

Preporuke za cijepljenje protiv COVID19 bolesnika oboljelih od hematoloških (malignih) bolesti

U nedostatku konsenzusa o cijepljenju protiv COVID 19 infekcije za pacijente s hematološkim bolestima, a temeljem objavljenih smjernica, mišljenja eksperata i trenutne kliničke prakse donosimo sljedeće preporuke kao svojevrsni putokaz u svakodnevnoj kliničkoj praksi uvažavajući u svakom trenutku posebnosti bolesnika, njegove bolesti i trenutne epidemiološke situacije. Cirkulacija Delta varijante SARS-CoV2 je uvelike doprinijela širokoj rasprostranjenosti virusa u Europi te svjedočimo ponovnom porastu broja inficiranih, oboljelih i hospitaliziranih bolesnika.

U EU su trenutno odobrene četiri vrste cjepiva protiv COVID19, dva mRNA cjepiva (Pfizer/BioNTech i Moderna) te dva vektorska cjepiva u kojem je gen za S protein ugrađen u nereplicirajući adenovirus (Oxford-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen). Sva navedena cjepiva se sigurno mogu primjenjivati bez rizika da se cijepljenjem bolesnik zarazi SAR-CoV2 virusom. Comirnaty® (Pfizer/BioNTech BNT162b2) i Spikevax® (Moderna mRNA-1273) odobrene su za upotrebu u djece stare 12 godine i više od strane FDA i EU, dok je FDA odobrio primjenu Comirnaty® (Pfizer/BioNTech BNT162b2) u djece stare 5 do 11 godina u sniženoj dozi (10 µg).

Objavljene su studije koje su većinom analizirale odgovor hematoloških bolesnika na cijepljenje mRNA cjepivima, a koje pokazuju slabije imunološke odgovore u odnosu na odgovore koje pokazuju zdravi ispitanici. Pokazano je da stariji bolesnici, oni čija bolest nije u remisiji, koji primaju aktivnu terapiju ili imunosupresivnu terapiju koja sadrži antimetabolite imaju slabiji serološki odgovor na cijepljenje. Posebno loš serološki odgovor imaju bolesnici koji su primili anti-CD20 protutijelu u posljednjih 12 mjeseci, pacijenti koji se liječe BTK inhibitorima ili daratumumabom.⁹⁻¹¹

Nadalje, pokazano je da su serološki odgovori na cijepljenje jednom dozom osobito loši i da u oboljelih od hematoloških malignih bolesti ne bi trebalo odgađati primjenu druge doze obzirom da ona poboljšava serološki odgovor.¹²

Nadalje, noviji podaci kao što je to publikacija Thomas i sur. pokazala je postupno smanjenje učinkovitosti protiv infekcije dok je zaštita protiv teških oblika bolesti zadržana na razini 96.7%.¹³ Oba mRNA cjepiva su pokazala slabiju učinkovitost protiv Delta varijante. Poznati su i rezultati studije koja je pokazala da u bolesnika nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica primjena treće doze dovodi do značajnog povećanja SARS-CoV2 protutijela, no i dalje je samo 48% bolesnika postigao razinu protutijela koje su istraživači smatrali zaštitnom razinom.¹⁴ Stoga nekoliko država, uključivo i našu, preporuča primjenu treće doze u imunokompromitiranih bolesnika (<https://www.hzjz.hr/>) odnosno da imunokompromitirane osobe budu cijepljene s tri doze cjepiva. Obzirom na izostanak kontroliranog ispitivanja nema definitivne preporuke s kojim odmakom od druge doze treba primijeniti treću dozu no prema HZJZ taj razmak treba iznositi minimalno 4 tjedna.

FDA i EMA odobrile su primjenu dodatne, docijepne („booster“) doze cjepiva Comirnaty® (Pfizer/BioNTech BNT162b2) i Spikevax® (Moderna mRNA-1273) u osoba koji su stariji od 65 godina, odnosno u osoba starijih od 18 godina koji imaju visok rizik kompliciranog tijeka COVID19 bolesti ili su profesionalno izloženi SARS-CoV2 virusu. Za Modernino cjepivo se koristi polovična doza kao docijepna doza.

Iz dosada dostupnih podataka sigurnost mRNA cjepiva u bolesnika s hematološkim malignim oboljenjima slična je kao u zdravih osoba¹¹⁻¹², osim što postoji mogućnost pogoršanja GVHD.¹⁵

Zbog svega navedenog ključno je da bolesnici usprkos cijepljenju i dalje nose maske, paze na higijenu i održavaju fizičku distancu, te da se članovi njihovog kućanstva cijepe.

Kontraindikacije uključuju jedino alergijske reakcije na komponente cjepiva.

Ove ćemo preporuke ažurirati kad se pojave novi podaci ili smjernice relevantnih stručnih društava koje će se odnositi na ovu populaciju bolesnika.

Opće napomene:

- Primarno cijepljenje se treba provesti istom vrstom cjepiva, cjepiva nije preporučeno kombinirati. Kao „booster“ dozu može se koristiti drugo cjepivo obzirom da samo mRNA cjepiva imaju odobrenje za primjenu 3. doze
- Preporuča se u imunokompromitiranih provoditi inicijalno cijepljenje s tri doze, odnosno primijeniti booster dozu u onih koji su inicijalno cijepljeni s dvije doze
- Preporučuje se prioritarno cijepiti ukućane starije od 12 godina te njegovatelje imunokompromitiranih bolesnika s hematološkom bolesti kako bi se smanjio rizik prijenosa virusa unutar kućanstva
- Ukoliko su bolesnici liječeni autolognom ili alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica ili primatelji CAR-T stanica primili cjepivo protiv COVID19 prije transplantacije, nakon navedene stanične terapije tretira ih se kao da ga nisu dobili i preporuča se ponovno provesti cijepljenje s tri doze, slično kao i za druge bolesti
- Trenutno se ne može dati preporuka o potrebi određivanja razine protutijela nakon cijepljenja, no to može biti indicirano kod određenih bolesnika kao što su transplantirani bolesnici ili primatelji CAR-T stanične terapije koji su cijepljeni rano nakon transplantacije odnosno oni sa nestabilnim GVHD-om.

1. Pacijenti liječeni alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

Cijepljenje treba odgoditi do najmanje 3 mjeseca nakon transplantacije, a idealno 6 mjeseci nakon transplantacije kako bi se povećala vjerojatnost odgovora.

Cijepljenje treba dodatno odgoditi ukoliko bolesnik ima teški, nekontrolirani GVHD gradusa III ili IV, prima kortikosteroide u dozi višoj od 20 mg prednizona (ili ekvivalenta doze) dnevno; druga imunosupresija kao što je ciklosporin ili takrolimus je prihvatljiva

Ukoliko se očekuje brzo ukidanje kortikosteroida cijepljenje se može odgoditi do ukidanja istih.

Obzirom na mogući izostanak odgovora na cijepljenje potiče se strogo poštivanje smjernica za kontrolu infekcije.

2. Pacijenti liječeni autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.

Ovisno o epidemiološkoj situaciji može se cijepljenje odgoditi do 3 mjeseca nakon transplantacije kako bi se postigao optimalan odgovor. Bolesnika se može cijepiti i ranije u dogovoru s nadležnim hematologom

Obzirom na mogući izostanak odgovora na cijepljenje potiče se strogo poštivanje smjernica za kontrolu infekcije.

Ukoliko je cijepljenje provedeno ranije od 3 mjeseca od transplantacije preporučuje se kontrolirati titar protutijela mjesec dana nakon druge doze cjepiva.

3. Pacijenti s hematološkom malignom bolesti koji se aktivno liječe.

Cijepljenje se preporučuje provesti prije početka liječenja kemoimunoterapijom. Ukoliko to nije moguće zbog rizika progresije bolesti, preporuča se cjepivo primijeniti najranije tjedan dana nakon prethodnog ciklusa kemoimunoterapije, a slijedeći ciklus primijeniti najranije 2 tjedna nakon cijepljenja. Ukoliko je odgađanje liječenja neprihvatljivo, razmak između docjepljivanja (ali ne prve doze cjepiva) i slijedećeg ciklusa kemoimunoterapije se može smanjiti na 7 dana, u dogovoru s nadležnim hematologom a ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji.

Nije poznato da inhibitori proteasoma i lenalidomid interferiraju sa cijepljenjem.

Iako su podaci o tome vrlo oskudni, treba razmotriti prekid uzimanja ibrutiniba u trajanju od 3-4 dana prije i 7-10 dana nakon cijepljenja.

U pacijenata koji primaju imunoterapiju koja izaziva aplaziju B stanica (anti CD20 protutijela, blinatumumab ili inotuzumab) serološki odgovor će biti predvidivo vrlo skroman. Tako cijepljen bolesnik obzirom na mogući izostanak odgovora na cijepljenje treba i dalje strogo poštivati smjernice za kontrolu infekcije.

4. Pacijenti s hematološkom malignom bolesti koji trenutno ne primaju terapiju.

Nema ograničenja za cijepljenje ove populacije bolesnika.

5. Pacijenti s hematološkom bolesti koji primaju kroničnu peroralnu imunosupresivnu terapiju.

Nema ograničenja za cijepljenje ove populacije bolesnika.

6. Pacijentice s hematološkom bolesti koje su trudne.

Nema ograničenja za cijepljenje ove populacije bolesnika. Ukoliko ne prima aktivnu terapiju, raspraviti indikacije i kontraindikacije s nadležnim ginekologom⁴.

7. Pacijenti s hematološkom malignom bolesti koji su prethodno preboljeli COVID19.

Preporučuje se cijepiti bolesnike nakon prestanka simptoma i završetka preporučenog razdoblja izolacije (i u skladu s gore navedenim specifičnim scenarijima).

Nema podataka o sigurnosti i učinkovitosti korištenja mRNA SARS-CoV-2 cjepiva u bolesnika koji su prethodno liječeni COVID19 konvalescentnom plazmom. Temeljem poluživota SARS-CoV-2-

specifičnih protutijela preporučuje se odgoditi cijepljenje 90 dana od posljednje infuzije plazme u bolesnika koji su liječeni transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica ili CAR-T staničnom terapijom.

8. Pacijenti s hematološkom malignom bolesti kod kojih se planira PET-CT u sklopu inicijalne dijagnostičke obrade ili tijekom praćenja učinka liječenja

Kod cijepljenih bolesnika se i do 6 tjedana nakon cijepljenja može očekivati "lažno" pozitivna metabolička aktivnost u ipsilateralnim limfnim čvorovima glave, vrata i ruke u koju je primijenjeno cjepivo, ali i u slezeni. To treba imati na umu pri interpretaciji PET nalaza.

Preporučuje se u povijest bolesti bolesnika kod upućivanja zahtjeva za PET CT napisati datum i mjesto primjene cjepiva, kako bi se izbjegle/smanjile dijagnostičke nejasnoće.

9. Darivatelji alogeničnih krvotvornih matičnih stanica mogu se cijepiti bez ograničenja prije darivanja, štoviše cijepljenje se preporuča kako bi se smanjila mogućnost oboljevanja darivatelja prije darivanja. Preporuča se odgoditi primjenu G-CSFa 3-7 dana nakon cijepljenja kako bi se izbjeglo preklapanje toksičnosti odnosno pojave nuspojave.

Reference i dodatna literatura:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685676/>
2. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874791/>
4. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
5. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendation-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematological-cancer/>
6. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-patient-care-information/covid-19-vaccine-patients-cancer>
7. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
8. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
9. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021.
10. Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M, et al. Low Neutralizing Antibody Responses Against SARS-CoV-2 in Elderly Myeloma Patients After the First BNT162b2 Vaccine Dose. *Blood*. 2021. 19. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021.
11. Pimpinelli F, Marchesi F, Piaggio G, et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):81.
12. Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021.
13. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021.

14. Redjoul R, Le Bouter A, Parinet V, Fourati S, Maury S. Antibody response after third BNT162b2 dose in recipients of allogeneic HSCT. *Lancet Haematol.* 2021;8(10):e681-e683.
15. Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy-A Single- Center Prospective Cohort Study. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):788-794.
16. Lehman CD, D'Alessandro HA, Mendoza DP et al. Unilateral Lymphadenopathy After COVID-19 Vaccination: A Practical Management Plan for Radiologists Across Specialties. *J Am Coll Radiol.* 2021 Jun;18(6):843-852
17. Adin ME, Isufi E, Kulon M et al. Association of COVID-19 mRNA Vaccine With Ipsilateral Axillary Lymph Node Reactivity on Imaging. *JAMA Oncol.* Published online June 10, 2021. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1794
18. Treglia G, Cuzzocrea M, Muoio B, Elzi L. PET findings after COVID-19 vaccination: “Keep Calm and Carry On”. *Clinical and Translational Imaging* (2021) 9:209–214
19. Esher Y, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Eifer M. Prevalence of Increased FDG PET/CT Axillary Lymph Node Uptake Beyond 6 Weeks after mRNA COVID-19 Vaccination. *Radiology*, Published online Apr 27 2021. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210886>