaju unutar 15-30 minuta od cijepljenja, iako ponekad može potrajati i nekoliko sati dok se simptomi ne pojave. Rani znakovi anafilaksije mogu nalikovati blagoj alergijskoj reakciji, a često je teško predvidjeti hoće li početni, blagi simptomi napredovati u anafilaktičku reakciju. Uz to, nisu svi gore navedeni simptomi nužno prisutni tijekom anafilaksije i nemaju svi bolesnici kožne reakcije. Simptomi se smatraju generaliziranim ako postoji generalizirani osip ili ako je u reakciju uključen više od jednog tjelesnog sustava (npr. kardiovaskularni, gastrointestinalni). Ako se u bolesnika pojave svrbež i otekline ograničeni na mjesto ubrizgavanja, bolesnika treba pažljivo promatrati radi razvoja generaliziranih simptoma (ako je potrebno, izvan gore navedenih preporučenih razdoblja promatranja). Ako se simptomi generaliziraju, treba primijeniti adrenalin (epinefrin) što je prije moguće, treba kontaktirati hitnu medicinsku službu i bolesnicima pružiti višu razinu medicinske skrbi. Uz to, bolesnike treba uputiti da hitno potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi alergijske reakcije nakon završetka razdoblja promatranja i nakon napuštanja mjesta cijepljenja.

### **Lijekovi i pribor potreban za liječenje anafilaksije**

Cjepiva protiv COVID-19 primjenjivat će se u različitim kliničkim uvjetima, uključujući bolnice, ustanove za dugotrajnu njegu, ambulante, ljekarne te posebna mjesta masovnog cijepljenja. Ta se mjesta cijepljenja razlikuju u pogledu uobičajenih raspoloživih ljudskih i materijalnih resursa za liječenje anafilaksije.

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

Treba biti dostupno na svim mjestima gdje se cijepi	Ako je moguće, treba biti na svim mjestima
Epinefrinom napunjena šprica ili epinefrinski autoinjektor <sup>a</sup>	Pulsni oksimetar
Antihistaminik H1 (npr. difenhidramin) <sup>b</sup>	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))

<sup>a</sup>Na mjestima gdje se provodi cijepljenje protiv COVID-19 treba u svakom trenutku imati pri ruci najmanje 3 doze epinefrina.

<sup>b</sup>Antihistaminici se daju samo kao dodatno liječenje anafilaksije, ne koriste se u početnom liječenju niti kao jedini oblik liječenja. Uz to, treba biti oprezan kada se oralni lijekovi daju osobama s predstojećom opstrukcijom dišnih putova.

### Liječenje anafilaksije

Ako se sumnja na anafilaksiju, potrebno je poduzeti sljedeće:

- brzo procijenite prohodnost dišnih putova, disanje, cirkulaciju i stanje svijesti
- osobu smjestite u ležeći položaj (na leđa), uzdignutih nogu, osim ako je prisutna opstrukcija gornjih dišnih putova ili bolesnik povraća.
- epinefrin (1 mg / ml vodene otopine [razrjeđenje 1: 1000]) je lijek izbora, treba ga primijeniti odmah
  - daje se odraslima u dozi 0,3 mg intramuskularno doze pomoću prethodno izmjerene ili napunjene šprice u središnje područje vanjskog dijela bedra
  - maksimalna doza za odrasle je 0,5 mg po dozi
  - doza adrenalina može se ponavljati svakih 5-15 minuta (ili češće) po potrebi za kontrolu simptoma ili dok se čeka hitna medicinska pomoć
  - zbog akutne, po život opasne prirode anafilaksije, nema kontraindikacija za primjenu epinefrina.

Antihistaminici (npr. H1 ili H2 antihistaminici) i bronhodilatatori ne liječe opstrukciju dišnih putova ili hipotenziju, pa stoga nisu lijekovi izbora za liječenje anafilaksije. Međutim, mogu pomoći u ublažavanju osipa i svrbeža (antihistaminici) ili simptoma respiratornog distresa (bronhodilatatori), ali se primjenjuju samo nakon

epinefrina. Budući da se anafilaksija može ponoviti nakon što se bolesnici počnu oporavljati, savjetuje se nadzor u zdravstvenoj ustanovi tijekom najmanje nekoliko sati, čak i nakon potpunog oporavka od simptoma.

## **Anafilaksija u posebnim populacijama**

*Starije odrasle osobe, uključujući one koji borave u ustanovama za dugotrajnu njegu*

Nema kontraindikacija za primjenu epinefrina za liječenje anafilaksije. Iako su zabilježeni neželjeni srčani događaji, poput infarkta miokarda ili akutnog koronarnog sindroma u starijih osoba koje su primale epinefrin za liječenje anafilaksije (posebno u starijih odraslih osoba s hipertenzijom i / ili aterosklerotičnom srčanom bolešću), epinefrin je prvi izbor liječenja anafilaksije. Važno je da mjesta koja pružaju cijepljenje starijim odraslim osobama, uključujući stanare ustanova za dugotrajnu njegu, imaju dostupno medicinsko osoblje koje može prepoznati znakove i simptome anafilaksije. To će pomoći ne samo u osiguranju odgovarajućeg i brzog liječenje u bolesnika s anafilaksijom, već će se također izbjeći nepotrebna primjena epinefrina u bolesnika koji nemaju anafilaksiju.

### *Trudnice*

Skrb za trudnice s anafilaksijom je jednaka onoj u žena koje nisu trudne. Potrebno je pažljivo nadziranje vitalnih funkcija i osigurati odgovarajuću perfuziju, a po potrebi treba pažljivo pratiti i stanje fetusa.

### Ostali izvori:

[https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo\\_121820.asp](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>

[https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo\\_123020.asp](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_123020.asp)

<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>

<https://www.fda.gov/media/144413/download>

<https://www.fda.gov/media/144637/download>

Pripremio: Prof. dr. sc. Josip Begovac

Prvi draft prijevoda: Zoran Radošević