

Uloga kliničkog farmakologa u procjeni kontraindikacija za cijepljenjem protiv COVID-a 19

Strujić, Eleonora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:459577>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Eleonora Strujić

**ULOGA KLINIČKOG FARMAKOLOGA
U PROCJENI KONTRAINDIKACIJA ZA
CIJEPLJENJEM PROTIV COVID-19**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Eleonora Strujić

**ULOGA KLINIČKOG FARMAKOLOGA
U PROCJENI KONTRAINDIKACIJA ZA
CIJEPLJENJEM PROTIV COVID-19**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren na Dijagnostičko-terapijskom odjelu za kliničku farmakologiju, na Klinici za unutarnje bolesti, u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica, dr.med.

Rad ima 46 listova i 18 tablica.

Htjela bih se zahvaliti mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici na velikoj pomoći i iznimnoj susretljivosti koju je iskazala tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, Josipu i Tanji, na beskrajnom razumijevanju i podršci tijekom cijelog studiranja. Zbog vas sam tu gdje jesam.

Zahvale idu i mojoj sestri, baki, djedi, dečku i svim prijateljima zbog kojih mi je fakultetsko doba bilo ljepše i lakše.

Posebna zahvala ide prof. Kristini Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka te Tei Gikić na lekturi ovoga rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Pandemija COVID-19 bolesti.....	1
1.2. Patofiziologija i klinička slika	1
1.3. Cjepiva protiv COVID-19 bolesti.....	2
1.3.1. Razvoj i skupine cjepiva	2
1.3.2. Comirnaty i Spikevax – mRNA cjepiva.....	2
1.3.3. Janssen i Vaxzevria – vektorska cjepiva	3
1.3.4. Nuvaxovid – proteinsko cjepivo	3
1.4. Nuspojave cjepiva.....	4
1.5. Kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19	5
1.6. Cijepljenje i posebne skupine pacijenata.....	6
1.6.1. Dob	6
1.6.2. Atopijska dijateza	7
1.6.3. Poremećaji koagulacije	7
1.6.4. Imunokompromitirani pacijenti.....	8
1.6.5. Autoimune bolesti i terapija imunomodulatorima	8
1.6.6. Posebni poremećaji	9
2. CILJEVI.....	10
3. MATERIJAL I METODE	11
3.1. Ustroj studije.....	11
3.2. Ispitanici	11
3.3. Metode	11
3.4. Statističke metode.....	11
4. REZULTATI.....	13
5. RASPRAVA	25
5.1. Demografski podaci.....	25
5.2. Razlog dolaska u ambulantu	26
5.3. Komorbiditeti i lijekovi	28
5.4. Postojanje kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti	29
5.5. Cjepiva preporučena za neke komorbiditete	31
5.6. Naknadno cijepljeni ispitanici	32
5.7. Doprinos i značaj ovog istraživanja.....	33

6. ZAKLJUČCI.....	34
7. SAŽETAK	35
8. SUMMARY	36
9. LITERATURA	37
10. ŽIVOTOPIS	45

POPIS KRATICA

ACE-2 – angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ATK klasifikacija – Anatomska Terapijska Kemijska klasifikacija

BIS – Bolnički informacijski sustav

CDC – Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 19 (engl. *coronavirus disease 19*).

CVT – cerebralna venska tromboza

DMARD – antireumatici koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European medicines agency*)

FDA – Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

HAE – hereditarni angioneurotski edem

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

CHMP – Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

KBC Osijek – Klinički bolnički centar Osijek

KI – kontraindikacija

mRNA – glasnička RNA (engl. *messenger RNA*)

PEG – polietilenglikol

PRAC – Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom, koronavirus 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

sur. – suradnici

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation, WHO*)

TTS – sindrom tromboze s trombocitopenijom (engl. *Thrombosis Thrombocytopenia Syndrome*)

1. UVOD

1.1. Pandemija COVID-19 bolesti

Potkraj 2019. godine u Wuhanu, Kina, javio se niz atipičnih respiratornih infekcija uzrokovanih novim koronavirusom iz porodice RNA virusa, Coronaviridae. Bolest je prozvana koronavirusnom bolešću 19 (COVID-19, engl. *coronavirus disease 19*), a virus je prozvan teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2 (SARS-CoV-2, engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). COVID-19 bolest se ubrzo proširila na cijeli svijet te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila globalnu pandemiju 11. ožujka 2020. godine (1). Do svibnja 2022. godine zabilježeno je više od 500 milijuna slučajeva zaraze SARS-CoV-2 virusom te više od 6 milijuna smrti uzrokovanih istim virusom (2). U Republici Hrvatskoj broj slučajeva zaraze premašuje milijun, a broj smrti uzrokovanih virusom SARS-CoV-2 je veći od 15 000 (3).

1.2. Patofiziologija i klinička slika

SARS-CoV-2 virus prenosi se kapljičnim putem – bliskim kontaktom. Kada uđe u respiratorni sustav, endocitozom ili fuzijom membrana dolazi do stanice domaćina. Virus ima četiri važna proteina: protein šiljka (S), protein membrane (M), protein ovojnice (E) i nukleokapsidni protein (N). Protein šiljka (S) je najvažniji u početnom koraku vezanja i ulaska u stanicu domaćina. SARS-CoV-2 se preko njega veže na angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE-2) koji djeluje kao receptor, a uvelike je eksprimiran na plućnim endotelnim stanicama. Kada uđe u plućne alveolarne stanice, otpušta virusni materijal i započinje replikaciju. Novostvorene virusne čestice invadiraju susjedne stanice ili bivaju otpuštene iz respiratornog sustava u okolinu i dalje sudjeluju u transmisiji. Pacijenti mogu biti asimptomatski, blaže prehladeni, razviti simptome nalik gripi ili razviti teški oblik koji zahtijeva hospitalizaciju (4). Teški oblik sastoji se od virusne pneumonije s akutnim respiracijskim hipoksemijskim zatajenjem koje može progredirati sve do akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Može doći i do hemodinamske nestabilnosti i fatalnog ishoda. Rizik za teški oblik bolesti imaju starije osobe, pretežito muškarci, kao i osobe koje boluju od kroničnih bolesti (dijabetesa, hipertenzije, kronične opstruktivne plućne bolesti) (5).

1.3. Cjepiva protiv COVID-19 bolesti

1.3.1. Razvoj i skupine cjepiva

S obzirom na brzo i lako širenje bolesti, najbolje rješenje je prevencija i zaštita od teškog oblika. Iz tog razloga se sve usmjerilo u razvoj cjepiva protiv COVID-19 bolesti. Prvo cjepivo, Comirnaty, odobreno je godinu dana nakon prvog slučaja zaraze SARS-CoV-2 virusom. Dotad je najbrže odobreno bilo cjepivo protiv virusa mumpsa, a za koje je trebalo 4 godine (6). Razlog ubrzanju ovoga procesa je uvođenje postupne ocjene (engl. *rolling review*) od strane Europske agencije za lijekove (EMA). Postupna ocjena funkcionira tako da jedan od odbora EMA-e, Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP, engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*), evaluira podatke kliničkih ispitivanja čim postanu dostupni, sve dok ne procijeni kako ima dovoljno dokaza da se proizvođač može prijaviti za autorizaciju na tržištu. Koliko će to dugo trajati, ovisi o tome koliko brzo će proizvođač slati podatke na evaluaciju (7). Važno je naglasiti da je razvoj ovih cjepiva prošao kroz sve faze, velike zdravstvene organizacije diljem svijeta udružile su se u jednu misiju, uloženo je izuzetno puno resursa i kao konačan produkt, proces je tekao puno brže nego što bi to bilo u regularnim uvjetima (8).

Danas je na tržištu dostupno nekoliko vrsta cjepiva protiv COVID-19 bolesti. Glavna meta većine cjepiva je protein šiljka (S) SARS-CoV-2 virusa. Za razvoj jedne skupine cjepiva korištena je nova rekombinantna genetska tehnologija. Iz nje su proizašla cjepiva koja djeluju putem glasničke RNA (mRNA, engl. *messenger RNA*), a njihova prednost je brza modifikacija i proizvodnja cjepiva, ovisno o tome kako se soj virusa mijenja. Neka cjepiva su se razvijala na temelju tehnologije virusnih vektora, a neka na temelju proizvodnje dijela patogena kao rekombinantnog proteina ili proteinske čestice (9). Prema Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u Republici Hrvatskoj trenutno je odobreno pet cjepiva protiv bolesti COVID-19. Dva su mRNA cjepiva, Comirnaty i Spikevax, dva vektorska, Vaxzevria i Janssen, te jedno proteinsko, Nuvaxovid (10).

1.3.2. Comirnaty i Spikevax – mRNA cjepiva

Cjepivo Spikevax prvotno se zvalo Moderna (11). Zajedno s cjepivom Comirnaty ubraja se u mRNA cjepiva koja djeluju putem glasničke RNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-

2. Na taj način dolazi do stvaranja neutralizirajućih protutijela, poticanja staničnog imunostoga sustava i, u konačnici, sprječava se puni razvoj bolesti COVID-19. Comirnaty cjepivo je namijenjeno osobama u dobi od 12 godina i više. Primarno cijepljenje se provodi u dvije doze, druga doza je preporučena 3 tjedna nakon prve, a kod imunokompromitiranih minimalno 28 dana nakon prve doze. Spikevax cjepivo se može primijeniti u populaciji od 6 godina i više, primarno cijepljenje se također provodi u dvije doze, a razmak između doza je 28 dana (12, 13).

1.3.3. Janssen i Vaxzevria – vektorska cjepiva

Cjepivo Janssen, trenutno preimenovano u Jcovden, kao vektor sadrži rekombinantan, nesposoban za replikaciju, humani adenovirus tipa 26 koji kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. Na taj način potiče imunološki sustav na stvaranje protutijela protiv SARS-CoV-2 virusa i sprječava puni razvoj bolesti. Primjenjuje se u populaciji od 18 godina i više, a za primarno cijepljenje je dovoljna jedna doza (14, 15).

Cjepivo Vaxzevria, prvotnoga naziva AstraZeneca, kao vektor sadrži rekombinantan adenovirus čimpanze koji nije sposoban za replikaciju. On kodira S-glikoprotein virusa SARS-CoV-2 koji se zatim lokalno eksprimira i potiče imunološki sustav i stvaranje protutijela na SARS-CoV-2 virus. Primjenjuje se u populaciji od 18 godina i više, a za primarno cijepljenje su potrebne dvije doze. Drugu dozu je preporučeno primijeniti 4 do 12 tjedana nakon prve (16, 17).

1.3.4. Nuvaxovid – proteinsko cjepivo

Trenutno najnovije u Republici Hrvatskoj, prvo proteinsko cjepivo odobreno je od strane Europske agencije za lijekove u prosincu 2021. godine, a u Republici Hrvatskoj dostupno je od početka ožujka 2021. godine (18, 19). Cjepivo sadrži pročišćeni rekombinantni protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2. Protein je pune duljine i stabiliziran u svojoj perfuzijskoj konformaciji, uz dodatak Matrix-M adjuvansa na bazi saponina što pridonosi imunostom odgovoru specifičnom za S protein. Cjepivo je namijenjeno osobama od 18 godina i više, dok primjena u pedijatrijskoj populaciji još nije istražena. Primarno cijepljenje se vrši dvjema dozama, a druga doza se primjenjuje 3 tjedna nakon prve (20).

1.4. Nuspojave cjepiva

Odbor EMA-e, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) redovito prati i evaluira sigurnosni profil cjepiva protiv COVID-19 bolesti. Na području Europske unije, do kraja travnja 2022. godine primijenjeno je više od 870 milijuna doza cjepiva. Najčešće nuspojave su blage i prolazne, dok su teške i po život opasne nuspojave iznimno rijetke. Sve nuspojave su zabilježene u javno dostupnoj europskoj bazi podataka, EudraVigilance. Navedenu bazu podataka PRAC stalno provjerava i prati postoje li neobični ili neočekivani podaci, odnosno neki medicinski događaj koji se pojavljuje češće među cijepljenom populacijom. Takvi podaci se još nazivaju sigurnosni signali i zahtijevaju daljnju obradu. Važna je i usporedba dobivenih podataka s raznim studijama izvan Europske unije. Na temelju rezultata, PRAC može u bilo kojem trenutku mijenjati svojstva cjepiva, ukoliko se pokaže potrebnim. Bitno je još naglasiti da, osim zdravstvenih radnika, svi pacijenti mogu sami prijaviti nuspojave, na što ih se i redovito potiče (21).

Neke najčešće nuspojave svih cjepiva su bol na mjestu primjene injekcije, umor, glavobolja, mialgija i artralgiya te zimica. Nešto rjeđe su mučnina, povraćanje, proljev, urtikarija, letargija, limfadenopatija. Rijetke i teže zabilježene nuspojave su paraliza ličnog živca, Guillan – Barre sindrom te anafilaksija i angioedem od reakcija preosjetljivosti (12, 13, 15, 17, 20). Kod mRNA cjepiva teže nuspojave su i miokarditis i perikarditis (12, 13). Kod Vaxzevria cjepiva važno je spomenuti i čestu nuspojavu u obliku blage, prolazne trombocitopenije (16). Vektorska cjepiva, Vaxzevria i Janssen, mogu uzrokovati i teže poremećaje – sindrom tromboze s trombocitopenijom (TTS, engl. *Thrombosis Thrombocytopenia Syndrome*) i sindrom kapilarnog curenja (15, 17). Sindrom tromboze s trombocitopenijom prvotno je otkriven kod cjepiva Vaxzevria što je izazvalo oštar odgovor javnosti. Sukladno tome, provedena su dodatna istraživanja po pitanju sigurnosti ovih cjepiva. PRAC od strane EMA-e zaključilo je da cjepiva ne povećavaju ukupni rizik od tromboembolijskih događaja, da je rizik od takvih događaja mnogostruko viši kod same bolesti COVID-19, ali i da u vrlo rijetkim slučajevima mogu dovesti do TTS-a i blage, prolazne trombocitopenije (22).

1.5. Kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19

Kontraindikacije (KI) za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 danas su aktualna tema. Hrvatske, a i svjetske smjernice, zasad ukazuju na preosjetljivost na sastojke cjepiva (aktivne i pomoćne) te kontraindikacije koje vrijede za svako cjepivo, a to su akutna febrilna bolest i teška alergijska reakcija ili nuspojava na prethodnu dozu cjepiva o kojemu se govori (23, 24). Od pomoćnih sastojaka s nešto većim potencijalom za izazivanje reakcije preosjetljivosti valja istaknuti polietilenglikol (PEG) u mRNA cjepivima te polisorbit u vektorskim. Ovi sastojci pokazuju križnu reaktivnost, tako da pacijenti koji su razvili težu reakciju preosjetljivosti na prvu dozu cjepiva (na primjer anafilaksiju) ili imaju dokazanu ozbiljnu alergiju na te sastojke, ne smiju primiti niti jedno cjepivo. S druge strane, ako se radi o nešto blažim reakcijama preosjetljivosti, pacijenti s kontraindikacijom za mRNA cjepiva zbog alergije na PEG, smiju biti cijepljeni vektorskim cjepivom, ali uz veće mjere opreza. Isto vrijedi i u obrnutom slučaju. S obzirom na to da je svaki slučaj individualan, preporučeno je savjetovati se s imunologom-alergologom (24).

U slučaju cjepiva Janssen i Vaxzevria, u kontraindikacije se ubraja i sindrom kapilarnog curenja u anamnezi te razvitak sindroma tromboze s trombocitopenijom nakon primitka bilo kojeg cjepiva protiv COVID-19 bolesti. Sindrom kapilarnog curenja je vrlo rijedak poremećaj koji se javi nekoliko dana nakon cijepljenja. Očituje se akutnim stanjem s hipotenzijom, hipoalbuminemijom, hemokonzentracijom, a od znakova na pacijentu specifični su edemi ekstremiteta. Liječenje je suportivno, a ishod nerijetko smrtonosan. Većina pacijenata koji su razvili ovu nuspojavu već ima zabilježen slučaj sindroma kapilarnog curenja u povijesti bolesti, stoga takve osobe ne smiju primiti cjepiva Janssen i Vaxzevria (15, 17). Sindrom kapilarnog curenja je zabilježen i nakon cijepljenja mRNA cjepivom Spikevax, također kod osoba koje ga već imaju u anamnezi. Sindrom ne predstavlja kontraindikaciju za Spikevax cjepivo, ali su potrebne posebne mjere opreza, uz konzultacije sa specijalistom (13).

Sindrom tromboze s trombocitopenijom (TTS, engl. *Thrombosis Thrombocytopenia Syndrome*) zabilježen je unutar 3 tjedna nakon cijepljenja vektorskim cjepivima (Janssen, Vaxzevria). Zabilježeni su i smrtni ishodi. Glavna obilježja su trombocitopenija koja može biti praćena krvarenjem, te teški oblik tromboze, venske tromboze na neuobičajenom mjestu kao što su tromboza venskih sinusa mozga i tromboza splahnhičnog krvotoka, ali i arterijske tromboze (15, 17).

Važno je spomenuti i relativne kontraindikacije za primjenu Janssen cjepiva, gdje se pacijentima preporuča izbjegavati ovu vrstu cjepiva zbog povećanog rizika za razvitak težih nuspojava. Tu se ubrajaju pacijenti koji u anamnezi imaju tromboze ili trombocitopenije imunološke etiologije i pacijenti koji su unutar 6 tjedana nakon cijepjenja prvom dozom Janssen cjepiva razvili Guillan – Barre sindrom. Njima se preporučuju mRNA cjepiva (15, 24). Za mRNA cjepiva važno je naglasiti nuspojave u obliku miokarditisa i perikarditisa. Češće se javljaju u mlađih muškaraca, unutar 14 dana od cijepjenja. Općenito se savjetuje izbjegavati docijepjivanje bilo kojim cjepivom nakon ovakve nuspojave, dok neki stručnjaci preporučuju primjenu vektorskih cjepiva. Cijepjenje je indicirano u slučajevima kada je rizik za teški oblik bolesti i komplikacije mnogostruko veći od rizika ponovnih nuspojava te kada je veća vjerojatnost da su miokarditis ili perikarditis nastali nevezano uz cijepjenje (12, 13, 24).

Svi pacijenti koji su nekada u životu razvili bilo koju vrstu neposredne alergijske reakcije na bilo koje cjepivo ili parenteralnu primjenu nekog lijeka, kao i oni koji imaju alergiju na bilo koju drugu tvar (a da nije sastojak cjepiva), bez obzira koliko tešku reakciju mogu razviti nemaju apsolutnu kontraindikaciju za ova cjepiva, ali su ipak potrebne određene mjere opreza te po potrebi konzultacije s imunologom-alergologom. Istaknuto je da, ako pacijent u anamnezi ima podatak o anafilaktičkoj reakciji, reakciji bilo kojeg stupnja težine na neko cjepivo ili parenteralnu primjenu lijeka, treba pričekati 30 minuta nakon cijepjenja, umjesto standardnih 15 minuta. Hitna antialergijska terapija treba biti lako dostupna u svakoj ustanovi u kojoj se provodi cijepjenje, neovisno o rizicima pacijenta (23, 24).

1.6. Cijepjenje i posebne skupine pacijenata

Kod određenih skupina pacijenata, s različitim komorbiditetima, potrebno je detaljnije proučiti omjer koristi i rizika te donijeti odluku trebaju li se cijepiti ili ne. Potrebno je uzeti u obzir dob bolesnika, postojanje različitih alergija, poremećaja koagulacije kao što su trombofilije i trombocitopenije, imunokompetenciju pacijenta, autoimune bolesti, različite terapije koje pacijent uzima i mnoge druge čimbenike. Svaki pacijent zahtijeva individualan pristup uz pažljivo praćenje redovito ažuriranih preporuka.

1.6.1. Dob

Meta-analiza Levina i suradnika (sur.) pokazala je da stariji bolesnici imaju mnogostruko viši postotak fatalnog ishoda uslijed zaraze SARS-CoV-2 virusom, što je dokazalo da je u ovoj

dobnoj skupini, COVID-19 bolest smrtonosnija od gripe. Ističe se i činjenica da se veliki postotak fatalnih ishoda našao i u populaciji srednje životne dobi, kod ljudi bez pratećih komorbiditeta (25). Ovo je samo jedan od pokazatelja da je cjepivo prvenstveno namijenjeno odraslom i starijem stanovništvu, posebno onima s pratećim komorbiditetima. Mladi, imunokompetentni ljudi često imaju blaži oblik bolesti, moguće i asimptomatski. Problem je u tome što oni često ostanu neprepoznati i tako lakše i brže prenose bolest. Cjepiva štite pojedinca od razvoja težeg oblika bolesti, ne štite u potpunosti od prijenosa bolesti i stoga je upitno trebaju li se uopće djeca i adolescenti cijepiti (26).

1.6.2. Atopijska dijateza

Trenutne preporuke nalažu da se svi s atopijskom dijatezom te alergijom na inhalacijske, nutritivne, kontaktne alergene, ili bilo koje lijekove, mogu cijepiti protiv COVID-19 bolesti. Dodatne mjere opreza su potrebne kod onih s alergijom na cjepiva i parenteralnu primjenu lijeka te na ljude koji su razvili anafilaktičku reakciju na bilo koju tvar u životu. Štoviše, ako je netko razvio blaži oblik reakcije preosjetljivosti na samo cjepivo protiv COVID-19 bolesti, to najčešće ne predstavlja kontraindikaciju za primanje iduće doze tog istog cjepiva. Također, pacijenti na terapiji antagonistima leukotriena ili inhalacijskim kortikosteroidima mogu sigurno primiti cjepivo jer utjecaj terapije na imunogenost cjepiva nije dokazan (27). Istraživanje Li i sur. pokazalo je da pacijenti s atopijskom dijatezom imaju veći rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti na mRNA cjepiva protiv COVID-19 bolesti. Najčešće zabilježene reakcije na cjepivo bile su osip i angioedem, dok su teže reakcije bile rijetkost. Reakcije preosjetljivosti su se češće javile nakon 1. doze cjepiva. Činjenica da je većina pacijenata završila primarno cijepljenje dvjema dozama, unatoč razvitku reakcija preosjetljivosti, ukazuje kako te reakcije nisu bile teške te da ova cjepiva imaju dobar sigurnosni profil za ljude s atopijskom dijatezom (28).

1.6.3. Poremećaji koagulacije

I pacijentima s poremećajima koagulacije se preporučuje cijepljenje jer je rizik za razvoj TTS-a manji od 1 : 100 000, što je puno manje od rizika za razvoj komplikacija od bolesti COVID-19. Istraživanja nisu pokazala da pacijenti s imunosnim trombocitopenijama imaju veći rizik za

razvoj TTS-a u odnosu na opću populaciju. Također, do sada nije zabilježen slučaj koincidencije TTS-a i već postojeće imunosne trombocitopenije. Ipak, predostrožnosti radi, takvim pacijentima se preporučuju mRNA cjepiva s obzirom na to da je kod vektorskih cjepiva dokazan nešto veći rizik za razvoj TTS-a (29). S druge strane, pacijentima koji imaju neki oblik trombofilije ili su na antikoagulantnoj terapiji također je preporučeno cijepiti se jer sama bolest COVID-19 ima puno veći tromboembolijski rizik (30).

1.6.4. Imunokompromitirani pacijenti

Nema dovoljno kliničkih studija koje bi potvrdile potpunu djelotvornost svih skupina cjepiva kod imunokompromitiranih pacijenata i onih na imunosupresivnoj terapiji. Manji broj studija potvrđuje da cjepiva mogu biti manje djelotvorna u ovoj skupini pacijenata. S druge strane, veliki postotak pacijenata oboljelih od teškog oblika COVID-19 bolesti, u jedinicama intenzivne skrbi u bolnicama širom svijeta, bili su upravo imunokompromitirani. Činjenica da su četvrte doze cjepiva Comirnaty i Spikevax odobrene za sve pacijente s nekim oblikom imunokompromitiranosti od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA, engl. Food and Drug Administration), pokazuje da je korist cijepljenja u ovoj skupini mnogostruka veća od rizika (12, 13, 15, 17, 31).

1.6.5. Autoimune bolesti i terapija imunomodulatorima

U trenutnim smjernicama za pacijente s reumatološkim i muskuloskeletalnim bolestima navedeno je da postoji vjerojatnost da pacijenti na imunomodulatornoj terapiji imaju nešto slabiji i kraći odgovor na cjepiva. Postoji i vjerojatnost da cijepljenje dovede do pogoršanja postojeće ili razvitka nove autoimune bolesti. Unatoč navedenim rizicima, korist je puno veća, tako da se cijepljenje preporučuje, a prvi izbor su mRNA cjepiva (32). Velika studija Furer i sur. ispitala je imunogenost i sigurnosni profil cjepiva Comirnaty među pacijentima oboljelih od reumatoidnih autoimunih bolesti. Pokazano je da je cjepivo uz većinu antireumatika koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD, engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*) imunogeno uz dobar sigurnosni profil. Imunogenost je smanjena uz glukokortikoide, rituksimab, mikofenolat mofetil i abatacept što treba uzeti u obzir prilikom razmatranja cijepljenja pacijenata koji su na ovoj terapiji (33).

Brojne studije su istražile djelotvornost i sigurnost cjepiva za specifične autoimune bolesti. U istraživanju Verstappena i sur. zaključeno je da su cjepiva učinkovita i sigurna za pacijente oboljele od primarnog sindroma Sjögren. Ispitanici s primarnim sindromom Sjögren i zdrave kontrole primili su cjepiva Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria ili Janssen. Obje skupine su imale sličan humoralni i stanični odgovor, sličan omjer nuspojava te pacijenti sa sindromom Sjögren nakon cijepjenja nisu pokazali veći broj oboljenja od COVID-19 bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu (34). Nadalje, prema istraživanju Farine i sur., dokazano je i da korist cijepjenja kod oboljelih od miastenije gravis uvelike nadmašuje štetne učinke jer takvi pacijenti imaju veći rizik za tešku kliničku sliku ako obole od bolesti COVID-19 (35). Istraživanje Paschou i sur. pokazalo je da su pacijenti oboljeli od autoimunog tireoiditisa pokazali isti imunološki odgovor na cjepivo Comirnaty kao kontrolna skupina zdravih pojedinaca. Uočena je promjena funkcije štitnjače, ali su razine hormona štitnjače (T3, T4 i TSH) ostale u normalnim rasponima. Nije došlo do promjene u razini autoantitijela štitnjače (anti-TG, anti-TPO) (36).

1.6.6. Posebni poremećaji

Hipohidrotična ektodermalna displazija je nasljedni poremećaj koji je praćen hipotrihozom/atrihozom, hipodoncijom/anodoncijom te hipohidrozom/ahidrozom uslijed manjka ili nedostatka žlijezda znojnice. Zbog potonjeg, pacijenti su skloni hipertermičnim epizodama koje mogu biti i fatalne. Za pacijente je specifična tanka, suha koža sklona ekcemima, česti konjunktivitis, nazofaringealna suhoća te simptomi nalik astmi (37). Istraživanje Henning i sur. pokazalo je da pacijentima s ovim nasljednim poremećajem nakon preboljenja COVID-19 bolesti zaostaje kronični umor te je primijećeno jače opadanje i prorjeđenje kose (38).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati koji su glavni razlozi upućivanja pacijenata u Ambulante za kliničku farmakologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek radi procjene kontraindikacija za cijepljenje protiv bolesti COVID-19
2. Ispitati koje su uputne dijagnoze procijenjene kao potencijalne kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19, a koje ne predstavljaju aktualnu kontraindikaciju za cijepljenjem
3. Ispitati preporuke kliničkog farmakologa, odnosno ispitati koja je povezanost tih preporuka s komorbiditetima, dobi, spolom te postojanjem prethodne preosjetljivosti na druge alergene i cjepiva
4. Ispitati koja se cjepiva, prema stručnoj procjeni kliničkog farmakologa, čine sigurnijima za ljude s komorbiditetima kao što su trombofilija ili atopijska diateza
5. Ispitati demografske karakteristike upućenih bolesnika

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (39).

3.2. Ispitanici

Istraživanje se provelo na 137 pacijenata koji su upućeni u Ambulantu za kliničku farmakologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek radi stručne procjene postoje li kontraindikacije za cijepljenjem protiv bolesti COVID-19 u razdoblju od 1. 10. 2021. do 8. 2. 2022. godine.

Cjepiva čije su se kontraindikacije razmatrale su: Comirnaty, Spikevax, Janssen, Vaxzevria

3.3. Metode

Dokumentacija je prikupljena iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) Ambulante za kliničku farmakologiju. Obilježja koja su se prikupila su: dob, spol, uputna dijagnoza, komorbiditeti, postojanje preosjetljivosti na druge alergene i cjepiva, lijekovi koje ispitanik koristi. Posebno su se provjerili i podaci o tome jesu li pacijenti poslije davanja mišljenja cijepljeni.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Za opis kontinuiranih podataka koristio se medijan i pripadni interkvartilni raspon. Za testiranje razlika kontinuirane varijable (dob ispitanika) u odnosu na postojanje kontraindikacija i preporučeno cjepivo koristio se Kruskal Wallisov test (post hoc Conover). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti

3. MATERIJAL I METODE

je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 137 pacijenata (ispitanika) koji su upućeni u Ambulantu za kliničku farmakologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek radi stručne procjene postoje li kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19. Žena je 108 (78,8 %), a muškaraca 29 (21,2 %). Medijan dobi svih ispitanika je 47 godina (interkvartilnog raspona od 39 do 60 godina) u rasponu od 17 do 81 godinu. Najčešći razlog upućivanja je upit o cijepljenju, kod 106 (77,4 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema spolu i razlogu upućivanja na pregled

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Žene	108 (78,8)
Muškarci	29 (21,2)
Razlog upućivanja	
Upit o cijepljenju	106 (77,4)
Sumnja na nuspojave / reakciju preosjetljivosti	31 (22,6)
Ukupno	

Najučestalija uputna dijagnoza je sumnja na nuspojave / reakciju preosjetljivosti na cjepivo protiv COVID-19, kod 23 (16,8 %) ispitanika, alergija na penicilin kod 15 (10,9 %) ispitanika ili na brojne lijekove kod 16 (11,7 %) ispitanika, te kod 10 (7,3 %) ispitanika poremećaj koagulacije.

Najmanje su zastupljeni ispitanici s malignom bolešću, ektodermalnom displazijom, endokrinološkim poremećajima, psihijatrijskim poremećajima, i miastenijom gravis (Tablica 2).

Atopijska dijateza (atopijski rinitis, konjunktivitis, dermatitis, astma) je najučestaliji komorbiditet, kod 64 (46,7 %) ispitanika, bolesti srca i krvnih žila kod 44 (32,1 %) ispitanika, bolesti živčanog sustava ima 26 (19 %) ispitanika, a 24 (17,5 %) ih je s endokrinološkim bolestima. Bolesti gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava imaju 23 (16,8 %) ispitanika. poremećaj koagulacije – trombofiliju ima 14 (10,2 %) ispitanika, a trombocitopeniju njih 3 (2,2 %) (Tablica 3).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema uputnoj dijagnozi

Uputna dijagnoza	Broj (%) ispitanika
Općeniti upit o cijepljenju	7 (5,1)
Sumnja na nuspojave / reakciju preosjetljivosti na cjepivo protiv COVID-19	23 (16,8)
Poremećaj koagulacije	10 (7,3)
Alergija/nuspojave na cjepiva	7 (5,1)
Alergija na anestetike	3 (2,2)
Alergija na penicilin	15 (10,9)
Alergija na analgetike	3 (2,2)
Alergija na druge antibiotike	4 (2,9)
Alergije/ nuspojave na brojne lijekove	16 (11,7)
Atopijska dijateza	9 (6,6)
Angioneurotski edem	8 (5,8)
Urtikarija	6 (4,4)
Kronično bubrežno zatajenje	3 (2,2)
Miastenija gravis	2 (1,5)
Autoimune i imunološke bolesti	5 (3,6)
Psihijatrijski poremećaji	2 (1,5)
Maligne bolesti	1 (0,7)
Poremećaji živčanog sustava	4 (2,9)
Tromboembolijski incidenti te bolesti srca i krvnih žila	6 (4,4)
Ektodermalna displazija	1 (0,7)
Endokrinološki poremećaji	2 (1)

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema prisutnim komorbiditetima

Prisutni komorbiditeti	Broj (%) ispitanika
Atopijska dijateza (atopijski rinitis, konjunktivitis, dermatitis, astma)	64 (46,7)
Bolesti srca i krvnih žila (uključujući i hipertenziju)	44 (32,1)
Bolesti živčanog sustava (osim miastenije gravis)	26 (19,0)
Endokrinološke bolesti	24 (17,5)
Bolesti gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava	23 (16,8)
Bolesti štitnjače	18 (13,1)
Angioneurotski edem	17 (12,4)
Poremećaji lokomotornog sustava (artropatije, kondropatije, dorsopatije, osteopatije, poremećaji mišića i mekih tkiva)	16 (11,7)
Poremećaji koagulacije - trombofilija	14 (10,2)
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	14 (10,2)
Autoimune i imunološke bolesti	13 (9,5)
Bolesti bubrega i mokraćnog sustava	12 (8,8)
Urtikarija	11 (8,0)
Bolesti respiratornog sustava (osim astme)	11 (8,0)
Anafilaktički šok u anamnezi	10 (7,3)
Ginekološki poremećaji	9 (6,6)
Benigni i maligni tumori	9 (6,6)
Vrtoglavice	4 (2,9)
Anemije/policitemije	3 (2,2)
Poremećaji koagulacije - trombocitopenija	3 (2,2)
Miastenija gravis	2 (1,5)
Ektodermalna displazija (anhidrotična)	1 (0,7)
Recidivirajući herpes zoster	1 (0,7)

Cijepljena su protiv COVID-19 bolesti 34 (24,8 %) pacijenta, od kojih je 20 (59 %) cijepljeno Comirnaty cjepivom. Kod 4 / 34 (12 %) ispitanika nije bilo reakcije na cjepivo, dok ih je 17 (50 %) imalo nuspojave (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici cijepljeni protiv COVID-19 bolesti prema vrsti cjepiva i reakciji na cijepljenje

	Broj (%) ispitanika
Kojim cjepivom su cijepljeni	
AstraZeneca	3 (9)
Comirnaty	20 (59)
Janssen	3 (9)
Spikevax	7 (21)
Comirnaty ili Spikevax	1 (3)
Reakcija na cijepljenje	
Nije bilo reakcije na cjepivo	4 (12)
Nuspojava	17 (50)
Jača reakcija preosjetljivosti	5 (15)
Blaža reakcija preosjetljivosti	8 (23)

Najviše reakcija na cijepljenje bilo je kod ispitanika, 16 (55 %), koji su cijepljeni Comirnaty cjepivom (Tablica 5).

Tablica 5. Učestalost reakcija na cijepljenje s obzirom na vrstu cjepiva

	Broj (%) ispitanika koji su imali reakciju na cjepivo					Ukupno
	AstraZeneca	Comirnaty	Janssen	Spikevax	Comirnaty ili Spikevax	
Reakcije na cjepivo	3 (9)	16 (55)	3 (9)	6 (21)	1 (3)	29 (100)

Na druge alergene je preosjetljivo 95 (69,3 %) ispitanika, najčešće na nutritivne, inhalacijske ili kontaktne alergene u 53 (38,7 %) slučajeva, na penicilin njih 45 (32,8 %), dok je 55 (40,1 %) ispitanika preosjetljivo na druge lijekove, a na ostala cjepiva (ne protiv COVID-19) je preosjetljivo 7 (5,1 %) ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici prema osjetljivosti na druge alergene

	Broj (%) ispitanika
Preosjetljivost na druge alergene	96 (70,1)
Na koje druge alergene	
Nutritivni, inhalacijski, kontaktni	53 (38,7)
Penicilini	45 (32,8)
Ostali lijekovi	55 (40,1)
Cjepiva (ne protiv Covid-19)	8 (5,8)

Od lijekova koje ispitanici uzimaju, 41 (29,9 %) ispitanik uzima lijekove s djelovanjem na srce i krvožilje, 35 (25,5 %) s djelovanjem na živčani sustav, a 31 (22,6 %) s djelovanjem na sustav dišnih organa. ostale lijekove uzimaju u manjem broju (Tablica 7).

Tablica 7. Ispitanici prema lijekovima koje piju

	Broj (%) ispitanika
Lijekovi koje uzimaju	
S djelovanjem na probavni sustav	24 (17,5)
S djelovanjem na krv i krvotvorne grupe	20 (14,6)
S djelovanjem na srce i krvožilje	41 (29,9)
S djelovanjem na kožu	1 (0,7)
S djelovanjem na mokraćni sustav; spolni hormoni	6 (4,4)
S djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem	20 (14,6)
Za liječenje sustavnih infekcija	1 (0,7)
Za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2 (1,5)
S djelovanjem na koštano-mišićni sustav	15 (10,9)
S djelovanjem na živčani sustav	35 (25,5)
Za liječenje parazitarne infekcije	5 (3,6)
S djelovanjem na sustav dišnih organa	31 (22,6)
S djelovanjem na osjetila	1 (0,7)
Različito	3 (2,2)

Kod 10 (7,3 %) ispitanika postoje apsolutne kontraindikacije za neku skupinu cjepiva, kod 17 (12,4 %) postoje relativne kontraindikacije, a u slučaju 39 (42 %) ispitanika preporučeno je određeno cjepivo zbog komorbiditeta / dobi (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema kontraindikacijama za cijepljenje i preporukama

	Broj (%) ispitanika
Postojanje kontraindikacija (n = 137)	
Ne	93 (67,9)
Da	10 (7,3)
Relativna kontraindikacija	17 (12,4)
Cijepiti u dogovoru sa specijalistom	6 (4,4)
Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva	11 (8,0)
Nemaju kontraindikacija, ali je preporučeno određeno cjepivo zbog komorbiditeta/ dobi (n = 93)	
Ne	54 (58)
Da	39 (42)
Kontraindikacije za koje cjepivo (n = 27)	
mRNA	5 / 27
vektorska	4 / 27
mRNA i vektorska	1 / 27
mRNA relativna kontraindikacija	11 / 27
vektorska relativna kontraindikacija	3 / 27
mRNA i vektorska relativna kontraindikacija	2 / 27
sva cjepiva relativna kontraindikacija	1 / 27

Od ispitanika koji imaju apsolutnu ili relativnu kontraindikaciju za primitak cjepiva protiv COVID-19 bolesti, 24 / 27 je došlo na pregled zbog sumnje na nuspojavu / reakciju preosjetljivosti na prethodno primljeno to isto cjepivo (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema razlogu dolaska i postojanju kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti

	Broj (%) ispitanika prema postojanju kontraindikacija za cijepljenje					Ukupno	P*
	Nema KI	Postoji KI	Postoji relativna KI	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva		
Razlog dolaska							
Upit o cijepljenju	88 (94,6)	1 / 10	2 / 17	6 / 6	9 / 11	106 (77,4)	<0,001
Sumnja na nuspojave / reakciju preosjetljivosti	5 (5,4)	9 / 10	15 / 17	0 / 6	2 / 11	31 (22,6)	

* χ^2 test

Skupina ispitanika koji trebaju konzultirati specijalista prije nego se odluče na cijepljenje, kao i ispitanika kod kojih je preporučeno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva prije donošenja odluke o samom cijepljenju, nešto je mlađe dobi, što ipak ne predstavlja značajne razlike u dobi ispitanika prema postojanju kontraindikacija za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 (Tablica 10).

Tablica 10. Dob ispitanika u odnosu na postojanje kontraindikacija

	Medijan (interkvartilni raspon) prema postojanju kontraindikacija					P*
	Nema KI (n = 93)	Postoji KI (n = 10)	Postoji relativna KI (n = 17)	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja (n = 6)	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva (n = 11)	
Dob ispitanika (godine)	49 (39 – 60)	59 (47 – 62)	50 (40 – 64)	36 (34 – 43)	35 (27 – 46)	0,01

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

Skupinu ispitanika koji trebaju konzultirati specijalista prije cijepljenja čine žene. One također čine većinu u skupini ispitanika kojima je preporučeno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva (χ^2 test, P = 0,03) (Tablica 11).

Tablica 11. Postojanje kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u odnosu na spol

Spol	Broj (%) ispitanika prema postojanju kontraindikacija za cijepljenje					Ukupno	P*
	Nema KI†	Postoji KI†	Postoji relativna KI†	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva		
Žene	78 (83,9)	7 / 10	9 / 17	6 / 6	8 / 11	108 (78,8)	0,03
Muškarci	15 (16,1)	3 / 10	8 / 17	0 / 6	3 / 11	29 (21,2)	

* χ^2 test

†kontraindikacija

Postoji značajna povezanost u postojanju kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u odnosu na postojanje preosjetljivosti na druga cjepiva, 5 / 11 ispitanika je preporučeno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva (χ^2 test, $P < 0,001$). Kod ostalih skupina nema značajnih razlika (Tablica 12).

Tablica 12. Postojanje kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u odnosu na postojanje preosjetljivosti na druge alergene

	Broj (%) ispitanika prema postojanju kontraindikacija za cijepljenje					Ukupno	P*
	Nema KI†	Postoji KI†	Postoji relativna KI†	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva		
Preosjetljivost na druge alergene	69 (81,2)	5 / 5	10 / 14	3 / 4	9 / 11	96 (80,0)	0,93
Na koje druge alergene							
Nutritivni, inhalacijski, kontakti	35 (41,2)	2 / 5	7 / 14	2 / 4	7 / 11	53 (44,2)	0,64
Penicilini	37 (43,5)	2 / 5	3 / 14	2 / 4	1 / 11	45 (37,5)	0,14
Ostali lijekovi	44 (51,8)	3 / 5	3 / 14	2 / 4	3 / 11	55 (45,8)	0,19
Cjepiva (ne protiv COVID-19)	2 (2,4)	1 / 5	0 / 14	0 / 4	5 / 11	8 (6,7)	<0,001

* χ^2 test

†kontraindikacija

Nema povezanosti postojećih komorbiditeta i postojanja kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema postojećim komorbiditetima i postojanju kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti

Prisutni komorbiditeti	Broj (%) ispitanika prema postojanju kontraindikacija					Ukupno	P*
	Nema KI†	Postoji KI†	Postoji relativna KI†	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva		
Atopijska dijateza (atopijski rinitis, konjunktivitis, dermatitis, astma)	44 (47,3)	4 / 10	6 / 17	3 / 6	7 / 11	64 (46,7)	0,67
Bolesti srca i krvnih žila (uključujući i hipertenziju)	30 (32,3)	4 / 10	8 / 17	2 / 6	0 / 11	44 (32,1)	0,12
Bolesti živčanog sustava (osim miastenije gravis)	21 (22,6)	1 / 10	4 / 17	0 / 6	0 / 11	26 (19,0)	0,24
Endokrinološke bolesti	17 (18,3)	1 / 10	5 / 17	0 / 6	1 / 11	24 (17,5)	0,42
Bolesti gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava	17 (18,3)	1 / 10	4 / 17	0 / 6	1 / 11	23 (16,8)	0,61
Bolesti štitnjače	12 (12,9)	2 / 10	2 / 17	1 / 6	1 / 11	18 (13,1)	0,96
Angioneurotski edem	14 (15,1)	0 / 10	1 / 17	0 / 6	2 / 11	17 (12,4)	0,42
Poremećaji lokomotornog sustava (artropatije, kondropatije, dorsopatije, osteopatije, poremećaji mišića i mekih tkiva)	13 (14,0)	0 / 10	2 / 17	1 / 6	0 / 11	16 (11,7)	0,49
Poremećaji koagulacije - trombofilija	13 (14,0)	0 / 10	0 / 17	1 / 6	0 / 11	14 (10,2)	0,20
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	10 (10,8)	0 / 10	3 / 17	1 / 6	0 / 11	14 (10,2)	0,45
Autoimune i imunološke bolesti	8 (8,6)	1 / 10	2 / 17	2 / 6	0 / 11	13 (9,5)	0,26

Prisutni komorbiditeti	Broj (%) ispitanika prema postojanju kontraindikacija					Ukupno	P*
	Nema KI†	Postoji KI†	Postoji relativna KI†	Potrebno konzultirati specijalista prije cijepljenja	Potrebno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva		
Bolesti bubrega i mokraćnog sustava	9 (9,7)	1 / 10	1 / 17	0 / 6	1 / 11	12 (8,8)	0,93
Urtikarija	7 (7,5)	0 / 10	2 / 17	0 / 6	2 / 11	11 (8,0)	0,51
Bolesti respiratornog sustava (osim astme)	8 (8,6)	0 / 10	0 / 17	2 / 6	1 / 11	11 (8,0)	0,11
Anafilaktički šok u anamnezi	8 (8,6)	0 / 10	0 / 17	0 / 6	2 / 11	10 (7,3)	0,31
Ginekološki poremećaji	8 (8,6)	0 / 10	0 / 17	1 / 6	0 / 11	9 (6,6)	0,37
Benigni i maligni tumori	6 (6,5)	0 / 10	2 / 17	1 / 6	0 / 11	9 (6,6)	0,52
Vrtoglavice	2 (2,2)	0 / 10	2 / 17	0 / 6	0 / 11	4 (2,9)	0,22
Anemije/policitemije	3 (3,2)	0 / 10	0 / 17	0 / 6	0 / 11	3 (2,2)	0,84
Poremećaji koagulacije - trombocitopenija	2 (2,2)	0 / 10	0 / 17	1 / 6	0 / 11	3 (2,2)	0,15
Miastenija gravis	2 (2,2)	0 / 10	0 / 17	0 / 6	0 / 11	2 (1,5)	0,92
Ektodermalna displazija (anhidrotična)	0 (0,0)	0 / 10	1 / 17	0 / 6	0 / 11	1 (0,7)	0,13
Recidivirajući herpes zoster	1 (1,1)	0 / 10	0 / 17	0 / 6	0 / 11	1 (0,7)	0,98

* χ^2 test

†kontraindikacija

Za 39 (43 %) ispitanika koji nemaju kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti preporučena je određena skupina cjepiva. Za 30 (77 %) ispitanika preporučena su mRNA, za 2 (5 %) ispitanika proteinska, a za 7 (18 %) ispitanika mRNA ili proteinska cjepiva.

Za 19 (49 %) ispitanika razlog preporuke su poremećaji koagulacije (trombofilija, trombocitopenija, tromboembolijski incidenti - mogući i u obiteljskoj anamnezi, terapija OHK), za 8 (21 %) ispitanika preosjetljivost na brojne lijekove i druge alergene, za 9 (23 %) ispitanika drugi komorbiditeti, dok je samo kod jednog ispitanika razlog preporuke dob, a kod dva sklonost urtikarijama/ angioedemu (Tablica 14).

Tablica 14. Ispitanici prema razlogu preporuke

	Broj (%) ispitanika
Koji je razlog preporuke (n = 39)	
Dob	1 (2)
Poremećaji koagulacije (trombofilija, trombocitopenija, tromboembolijski incidenti - mogući i u obiteljskoj anamnezi, terapija OHK)	19 (49)
Preosjetljivost na brojne lijekove (i druge alergene)	8 (21)
Sklonost urtikariji/angioedemu	2 (5)
Drugi komorbiditeti	9 (23)

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema tome koje im je cjepivo preporučeno u odnosu na spol, kao i na preosjetljivost na druge alergene (Tablica 15).

Tablica 15. Preporuka cjepiva u odnosu na spol, i preosjetljivost na druge alergene

	Broj (%) ispitanika prema preporučenom cjepivu				P*
	mRNA	proteinsko	mRNA ili proteinsko	Ukupno	
Spol					
Žene	26 (87)	2 / 2	6 / 7	34 (87)	> 0,99
Muškarci	4 (13)	0	1 / 7	5 (13)	
Preosjetljivost na druge alergene					
	22 (82)	1 / 2	2 / 5	25 (74)	0,11
Na koje druge alergene					
Nutritivni, inhalacijski, kontaktni	11 (41)	0 / 2	1 / 2	12 (35)	0,52
Penicilini	9 (33)	0 / 2	1 / 5	10 (29)	>0,99
Ostali lijekovi	12 (44)	1 / 2	1 / 5	14 (41)	0,81
Cjepiva (ne protiv Covid-19)	0	0	0	0	-

*Fisherov egzakti test

Iako su nešto mlađi ispitanici kojima je preporučeno proteinsko cjepivo, nema značajnih razlika u dobi ispitanika prema preporuci cjepiva (Tablica 16).

Tablica 16. Dob ispitanika u odnosu na preporučeno cjepivo

	Medijan (interkvartilni raspon) prema preporučenom cjepivu			P*
	mRNA (n = 30)	proteinsko (n = 2)	mRNA ili proteinsko (n = 5)	
Dob ispitanika (godine)	48 (40 – 56)	34 (23 – 35)	49 (40 – 63)	0,21

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

Nema povezanosti najučestalijih komorbiditeta s vrstom preporučenog cjepiva (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima i preporučenom cjepivu

Najučestaliji komorbiditeti	Broj (%) ispitanika prema preporučenom cjepivu				P*
	mRNA	proteinsko	mRNA ili proteinsko	Ukupno	
Poremećaji koagulacije - trombofilija	9 (30)	0 / 2	3 / 7	12 (31)	0,69
Poremećaji koagulacije - trombocitopenija	2 (7)	0 / 2	0 / 7	2 (5)	>0,99
Atopijska dijateza (atopijski rinitis, konjunktivitis, dermatitis, astma)	14 (47)	2 / 2	2 / 7	18 (46)	0,30
Bolesti srca i krvnih žila (uključujući i hipertenziju)	12 (40)	0 / 2	4 / 7	16 (41)	0,41
Bolesti živčanog sustava (osim miastenije gravis)	12 (40)	0 / 2	0 / 7	12 (31)	0,07
Endokrinološke bolesti	7 (23)	0 / 2	0 / 7	7 (18)	0,54
Bolesti gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava	7 (23)	0 / 2	3 / 7	10 (26)	0,39
Bolesti štitnjače	4 (13)	0 / 2	0 / 7	4 (10)	0,65
Angioneurotski edem	3 (10)	0 / 2	0 / 7	3 (8)	>0,99
Poremećaji lokomotornog sustava (artropatije, kondropatije, dorsopatije, osteopatije, poremećaji mišića i mekih tkiva)	4 (13)	0 / 2	0 / 7	4 (10)	0,65
Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	3 (10)	0 / 2	2 / 7	5 (13)	0,42
Autoimune i imunološke bolesti	2 (7)	0 / 2	1 / 7	3 (8)	0,56
Bolesti bubrega i mokraćnog sustava	6 (20)	0 / 2	0 / 7	6 (15)	0,69
Urtikarija	3 (10)	0 / 2	0 / 7	3 (8)	>0,99
Bolesti respiratornog sustava (osim astme)	2 (7)	1 / 2	0 / 7	3 (8)	0,22
Anafilaktički šok u anamnezi	4 (13)	1 / 2	0 / 7	5 (13)	0,17

*Fisherov egzaktini test

Kod 15 (11 %) ispitanika nema kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, ali je preporučeno cijepljenje u kontroliranim bolničkim uvjetima, što se jedino značajno odnosi na one ispitanike koji u svojoj anamnezi imaju anafilaktički šok (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$).

Od 93 pacijenta kojima je na pregledu ustanovljeno da nemaju kontraindikacije, naknadno ih se cijepilo 20 (22 %). Najviše ih se cijepilo cjepivom Comirnaty, 12 / 20. S druge strane, od 44 pacijenta koji imaju neki oblik kontraindikacije / kod kojih su potrebne dodatne provjere, naknadno ih se cijepilo 5 (11 %) (Tablica 18).

Tablica 18. Ispitanici koji su se cijepili nakon procjene kliničkog farmakologa

Broj (%) ispitanika koji su se naknadno cijepili					
	Bez KI (n = 93)	S apsolutnom KI za neku skupinu cjepiva (n = 10)	S relativnom KI (n = 17)	Nakon preporučenih konzultacija sa specijalistom (n = 6)	Nakon preporučenog testiranja na pomoćne sastojke cjepiva (n = 11)
	20 (22)	2 / 10	2 / 17	1 / 6	0 / 11
Broj (%) ispitanika prema cjepivu kojim su se naknadno cijepili					
Comirnaty	12 / 20	2 / 2	0 / 2	1 / 1	0
Janssen	5 / 20	0 / 2	1 / 2	0 / 1	0
Spikevax	3 / 20	0 / 2	1 / 2	0 / 1	0

5. RASPRAVA

U Ambulantu za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek u samo tri mjeseca, od studenog 2021. do veljače 2022. godine, došlo je 137 pacijenata koji su zatražili mišljenje o tome imaju li neku kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti. Najvjerojatniji razlog ovako velikom odazivu pacijenata jest uvođenje obaveznih COVID potvrda svim zaposlenicima javnih i državnih službi te korisnicima njihovih usluga. Obavezne COVID potvrde uvedene su 15. studenog 2021. godine (40).

5.1. Demografski podaci

Među ispitanicima je puno veći udio žena nego muškaraca. S obzirom na to da je atopijska dijateza jedan od najučestalijih komorbiditeta, ovo se može opisati činjenicom da žene češće imaju preosjetljivost na brojne alergene. De Martinis i sur. u svom preglednom radu ističu da se kod žena mogu češće naći gotovo svi oblici atopijske dijateze, preosjetljivost na brojne alergene, te različite reakcije preosjetljivosti u anamnezi. To djelomično objašnjavaju ženskim spolnim hormonima – estrogenom i progesteronom, koji svojim proinflamatornim učinkom i poticanjem Th-2 staničnoga odgovora imaju utjecaj u razvoju alergija, kroničnih upala i autoimunih bolesti u žena (41). Kleinovo istraživanje povežalo je mnoge kliničke studije koje su dokazale da je kod žena veća aktivacija T limfocita te proizvodnja protutijela, što ih čini otpornijima na bakterijske i virusne infekcije te veću djelotvornost cjepiva (42). S druge strane, upravo zbog pojačane aktivacije imunološkoga sustava, žene su sklonije razvoju štetnih učinaka nakon cijepljenja (41 – 43). Istraživanje Cabanillas i Novak, na temelju analize koju su proveli Američki Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, engl. *Centers for Disease Control and Prevention*) na oko 6 milijuna ispitanika, cijepljenih Comirnaty i Spikevax cjepivima, pokazuje izuzetno veliki postotak žena koje su razvile anafilaktičku reakciju na Comirnaty – 90 % žena, i Spikevax – 100 % žena. Iako je veći broj žena među ispitanicima, ovi postoci i dalje imaju veliku razinu značajnosti (44). Što se tiče razlike u djelotvornosti prema spolu, za cjepiva Comirnaty, Spikevax i Janssen, članak farmakologa Aksoyalp i Nemitlu-Samur iznosi podatke o nešto većoj djelotvornosti kod muškaraca. Ova činjenica još nije potkrijepljena dodatnim studijama i ne zna se je li uistinu značajna, ili se pak radi o nekakvim tehničkim propustima, kao što je postojanje razlike u adekvatnoj dozi cjepiva ovisno o spolu osobe (43). Drugi razlog kojim se može opisati veći udio žena jest činjenica da se žene češće javljaju liječniku i redovitije

odlaze na kontrole. Mnoge studije s različitih dijelova svijeta dokazuju upravo taj podatak (45 – 47).

Medijan dobi svih ispitanika je 47, što znači da je podjednak omjer mlađeg i starijeg stanovništva zatražilo procjenu kliničkog farmakologa. Stariji pacijenti uglavnom imaju puno više komorbiditeta, stoga traže mišljenje smiju li se cijepiti zbog tih komorbiditeta. S druge strane, mlađi pacijenti traže mišljenje trebaju li se cijepiti. Kod mlađih osoba bez komorbiditeta, COVID-19 bolest uglavnom protekne s blažom kliničkom slikom i bez posljedica, kao što i pregledni rad Eberhardt i Siegrist opisuje (26).

5.2. Razlog dolaska u ambulantu

Jedan dio ispitanika javio se u ambulantu zbog sumnje na nuspojavu ili reakciju preosjetljivosti koja se razvila nakon primitka cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa. Rezultati pokazuju da se najveći broj prethodno cijepljenih ispitanika cijepio mRNA cjepivom, Comirnaty. Sukladno tome, najveći broj nuspojava zabilježen je upravo kod cjepiva Comirnaty. Pretpostavlja se da je razlog za to velika rasprostranjenost ovoga cjepiva te veće povjerenje koje ljudi imaju u mRNA cjepiva u odnosu na vektorska. Prema podacima EMA-e, Comirnaty je cjepivo koje se najčešće primjenjuje u Europskoj uniji, oko četiri puta češće nego Spikevax, drugo najčešće cjepivo (21). Istraživanje u Poljskoj ispitalo je kojem cjepivu stanovništvo najviše vjeruje. Rezultati su pokazali da ljudi najviše vjeruju mRNA cjepivima, Comirnaty i Spikevax, a vektorskim značajno manje (48). Nadalje, u ovom istraživanju, teške reakcije preosjetljivosti na cjepivo zabilježene su u malog broja ispitanika, s tim da se tu govori o angioneurotskom edemu i generaliziranoj urtikariji, dok anafilaksija nije zabilježena. Pregledni rad Kim i sur. s više od 4 milijuna ispitanika također pokazuje mali broj teških reakcija preosjetljivosti, a anafilaktička reakcija zabilježena je u manje od 1 % slučajeva (27).

Najčešće uputne dijagnoze su alergije na brojne lijekove i cjepiva, te atopijska dijateza. Atopijska dijateza jest i najučestaliji komorbiditet među ispitanicima. Veliki postotak ispitanika ima neki oblik preosjetljivosti na određene alergene. Navedene dijagnoze ne predstavljaju kontraindikaciju za cijepljenje, što navode brojne hrvatske, a i svjetske smjernice (7, 10, 23, 24).

Alergija na penicilin danas je uvelike raširena, što je vidljivo i među ispitanicima u ovom istraživanju. Razlog tome s jedne strane jest postojanje stvarne reakcije preosjetljivosti, a s

druge kriva tumačenja simptoma. Statistički podaci pokazuju da, ukoliko bi se sve pacijente pravilno testiralo, za 90 % bi se ispostavilo kako ipak nisu alergični (49, 50). Alergija na penicilin ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, što mnoge zdravstvene organizacije, pa tako i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, posebno naglašavaju (51). Štoviše, istraživanje Kaminsky i sur. pokazalo je kako pacijenti s alergijom na penicilin imaju veći rizik za lošiji ishod i pojavu komplikacija u sklopu COVID-19 bolesti. Vjeruje se da je uzrok tome suženi izbor empirijske terapije antibioticima koji preostaje za teške oblike COVID-19 bolesti. Terapija je češće nedjelotvorna, hospitalizacije su duže, a ishodi lošiji. Ta činjenica još više naglašava potrebu za cijepljenjem u ovoj skupini pacijenata (50).

Nekolicini ispitanika uputna dijagnoza jest angioneurotski edem. Pacijenti s hereditarnim angioneurotskim edemom (HAE) nemaju kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti. Ne postoji patofiziološki mehanizam niti dokazi da cijepljenje povećava rizik od pojave angioedema (52). Istraživanje Fijen i sur. navodi kako 90 % ispitanika s HAE nije razvilo napadaj angioedema nakon primjene cjepiva protiv COVID-19 bolesti (53).

Nadalje, dosta česte uputne dijagnoze su različiti poremećaji koagulacije – tromboza, trombocitopenija. Ti pacijenti nemaju kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, ali je većini preporučena primjena mRNA ili proteinskoga cjepiva zbog postojećeg rizika od razvoja TTS-a kod primjene vektorskih cjepiva (29). Pacijentima s trombocitopenijom, trombofilijom ili povećanim rizikom za tromboembolijske incidente svakako se preporučuje cijepljenje. Meta-analiza sa sveučilišta u San Diegu pokazuje da je rizik od razvoja tromboembolijskog incidenta u sklopu COVID-19 bolesti u općoj populaciji 21 %, a među pacijentima u jedinicama intenzivne skrbi 31 %, što je značajno više od rizika nakon cijepljenja (54). Istraživanje Taquet i sur. pokazuje da je rizik od cerebralne venske tromboze (CVT) mnogostruko veći kod oboljelih od COVID-19 bolesti, nego kod kontrolnih skupina – oboljelih od gripe i cijepljenih mRNA cjepivom (Comirnaty i Spikevax). Nadalje, taj rizik je mnogostruko veći i od rizika od CVT-a razvijenog nakon cijepljenja vektorskim cjepivima (Janssen, Vaxzevria) (55).

5.3. Komorbiditeti i lijekovi

Istraživanje Ejaz i sur. objavilo je komorbiditete koji predstavljaju veći rizik za teži oblik i lošiji ishod COVID-19 bolesti. Od komorbiditeta valja nabrojati hipertenziju i kardiovaskularne bolesti, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest – respiratorna bolest, dijabetes i pretilost – endokrinološke bolesti, bolesti jetre, bubrežne bolesti, malignitete. Pacijentima s ovim komorbiditetima posebno se naglašava važnost cijepljenja (56). Navedeni komorbiditeti se mogu naći, u velikom postotku, među ispitanicima u ovom istraživanju. Iz priloženog proizlazi zaključak kako ispitanici, unatoč svojim komorbiditetima, ne prepoznaju važnost cijepljenja, kao niti postojeći rizik za teško oboljenje od COVID-19 bolesti.

Mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja ima nekolicina ispitanika, a nekima oni čine i uputnu dijagnozu. U ovoj skupini najviše ispitanika boluje od anksioznih i depresivnih poremećaja, što samo uvećava njihov strah od cijepljenja. Istraživanje Wang i sur. pokazalo je kako pacijenti s mentalnim poremećajima, uključujući anksiozne i depresivne poremećaje, imaju povećan rizik od težeg oblika i lošijeg ishoda COVID-19 bolesti. Razlog za to nije poznat, no postoji statistički i klinički značajna povezanost (57). Dakle, pacijenti s mentalnim poremećajima čine rizičnu skupinu kojoj je cijepljenje posebno preporučeno, stoga je potrebno usmjeriti pažnju i energiju u smirivanje takvih pacijenata i, u konačnici, objasniti im što je najbolje za njih, uz puno empatije i strpljenja.

Ispitanici su se javljali na pregled i zbog postojećih neuroloških poremećaja – uglavnom različitih degenerativnih poremećaja, epilepsije, miastenije gravis. Istraživanje Veronese i sur. pokazalo je kako postoji poveznica između postojećih neuroloških bolesti i težeg oblika COVID-19 bolesti. Rezultati još trebaju biti potvrđeni novim istraživanjima, ne zna se je li rizik povišen zbog same bolesti ili lijekova koje su ispitanici uzimali (za brojne neurološke bolesti uzima se imunosupresivna terapija) (58). Nadalje, pacijentima s miastenijom gravis je dokazan veći rizik razvitka težeg oblika COVID-19 bolesti te, posljedično, veća korist cijepljenja protiv te bolesti (35). Sukladno ovim podacima, pacijentima s neurološkim bolestima je svakako preporučeno cijepljenje.

Lijekovi koje ispitanici koriste grupirani su prema Anatomske Terapijske Kemijske (ATK) klasifikaciji (59). Učestalost primjene određenih lijekova uglavnom odgovara komorbiditetima koje ispitanici imaju. Većina lijekova nema utjecaj na imunogenost cjepiva. Nekolicina ispitanika uzima imunomodulatore i glukokortikoide, među kojima postoje lijekovi koji

smanjuju imunogenost cjepiva (33). Takvim pacijentima potreban je poseban pristup u skladu s postojećim dokazima i trenutnim smjernicama, po potrebi uz konzultacije sa specijalistom imunologom, no, službeno, oni nemaju kontraindikacije za cijepljenje. Štoviše, s obzirom na to da se ti lijekovi najčešće primjenjuju za autoimune bolesti, korist cijepljenja kod tih bolesti veća je od rizika i štete te je cijepljenje uvelike preporučeno (32).

5.4. Postojanje kontraindikacije za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju kako, unatoč velikom broju upita, mali broj pacijenata (ispitanika) ima apsolutnu ili relativnu kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti. Skoro svi, osim jednog ispitanika, imaju kontraindikaciju za samo jednu skupinu cjepiva, što znači da i dalje mogu primiti neku drugu skupinu. Kod nekih ispitanika nije bilo moguće odmah ustanoviti postojanje kontraindikacije, stoga im je preporučeno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva. To su uglavnom pacijenti s nejasnim anamnestičkim podacima i oni s atopijskom dijatezom, alergični na niz alergena, gdje je teško procijeniti hoće li imati reakciju na cjepivo. Kod jedne skupine ispitanika službeno ne postoje kontraindikacije, no zbog težine i drugih specifičnosti bolesti zbog koje je ispitanik upućen, potrebno je posavjetovati se sa specijalistom za to područje. Ovoj skupini u najvećem broju pripadaju pacijenti s imunološkim bolestima i s istodobnom pojavom više autoimunih bolesti.

Većina ispitanika s apsolutnom ili relativnom kontraindikacijom za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti javila se na pregled zbog sumnje na nuspojavu / reakciju preosjetljivosti na prethodno primljeno cjepivo protiv COVID-19 bolesti. Tim ispitanicima se nije moglo predvidjeti hoće li razviti težu nuspojavu / neku od reakcija preosjetljivosti s obzirom na to da danas još ne postoji univerzalni test otkrivanja takvih pacijenata. Velika meta-analiza iz listopada 2021. godine donosi zaključak kako trenutno niti jedan preegzistirajući čimbenik, testiranje na sastojke cjepiva, podatak o preosjetljivosti na te sastojke, ne može sa sigurnošću predvidjeti hoće li nastati alergijska reakcija na cjepivo protiv COVID-19 bolesti, kao niti kakvog će intenziteta ta reakcija biti (60).

U skupini kojoj je preporučeno testiranje na pomoćne sastojke cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa te u skupini kojoj je preporučeno konzultirati specijalista, većina ispitanika su žene. Ovo se također može objasniti činjenicom da žene češće oboljevaju od autoimunih bolesti, kroničnih bolesti te različitih oblika alergija i atopijske dijateze (41 – 43).

U ovom istraživanju nema statističke značajnosti u postojanju preosjetljivosti na brojne alergene i postojanju kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti. Ipak, istraživanje američkih CDC-a i FDA-a pokazuje kako je većina pacijenata koji su razvili anafilaktičku reakciju na Comirnaty cjepivo, već imala neki oblik preosjetljivosti na druge alergene (61).

Statistički je značajna brojka ispitanika koji imaju anamnestički podatak o postojanju preosjetljivosti na neko cjepivo (ne protiv COVID-19 bolesti), a preporučeno im je testiranje na sastojke cjepiva protiv COVID-19 bolesti. U pravilu, postojanje kontraindikacije za primitak jednog cjepiva ne predstavlja kontraindikaciju za primitak drugog, ako ne sadrže iste pomoćne sastojke (23). Problem nastaje zato što pacijenti uglavnom ne znaju na koju vrstu cjepiva se razvila reakcija, stoga se ne mogu utvrditi pomoćni sastojci tog cjepiva, i, u konačnici, ne može se sa sigurnošću pretpostaviti hoće li pacijent imati reakciju i na sastojke cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa. U ovom istraživanju, jedan pacijent preosjetljiv na neko drugo cjepivo, ima kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, zato što ta dva cjepiva sadrže PEG, isti pomoćni sastojak. Istraživanje Maltezou i sur. pokazalo je da je srednja stopa anafilaksije (10, 67) među licenciranim cjepivima protiv COVID-19 bolesti u rangu s ostalim cjepivima koja se redovito primjenjuju. Najvišu stopu anafilaksije nedvojbeno ima cjepivo protiv bjesnoće, a među najnižim stopama su cjepiva protiv gripe, hepatitisa B, rotavirusa (62). Glavni sastojci cjepiva s alergološkim potencijalom, PEG za mRNA i polisorbata za vektorska cjepiva, mogu biti sadržani i u drugim cjepivima i lijekovima. Istraživanje Cabanillas i Novak navodi kako se PEG može naći kao sastojak u nekim penicilinima i steroidima, a svjetski prosjek anafilaksije na PEG je 4 godišnje. Polisorbata se još može naći u cjepivima protiv gripe, humanog papiloma virusa i hepatitisa B. Polisorbata i PEG pokazuju križnu reaktivnost, a izvješće CDC-a daje podatak kako su 2 od 21 pacijenta, koji su razvili anafilaktičku reakciju na Comirnaty cjepivo, imali anamnestički podatak o anafilaktičkoj reakciji razvijenoj na cjepiva koja sadrže polisorbata (44).

Nije uočena statistički značajna povezanost postojanja kontraindikacije za cijepljenje i postojećih komorbiditeta. Velika većina komorbiditeta navedenih u istraživanju, osim što ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa, predstavlja rizični čimbenik za razvitak težeg oblika te bolesti. Dakle, velikom broju ispitanika bez kontraindikacija cijepljenje je dodatno preporučeno.

Ipak, od postojećih komorbiditeta valja istaknuti ispitanika s hipohidrotičnom ektodermalnom displazijom. Uslijed manjka žlijezda znojnice, pacijent ima hipohidrozu i ne može regulirati

tjelesnu temperaturu. Svaka povišena tjelesna temperatura kod ovakvog pacijenta može dovesti do hipertermije opasne po život (37). Pregledom kod kliničkog farmakologa utvrđena mu je relativna kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, odluku o cijepljenju treba donijeti samostalno. U pravilu je pacijentima s hipohidrotičnom ektodermalnom displazijom preporučeno cijepljenje, posebno iz razloga što je jedan od simptoma bolesti COVID-19 povišena tjelesna temperatura (63). No, u česte nuspojave svih dostupnih cjepiva također se ubraja povišena tjelesna temperatura, stoga je sasvim opravdan strah ovih pacijenata i čini se prihvatljivim da odluku o cijepljenju donesu sami (12, 13, 15, 17, 20). Nadalje, pacijenti s ektodermalnom displazijom trebaju se posebno držati svih pandemijskih mjera i tako prevenirati zarazu, odnosno povišenu tjelesnu temperaturu (63).

Jedan ispitanik ima recidivirajuće herpes zoster infekcije. Zabilježeni su slučajevi razvitka herpes zoster nakon primitka cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa. Ne može se sa sigurnošću utvrditi kome će se Varicella zoster virus ponovno aktivirati nakon cijepljenja, kako za sva ostala, tako i za cjepiva protiv COVID-19 bolesti (64, 65). Nešto je veća frekvencija pojavljivanja herpes zoster kod ovih cjepiva u odnosu na cjepivo protiv gripe, što se i dalje ne čini značajnim, no za važnost ovih podataka potrebna su dodatna istraživanja (66). Trenutno, podatak o recidivirajućim herpes zoster infekcijama ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti (21, 22).

5.5. Cjepiva preporučena za neke komorbiditete

Nekolicini ispitanika bez kontraindikacija za cijepljenje preporučena je određena skupina cjepiva. To su u najvećem broju ispitanici s poremećajem koagulacije i većim rizikom za nastanak tromboembolijskih događaja te oni s različitim alergijama i alergijskim reakcijama. Najvećem broju preporučena su mRNA cjepiva, a potom proteinska. Nije uočena razlika u sigurnosnom profilu ove dvije vrste cjepiva kod pacijenata s navedenim komorbiditetima, već je proteinsko cjepivo odobreno za primjenu tek početkom ožujka 2022. godine, stoga ranije nije moglo biti preporučeno (19). Vektorska cjepiva se ne preporučuju pacijentima s ovim komorbiditetima zato što imaju nešto veći rizik za razvoj TTS-a i sindroma kapilarnog curenja u odnosu na mRNA i proteinska cjepiva (15, 17). Također, pokazana je veća incidencija alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke reakcije, kod vektorskih cjepiva, što se može vidjeti i u istraživanju Kim i sur. (27). Nije uočena razlika u preporuci mRNA i proteinskih cjepiva ni prema ostalim postojećim komorbiditetima, dobi i spolu ispitanika.

Nekim ispitanicima bez kontraindikacija za cijepljenje preporučeno je cijepljenje u kontroliranim bolničkim uvjetima. Postoji značajna povezanost između ove skupine ispitanika i anafilaktičkog šoka u anamnezi. Prema smjernicama, pacijenti s anafilaktičkim šokom u anamnezi trebaju pričekati 30 minuta, umjesto standardnih 15 minuta, nakon cijepljenja (23, 24). Cijepljenje u kontroliranim bolničkim uvjetima se dodatno preporučuje kako bi se takvim pacijentima smanjio strah i kako bi bili uvjereni da će im se pružiti pomoć ako dođe do razvika anafilaksije ili neke druge reakcije.

5.6. Naknadno cijepljeni ispitanici

Nakon što su obavili pregled kod kliničkog farmakologa i dobili mišljenje o cijepljenju, većini ispitanika je ono preporučeno. U skupini onih koji imaju apsolutne ili relativne kontraindikacije, većina je mogla primiti skupinu cjepiva za koje nemaju kontraindikacije. Dobiveni rezultati pokazuju da se naknadno cijepio vrlo mali broj ispitanika. Ovo se može objasniti cjelokupnim strahom od cijepljenja i pokretima protiv cijepljenja koji su za vrijeme COVID-19 pandemije sve više rasli i dobivali na važnosti. Nažalost, strah od cijepljenja postao je veći od straha od same bolesti COVID-19 i njezinih potencijalno fatalnih posljedica. Kelam i Dilica u svom radu navode brojne teorije zavjere koje prate cijeli tijek ove pandemije. Također, spominju i teorije zavjere o cjepivima, kako imaju nepovoljne utjecaje na zdravlje i život ljudi. Te tvrdnje jesu demantirane, no poslužile su svojoj svrsi. Stanovništvo je sumnjičavo i ne vjeruje struci (67). Još jedan pregledni rad pokazao je veliki postotak nepovjerenja prema cjepivima u visokorazvijenim državama. Ispitanici koji manje vjeruju u cjepiva češće su mladi, žene, osobe s nižim stupnjem obrazovanja, ne vjeruju u ozbiljnost COVID-19 bolesti, smatraju kako oni ne mogu teže oboljeti, propitkuju učinkovitost i sigurnost cjepiva s obzirom na njihov relativno brz razvoj (68). Na ovako poražavajuće rezultate veliki utjecaj ima krivo usmjerena medijska propaganda, na krivi način / nedovoljno promicanje djelotvornosti i sigurnosti cjepiva, te brzo širenje lažnih i neistraženih štetnih učinaka cjepiva. Mala je vjerojatnost da će se ovakav stav stanovništva ograničiti samo na cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa. Moguće je da će u budućnosti pacijenti odbijati primjenu drugih cjepiva i lijekova, što sve skupa predstavlja jedan veliki javnozdravstveni problem.

5.7. Doprinos i značaj ovog istraživanja

Kontraindikacije za cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa dobro su poznate i dostupne javnosti, a mogu se naći na stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, HALMED-a, EMA-e, CDC-a i brojnih drugih (7, 10, 23, 24). Klinički farmakolozi ne izdaju potvrde o izuzeću od cijepljenja, već procjenjuju koliko su određene skupine cjepiva sigurne za pacijenta, odnosno koje skupine treba izbjegavati. Mnogi pacijenti su upućeni na pregled kako bi dobili potvrdu o izuzeću od cijepljenja, što znači da uopće nisu upoznati s protokolom i razlikama između vrsta pojedinih cjepiva. Postojanje kontraindikacije za cijepljenje utvrđeno je malom broju pacijenata, uglavnom onima koji su upućeni zbog sumnje na neki oblik nuspojave na prethodno primljenu dozu cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa. Iz toga proizlazi zaključak kako je veliki broj pacijenata nepotrebno upućen u Ambulantu za kliničku farmakologiju. Navedeno pokazuje značaj ovoga istraživanja te potrebu za više sličnih istraživanja u budućnosti, većem obrazovanju pacijenata, ali i medija. Javnost bi trebalo bolje informirati o samim cjepivima, njihovim korisnim i štetnim učincima, te jasnije uputiti gdje i kako pronaći točne i provjerene izvore informacija.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Glavni razlozi upućivanja ispitanika u Ambulantu za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek jesu sumnja na nuspojave na cjepivo protiv COVID-19 bolesti, atopijska dijateza, preosjetljivost na brojne lijekove, različiti poremećaji koagulacije.
- Najčešće uputne dijagnoze, koje ne predstavljaju aktualnu kontraindikaciju za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti, jesu atopijska dijateza, preosjetljivost na brojne lijekove i različiti poremećaji koagulacije.
- Postoji značajna povezanost između procjene o postojanju kontraindikacije za cijepljenje i spola, te postojanja preosjetljivosti na druga cjepiva. Značajna povezanost s dobi, komorbiditetima i preosjetljivošću na ostale alergene nije uočena.
- Za ljude s određenim komorbiditetima, kao što su trombofilija i atopijska dijateza, preporučena je primjena mRNA ili proteinskih cjepiva.
- Među upućenim pacijentima većinu čine žene, podjednak je udio mlađeg i starijeg stanovništva.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati koji su glavni razlozi upućivanja pacijenata kliničkom farmakologu na procjenu postoje li kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19, koje uputne dijagnoze su procijenjene kao kontraindikacije, ispitati povezanost procjene kliničkog farmakologa s prikupljenim obilježjima ispitanika, ispitati koja su cjepiva sigurnija za ljude s određenim komorbiditetima i ispitati demografske karakteristike ispitanika.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

Materijal i metode: Istraživanje je provedeno na 137 ispitanika upućenih radi procjene postoje li kontraindikacije za cijepljenje protiv bolesti COVID-19. Iz BIS-a su prikupljena sljedeća obilježja: dob, spol, uputna dijagnoza, komorbiditeti, postojanje preosjetljivosti na druge alergene, lijekovi koje ispitanik koristi, status cijepljenja prije i poslije pregleda.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo 108 (78,8 %) žena i 29 (21,2 %) muškaraca. Najčešće uputne dijagnoze su sumnja na nuspojavu na prethodno primljeno cjepivo protiv COVID-19 bolesti, postojanje preosjetljivosti na druge alergene, poremećaji koagulacije. Postoji povezanost između preporuka kliničkog farmakologa i sumnje na nuspojavu kao uputnu dijagnozu, preosjetljivosti na druga cjepiva, spola. Ispitanicima s određenim komorbiditetima preporučena su mRNA i proteinska cjepiva.

Zaključak: Temeljem rezultata istraživanja može se zaključiti kako su ispitanici s kontraindikacijom za cijepljenje u najvećem broju razvili nuspojavu na prethodno primljenu dozu tog cjepiva. Ostale najčešće uputne dijagnoze ne predstavljaju kontraindikaciju.

Podjednak je udio mlađih i starijih ispitanika, a najviše je žena. Pacijentima s atopijskom dijatezom i trombofilijom preporučena su mRNA ili proteinska cjepiva. Postoji povezanost između preporučenog testiranja na pomoćne sastojke cjepiva i postojanja preosjetljivosti na druga cjepiva.

Ključne riječi: COVID-19 bolest; cijepljenje; kontraindikacije

8. SUMMARY

Title: The role of a clinical pharmacologist in assessment of contraindications for vaccination against COVID-19

Objectives: The objectives of this study were to examine the main reasons for referring patients to a clinical pharmacologist to assess whether there are contraindications to vaccination against COVID-19, which referral diagnoses were assessed as potential contraindications, to examine the relationship between the clinical pharmacologist's recommendations and the collected characteristics of the patients, to examine which vaccines are safer for people with certain comorbidities, and to examine the demographic characteristics of the patients.

Study Design: This is a cross-sectional study with historical data.

Material and Methods: The study was conducted on 137 patients referred for the purpose of assessing whether there are contraindications to vaccination against COVID-19. The following characteristics were collected from the Hospital Information System: age, sex, referral diagnosis, comorbidities, hypersensitivity to other allergens, medications used by the patient, and the vaccination status before and after the examination.

Results: The study included 108 (78.8%) women and 29 (21.2%) men. The most common referral diagnoses were the following: suspected side effects of previously received vaccine against COVID-19, hypersensitivity to other allergens, and coagulation disorders. The results indicate a connection between the recommendations of the clinical pharmacologist and the suspected side effects as the referral diagnosis, hypersensitivity to other vaccines and sex. The patients with certain comorbidities were recommended mRNA and protein vaccines.

Conclusion: Based on the results of the research, it can be concluded that the majority of the patients with a contraindication to vaccination developed a side effect to a previously received dose of this vaccine. Other common referral diagnoses are not a contraindication. The share of younger and older patients is equal, and most of them are women. The patients with atopic diathesis and thrombophilia were recommended mRNA or protein vaccines. There is a relation between the recommended testing for vaccine excipients and hypersensitivity to other vaccines.

Keywords: contraindications; COVID-19; vaccination

9. LITERATURA

1. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. *Journal of Translational Medicine*; 2020;18(1).
2. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Dostupno na adresi: <https://covid19.who.int/>. Datum pristupa: 9. 5. 2022.
3. Worldometer. Croatia COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer. Dostupno na adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/croatia/>. Datum pristupa: 9. 5. 2022.
4. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*. *Postgraduate Medical Journal*; 2021;97(1147):312–20.
5. Peršec J, Šribar A. Specific aspects of respiratory support in COVID-19 patients. *Liječnički vjesnik*. *Liječnički vjesnik*; 2020;142(3-4).
6. Solis Moreira J. Medical News Today. COVID-19 vaccine: How was it developed so fast?. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/how-did-we-develop-a-covid-19-vaccine-so-quickly>. Datum pristupa: 9. 5. 2022.
7. EMA. COVID-19 vaccines. European Medicines Agency. 2021. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>. Datum pristupa: 25. 5. 2022.
8. CDC. COVID-19 Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/distributing/steps-ensure-safety.html>. Datum pristupa: 9. 5. 2022.
9. Bok K, Sitar S, Graham BS, Mascola JR. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity*. *Immunity*; 2021;54(8):1636–51.
10. HALMED. Informacije o odobrenim cjepivima. COVID-19: HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/HALMED>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.

11. EMA. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). European Medicines Agency. 2021. Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>.
Datum pristupa: 7. 5. 2022.
12. European Medicines Agency. Comirnaty: European public assessment report: Product information. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 5.5.2022.
13. European Medicines Agency. Spikevax: European public assessment report: Product information. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 5.5.2022.
14. EMA. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen). European Medicines Agency. 2021. Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.
15. European Medicines Agency. Janssen: European public assessment report: Product information. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf. Datum pristupa: 5.5.2022.
16. EMA. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). European Medicines Agency. 2021. Dostupno na:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.
17. European Medicines Agency. Vaxzevria: European public assessment report: Product information. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 5.5.2022.
18. HALMED. Informacije o cjepivu Nuvaxovid - Informacije o odobrenim cjepivima. COVID-19: HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Informacije-o-cjepivu-Nuvaxovid/>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.
19. HALMED. Odgovori na najčešća pitanja - COVID-19. COVID-19: HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/kada-je-nuvaxovid-stavljen-u-promet>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.

20. European Medicines Agency. Vaxzevria: European public assessment report: Product information. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 7. 5. 2022.
21. EMA. Safety of COVID-19 vaccines. European Medicines Agency. 2021. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>. Datum pristupa: 25. 5. 2022.
22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Informacije o cijepljenju cjepivom COVID-19 AstraZeneca. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/informacije-o-cijepljenju-cjepivom-covid-19-astra-zeneca/>. Datum pristupa: 7. 5. 2022.
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Obavijest o atopijskim i alergijskim kontraindikacijama za cijepljenje protiv bolesti COVID-19. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/obavijest-o-atopijskim-i-alergijskim-kontraindikacijama-za-cijepljenje-protiv-bolesti-covid-19/>. Datum pristupa: 5.5.2022.
24. CDC. Clinical Guidance for COVID-19 Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention . 2022. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>. Datum pristupa: 5.5.2022.
25. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*. *European Journal of Epidemiology*; 2020;35(12):1123–38.
26. Eberhardt CS, Siegrist C. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19?. *Pediatric Allergy and Immunology*. *Pediatric Allergy and Immunology*; 2021;32(1):9–16.
27. Kim M-A, Lee YW, Kim SR, Kim J-H, Min TK, Park H-S, i sur.. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. *Allergy, Asthma & Immunology Research*; 2021;13(4):526. cijepljenje ljudi s atopijskom dijatezom
28. Li L, Robinson LB, Patel R, Landman AB, Fu X, Shenoy ES, i sur. Association of Self-reported High-Risk Allergy History With Allergy Symptoms After COVID-19 Vaccination. *JAMA Network Open*. *JAMA Network Open*; 2021;4(10):e2131034.

29. Platelet Disorder Support Association. For People with ITP - Coronavirus (COVID-19). Dostupno na: <https://pdsa.org/covid-19>. Datum pristupa: 6. 5. 2022.
30. North American Thrombosis Forum. COVID-19 Vaccine Update: Your Questions Answered. North American Thrombosis Forum. 2021 Dostupno na: <https://thrombosis.org/2021/04/covid-19-vaccine-update-your-questions-answered/>. Datum pristupa: 6. 5. 2022.
31. National Kidney Foundation. COVID-19 vaccine and treatments for people with kidney disease. National Kidney Foundation. 2020. Dostupno na: <https://www.kidney.org/coronavirus/vaccines-kidney-disease>. Datum pristupa: 6. 5. 2022.
32. American College of Rheumatology Guidelines. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Rheumatic Diseases Summary. Dostupno na: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>. Datum pristupa: 6. 5. 2022.
33. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, i sur.. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2021;80(10):1330–8.
34. Verstappen GM, De Wolff L, Arends S, Heiermann H-M, Van Sleen Y, Visser A, i sur. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccination in patients with primary Sjögren’s syndrome. *RMD Open*. *RMD Open*; 2022;8(1):e002265.
35. Farina A, Falso S, Cornacchini S, Spagni G, Monte G, Mariottini A, i sur. Safety and tolerability of SARS-Cov-2 vaccination in patients with myasthenia gravis: A multicenter experience. *European Journal of Neurology*. *European Journal of Neurology*; 2022.
36. Paschou SA, Karalis V, Psaltopoulou T, Vasileiou V, Charitaki I, Bagratuni T, i sur.. Patients With Autoimmune Thyroiditis Present Similar Immunological Response to COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccine With Healthy Subjects, While Vaccination May Affect Thyroid Function: A Clinical Study. *Frontiers in endocrinology*; 2022;13:840668.
37. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=238468. Datum pristupa: 9. 5. 2022.

38. Hennig V, Schuh W, Neubert A, Mielenz D, Jäck H-M, Schneider H. Increased risk of chronic fatigue and hair loss following COVID-19 in individuals with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2021;16(1).
39. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
40. Koronavirus.hr: Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Od 06.11. ograničenja za okupljanja, a od 15.11. COVID potvrde u državnim i javnim službama, uključujući i škole. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/od-06-11-ogranicenja-za-okupljanja-a-od-15-11-covid-potvrde-u-drzavnim-i-javnim-slu%C5%BEbama-uklju%C4%8Dujuci-i-skole/992>
Datum pristupa: 27. 5. 2022.
41. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. *International Journal of Molecular Sciences*; 2020;21(4):1535.
42. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*. *The Lancet Infectious Diseases*; 2010;10(5):338–49.
43. Aksoyalp ZŞ, Nemitlu-Samur D. Sex-related susceptibility in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Proposed mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2021 Dec 5;912:174548.
44. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int*. 2021 Jul;70(3):313–8.
45. Keil J, Brendler V, Sachse C, Zülke A, Zeynalova S, Engel C, i sur. [Gender-Specific Differences in the Utilization of Health Care Services in an Urban Population Sample]. *Gesundheitswesen Bundesverb Ärzte Öffentlichen Gesundheitsdienstes Ger*. 2020 Mar;82(3):e17–23.
46. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol*. 2000 Jun;16(6):511–8.
47. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. *Revista Panamericana de Salud Pública*. *Revista Panamericana de Salud Pública*; 2002;11(5-6):365–73.

48. Rzymiski P, Zeyland J, Poniedziałek B, Małecka I, Wysocki J. The Perception and Attitudes toward COVID-19 Vaccines: A Cross-Sectional Study in Poland. *Vaccines*. *Vaccines*; 2021;9(4):382.
49. Cardoso BK, Farinha SM, Martins M, Lobão B, Tomaz E, Inácio F. Penicillin Allergy: The Impact of a False Diagnosis. *Acta Médica Portuguesa*. *Acta Médica Portuguesa*; 2019;32(11):734
50. Kaminsky LW, Dalessio S, Al-Shaikhly T, Al-Sadi R. Penicillin Allergy Label Increases Risk of Worse Clinical Outcomes in COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 2021;9(10):3629–37.e2.
51. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv COVID-19: Najčešća pitanja i odgovori Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>. Datum pristupa: 26. 5. 2022.
52. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. COVID-19 vaccination & hereditary angioedema. Dostupno na: <https://www.aaaai.org/Allergist-Resources/Ask-the-Expert/Answers/2021/covid-hereditary-angioedema>. Datum pristupa: 28. 5. 2022.
53. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 vaccination and the risk of swellings in patients with hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 2021;9(11):4156–8.
54. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. *eClinicalMedicine*; 2020;29-30:100639.
55. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *OSF Storage*. 2021. Dostupno na: <https://osf.io/a9jdd/>. Datum pristupa: 27. 5. 2022.
56. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, i sur. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833–9.
57. Wang Y, Yang Y, Ren L, Shao Y, Tao W, Dai X jian. Preexisting Mental Disorders Increase the Risk of COVID-19 Infection and Associated Mortality. *Front Public Health*. 2021 Aug 9;9:684112.

58. Veronese N, Smith L, Barbagallo M, Giannelli G, Caruso MG, Cisternino AM, i sur. Neurological diseases and COVID-19: prospective analyses using the UK Biobank. *Acta Neurologica Belgica*. *Acta Neurologica Belgica*; 2021;121(5):1295–303.
59. Mediatelly. ATK klasifikacija – Mediatelly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/atcs>. Datum pristupa: 28. 5. 2022.
60. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, i sur. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 2021;9(10):3546–67.
61. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*; 2021;70(2):46–51.
62. Maltezou HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A. Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022 Jan 21;40(2):183–6.
63. National Foundation for Ectodermal Dysplasias. Research Shows Effects of COVID-19 with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia – NFED. National Foundation for Ectodermal Dysplasias. 2021 Dostupno na: <https://www.nfed.org/blog/research-shows-effects-covid-19-with-hypohidrotic-ectodermal-dysplasia/>. Datum pristupa: 28. 5. 2022.
64. Van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *International Journal of Infectious Diseases*. *International Journal of Infectious Diseases*; 2021;111:169–71.
65. Palanivel JA. Herpes zoster after COVID-19 vaccination—Can the vaccine reactivate latent zoster virus?. *Journal of Cosmetic Dermatology*. *Journal of Cosmetic Dermatology*; 2021;20(11):3376–7.
66. Préta L, Contejean A, Salvo F, Treluyer J, Charlier C, Chouchana L. Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). *British Journal of Clinical Pharmacology*. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 2022.

67. Kelam I, Dilica K. Bioetički aspekti utjecaja teorija zavjere na borbu protiv pandemije COVID-19 u Hrvatskoj. *JAHN. JAHN*; 2021;12(2):285–306.
68. Aw J, Seng JJB, Seah SSY, Low LL. COVID-19 Vaccine Hesitancy—A Scoping Review of Literature in High-Income Countries. *Vaccines*. *Vaccines*; 2021;9(8):900.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Eleonora Strujić

Datum i mjesto rođenja: 25. 04. 1997. , Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Bosutsko naselje 38, 31 000 Osijek, Republika Hrvatska

Telefon: +385 91 732 49 17

e-adresa: estrujicc@gmail.com; estrujic@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola Dobriše Cesarića, Osijek, Republika Hrvatska

2012. – 2016. III. gimnazija Osijek, Osijek, Republika Hrvatska

2016. – 2022. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Osijek, Republika Hrvatska

NAGRADE

2020. Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju

2021. Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti

ČLANSTVA

2021. – 2022. Članica Znanstvenog odbora osječkog studentskog kongresa „OSCON“

STRUČNE AKTIVNOSTI

2018. Vođenje radionice na osječkom Tjednu mozga

2018. – 2020. Demonstratura na kolegiju Temelji neuroznanosti

2019. Volontiranje na osječkom studentskom kongresu „OSCON“

2019. – 2020. Demonstratura na kolegiju Farmakologija

2020. Držanje predavanja na osječkom Tjednu mozga

2021. – 2022. Aktivno sudjelovanje na osječkom studentskom kongresu „OSCON“