



Preporuke Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora za cijepljenje protiv SARS-CoV-2 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, autoimunom bolesti bubrega koji dobivaju imunosupresiju, bolesnika na dijalizi i bolesnika s presađenim bubregom ili gušteračom i bubregom

31.12.2020.

PRVA OBJAVA

Pripremili ¹Lada Zibar, ²Mladen Knotek, ³Karmela Altabas

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska; Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

²Renal Division, University Hospital Crosshouse, Kilmarnock, Ujedinjeno Kraljevstvo

³ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću spadaju u kategoriju s povećanim rizikom od težeg oblika bolesti i s povećanim rizikom od smrtnog ishoda od COVID-19. Osobito je povećan rizik u bolesnika na dijalizi i u bolesnika s presađenim bubregom ili gušteračom i bubregom („*Transplant recipients may fall under “people at high risk for severe COVID-19 due to underlying medical conditions.”*”)(1,2). U skupinu s povećanim rizikom spadaju i bolesnici u 5. stadiju zatajivanja bubrežne funkcije te bolesnici s autoimunom bolesti bubrega koji dobivaju imunosupresiju (3,4).

Smrtnost od COVID-19 među bolesnicima s presađenim bubregom ili gušteračom i bubregom u Hrvatskoj je za sada oko 10 %.

Cijepljenje je kao prevencija od raznih bolesti i do sada bilo dio preporuka kroničnim bubrežnim bolesnicima. Za bolesnike u 5. stadij zatajivanja bubrežne funkcije te bolesnike i s autoimunom bolesti bubrega koji dobivaju imunosupresiju i bolesnike na dijalizi načelno vrijede iste preporuke kao i za opću populaciju i svakako se preporučuje cijepljenje protiv infekcije novim koronavirusom.

Za transplantirane bolesnike se cijepljenja preporučuju, uz određene uvjete.

Trenutačno se mogu izdvojiti sljedeće posebnosti koje treba imati u vidu u vezi sa cijepljenjem transplantiranih bolesnika:

1. Vezani za samo cjepivo – ono ne bi trebalo biti tzv. „živo“ cjepivo.
2. Vezani za bolesnika:
 - a. trebalo bi proći određeno vrijeme nakon transplantacije (optimalno 6 mjeseci, iako se u Ref. 2 navodi 1 – 6 mjeseci)
 - b. moguća neučinkovitost cjepiva s obzirom na imunokompromitiranost.

Važno je naglasiti da cjepiva ne počinju djelovati odmah, već da je potrebno oko tjedan dana nakon 2. doze da bi ostvarila maksimalni učinak (premda je određen stupanj zaštite vidljiv već oko 10 dana nakon 1. doze cjepiva - prema objavljenim rezultatima testiranja Pfizerovog cjepiva)(5). Također je prema dosadašnjim spoznajama zaštita prolazna i traje oko 4 - 6 mjeseci. Cijepiti se trebaju i oni koji su preboljeli COVID-19, nakon proteklih 4 - 6 mjeseci od bolesti, jer niti zaštita nastala prebolijevanjem bolesti nije trajna.

Ovi brožčani navodi nisu precizni i nisu jednaki za sve vrste cjepiva protiv ove bolesti.

Nuspojave vezane za cijepljenje cjepivima protiv SARS-CoV-2 su relativno česte, ali uglavnom blage i prolazne (javljaju se prvih dana nakon cijepjenja i traju do 1 – 2 dana). Radi se o umoru, vrućici, zimici, mialgijama, artralgijskim, glavobolji, boli i otoku na mjestu injekcije, tjeskobi, vazovagalnim reakcijama (sinkopi) i sl. nespecifičnim simptomima. Anegdotalno je opisana i Bellova paraliza. Moguća je i alergijska reakcija pa i anafilaksija. Prethodne alergijske reakcije na druge lijekove nisu kontraindikacija za ovo cijepljenje, no potreban je veći oprez u takvih bolesnika. Svi bolesnici nakon cijepjenja trebaju biti nadzirani barem 15 minuta, a oni s prethodnim alergijama 30 minuta.

Cjepiva koje odobrava EMA (engl. *European Medical Agency*) su zadovoljila sva pravila kliničkih istraživanja prije licenciranja. Dugoročne nepoznanice su inferiorne opasnostima prijeteće ugroze pandemije SARS-CoV-2. Ono što se naglašava je da uz cijepljenje slijedi zaštita od obolijevanja te da su nuspojave takve da nitko ne bi trebao imati težih posljedica niti smrtnih ishoda, što nažalost nije slučaj u samoj bolesti - COVID-19. Također se navodi da ako se u cijepljenih ipak pojavi zaraza ovim virusom, tada klinička slika bude blaga.

Na žalost, niti jedno cjepivo protiv koronavirusne infekcije nije testirano na bolesnicima s autoimunim bolestima bubrega koji koriste imunosupresiju ili su na dijalizi ili imaju presađeni bubreg ili gušteraču i bubreg. Zbog toga stvarna učinkovitost cjepiva u ovih bubrežnih bolesnika nije poznata. Također, malo vjerojatan učinak na eventualnu pojavu epizode odbacivanja presatka, potaknutu imunosnom reakcijom organizma unosom cjepiva nije poznat. Stoga je obavezan povećan nadzor ovih bolesnika i evidencija stanja nakon cijepjenja.

EMA je 21.12.2020. odobrila Pfizerovo/BioNTechovo cjepivo za starije od 16 godina. Radi se o tzv. mRNA cjepivu. Ono je neživo cjepivo (*„Jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S, engl. spike) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću in vitro transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.“* (6)). mRNA je kemijski sintetizirana, a u organizam se unosi u sklopu s lipidnim nanočesticama. Ovaj tip cjepiva (Pfizer, Moderna) preporučljiv je i u bolesnika s presađenim bubregom ili gušteračom i bubregom. Učinkovitost ovog cjepiva u smislu postizanja zaštite protiv zaraze SARS-CoV-2 je u imunokompetentnih osoba bila 95 % (5).

Druga cjepiva koja su kandidati za dolazak na naše tržište nisu uvijek ove vrste, već su neka od njih tzv. vektorska (Astra Zeneca/Oxford). Takva koriste adenovirus za ulazak u stanicu. Taj adenovirus nema mogućnost replikacije, no cjepivo ipak pripada skupini tzv. živih cjepiva. Treba vidjeti kako će regulator (EMA) definirati primjenu ovih cjepiva u bolesnika s transplantiranim organom (*„Two other vaccines are also preparing to file for EUA. AstraZeneca and Johnson & Johnson. They are both adenovirus vector vaccines where the coronavirus genetic material is carried into the cell on a live virus....Historically we have not recommended*

live viral vector vaccines for transplant patients that take immunosuppressive agents. The safety for the severely ill waitlist population could also have difficulty clearing the viral vector.”)(7).

Pfizerovo cjepivo se primjenjuje po 2 puta u razmaku od 3 tjedna. Pohranjuje se na -80 C. Primjenjuje se intramuskularno u deltoidni mišić nadlaktice. Izaziva stanični i humoralni odgovor organizma. Štiti od zaraze SARS-CoV-2 i od težih oblika COVID-19. Trajanje zaštite nije poznato, a vjerojatno traje oko 4 - 6 mjeseci (8).

Zaključno, preporučujemo cijepiti bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću, uključujući i one u 5. stadij zatajivanja bubrežne funkcije te bolesnike i s autoimunom bolesti bubrega koji dobivaju imunosupresiju i bolesnike na dijalizi te bolesnike s presađenim bubregom, odnosno gušteračom i bubregom. Za bolesnike s bubrežnom bolešću koji nemaju bubrežni presadak preporučujemo korištenje bilo kojeg odobrenog cjepiva, analogno općoj populaciji. Za bolesnike s transplantiranim organom za sada sugeriramo cijepljenje Pfizerovim mRNA cjepivom prema uputama u SMPC-u, ukoliko je prošlo 3 - 6 mjeseci od transplantacije (6). *Sukladno budućim novim spoznajama o sigurnosti i učinkovitosti i drugih cjepiva u transplantiranih bolesnika ova preporuka će biti revidirana. Potreban je pojačan nadzor nakon cijepjenja u smislu budnosti nad ev. nuspojavama, a osobito reakcijama odbacivanja presatka, o čemu nema dostupnih podataka. Potrebna je evidencija cijepjenja ovih bolesnika i evidencija svih učinaka cjepiva.*

LITERATURA

1. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic **kidney** disease is a key risk factor for severe **COVID-19**: a call to action by the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2020 Dec 19:gfaa314. doi: 10.1093/ndt/gfaa314. Online ahead of print.
2. American Society of Transplantation : COVID-19 Vaccine FAQ Sheet (released 12/8/2020)
https://www.myast.org/sites/default/files/2020%2012%2008%20COVID19%20VACCINE%20FAQS_FINAL.pdf
3. COVID-19 vaccination for adult patients with kidney disease: a position statement from the UK renal community. <https://renal.org/health-professionals/covid-19/resources/covid-19-vaccination-adult-patients-kidney-disease>
4. National Kidney Foundation: Position Statement on Kidney Patient Prioritization for COVID-19 Vaccines and Therapeutics.
https://www.kidney.org/sites/default/files/nkf_statement_vaccine_distribution_final_20201216.pdf
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
6. Comirnaty-sazetak opisa svojstava lijeka.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hr.pdf
7. American Society of Transplant Surgeons: Transplant Capacity in the COVID-19 Era and Early Vaccine Recommendations (released December 3 2020)
<https://asts.org/advocacy/covid-19-resources/asts-covid-19-strike-force/transplant-capacity-in-the-covid-19-era#.X-NPftHkg2x>
8. Kathryn M Edwards, Walter A Orenstein. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection, UpToDate, pristup 24.12.2020.
https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection?search=vaccine%20covid-19%20kidney%20transplant&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2