

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

U nedostatku konsenzusa smjernica 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.

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/Jansen). Sva navedena cjepiva se sigurno mogu primjenjivati bez rizika da se cijepljenjem bolesnik zarazi SAR-CoV2 virusom.

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.<sup>9-11</sup>

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.<sup>12</sup> Zbog svega navedenog bolesnicima se preporuča da usprkos cijepljenju i dalje nose maske i održavaju fizičku distancu, te da se članovi njihovog kućanstva cijepi.

Iz ograničenih dostupnih podataka, čini se da je sigurnost cjepiva protiv mRNA u bolesnika s hematološkim malignim oboljenjima slična kao u zdravih osoba.<sup>11-12</sup>

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:

- Cijepljenje se mora provesti istom vrstom cjepiva, cjepiva nije preporučeno kombinirati.
- Cjepivo protiv COVID19 ne preporučuje se kombinirati s drugim cjepivima, te ukoliko je to potrebno primijeniti druga cjepiva nakon minimalno 14 dana razmaka
- Preporučuje se prioritarno cijepiti ukućane i njegovatelje imunokompromitiranih bolesnika s hematološkom bolesti kako bi se umanjili rizici prijenosa virusa unutar kućanstva

### **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 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.**

Preporuča 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, ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji.

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 dva tjedna nakon prethodnog ciklusa kemoimunoterapije, a slijedeći ciklus primijeniti najranije 1 tjedan nakon cijepljenja.

Ukoliko kemoimunoterapiju nije moguće odgoditi zbog rizika progresije bolesti, bolesnika se može cijepiti i ranije, odnosno u tijeku liječenja, u dogovoru s nadležnim hematologom a ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji.

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 ginekologom<sup>4</sup>.

## **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**

Preporučuje se uputiti bolesnike na PET CT nakon najmanje 2 tjedna od zadnje doze cjevica (inicijalni dijagnostički PET-CT), odnosno nakon 6 tjedana od zadnje doze cjevica ukoliko se radi o reevaluaciji nakon provedenog liječenja hematološke maligne bolesti.

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

Kod bolesnika se može očekivati "lažno" pozitivna metabolička aktivnost u ipsilateralnim limfnim čvorovima glave, vrata i ruke u koju je primijenjeno cjepivo, ali i u slezeni.

#### 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. 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

14. 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
15. 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
16. 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>