

### 11.3 Je li vakcina Astra Zeneca (Vaxzevria) sigurna i efikasna za upotrebu kod ljudi starijih od 65 godina?

Treća faza američkog kliničkog ispitivanja AstraZenecine vakcine Vaxzevria<sup>1</sup> pokazala je povoljnu reaktogenost i sveukupni sigurnosni profil. Vakcina se dobro podnosila, a nezavisni odbor za nadzor sigurnosti podataka (DSMB) nije utvrdio nikakve sigurnosne probleme vezane za vakcinu. Odbor DSMB je proveo specifičan pregled pojava tromboze kao i cerebralne venske sinusne tromboze (CVST), uz pomoć nezavisnog neurologa. DSMB nije utvrdio povećani rizik od tromboze ili događaja koje karakterizira tromboza među 21.583 učesnika koji su primili bar jednu dozu vakcine. U ovom ispitivanju specifičan pregled nije pronašao slučajeve cerebralne venske sinusne tromboze (CVST).

Strateška savjetodavna grupa eksperata za imunizaciju (SAGE), savjetodavna grupa SZO, preporučuje vakcinu za sve odrasle osobe starije od 18 godina, uključujući i starije od 65 godina. Slično tome, Evropska agencija za lijekove (EMA) nije utvrdila gornju starosnu granicu.

Osim toga, stvarni podaci o masovnoj primjeni vakcine koji dolaze iz Ujedinjenog Kraljevstva pokazuju visoku efikasnost u sprečavanju srednjih i teških oblika bolesti bez obzira na starost, sličnu vakcini Pfizer-BioNTech. Konkretno, podaci iz Škotske<sup>2</sup> pokazali su efikasnost u sprečavanju hospitalizacije od 94% (95% CI 73-99) (sa sličnim stopama kad se podaci ograniče na populaciju starosti 80 i više godina (81%; 95% CI 65-90, 28-34 dana nakon vakcinisanja)) a podaci iz Ujedinjenog Kraljevstva u cjelini<sup>3</sup> pokazali su efikasnost od 80,4% (95% CI: 36,4-94,5) za vakcinu AZ, s medijanom starosti od 88 godina; dok je efikasnost vakcine Pfizer bila 71,4% (95% CI: 46,5-90,6), a medijan starosti 87 godina.

### 11.4 Je li Vaxzevria, vakcina Oxford-Astra Zeneca sigurna?

Evropska agencija za lijekove (EMA) preporučila je davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet vakcine Oxford-AstraZeneca protiv COVID-19 za sprečavanje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) kod osoba starijih od 18 godina i starijih bez gornje starosne granice. SZO je na sličan način uvrstila vakcinu na Listu za hitnu upotrebu.

U posljednje vrijeme zabilježeni su rijetki slučajevi ozbiljne tromboze i trombocitopenije, od kojih se neki predstavljaju kao mezenterijalna venska ili tromboza cerebralnih vena/cerebralnih venskih sinusa, kod osoba koje su nedavno primile vakcinu protiv COVID-19 Oxford - AstraZeneca, uglavnom u roku od 14 dana nakon vakcinacije. Većina izvještaja odnosila se na žene mlađe od 55 godina, iako neki od njih mogu odražavati veću izloženost takvih osoba zbog ciljanja određenih populacija za kampanje vakcinacije u različitim državama članicama. Nakon pregleda podataka više od 25 milijuna vakcinisanih ljudi, EMA je zaključila da vakcina nije povezana s povećanjem ukupnog rizika od nastanka krvnih ugrušaka (tromboembolijskih događaja) kod onih koji je prime. Međutim, Vaxzevria možda može biti povezana sa vrlo rijetkim slučajevima specifičnih pojava embolije i tromboze, uključujući diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i trombozu cerebralnih venskih sinusa u kombinaciji s niskim nivoom krvnih pločica (trombocitopenija) i s tim povezanim krvarenjima. Iako Agencija nastavlja istraživati ovu moguću

<sup>1</sup> Clinicaltrials.gov. III faza randomizirane dvostruko slijepe placebo kontrolirane multicentrične studije na odraslima za utvrđivanje sigurnosti, djelotvornosti i imunogenosti AZD1222, nereplicirajuće vektorske vakcine ChAdOx1, za sprečavanje COVID-19. [Online] Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746?term=NCT04516746&draw=2&rank=1>. Pristupljeno: mart 2021.

<sup>2</sup> Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, et al. Efikasnost prve doze COVID-19 vakcine protiv slučajeva prijema u bolnicu u Škotskoj: Nacionalna prospektivna kohortna studija na 5,4 miliona ljudi. Dostupno na SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264>

<sup>3</sup> Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Procjena efikasnosti vakcinacije BNT162b2 i ChAdOx1nCoV-19 protiv COVID-19 u prevenciji hospitalizacija starijih i nemoćnih odraslih osoba: Jednocentralna studija negativne kontrolne studije slučaja. Dostupno na SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3796835> ili <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3796835>

povezanost s vrlo rijetkim teškim tromboembolijskim događajima i trombocitopenijom, koji se javljaju u manje od 1 na milion vakcinisanih do danas, upozorenje na ovu vrlo rijetku pojavu uključeno je u informacije o proizvodu. Unatoč tome, EMA smatra da korist od ove vakcine premašuje rizik ove nuspojave i da se vakcinacija treba normalno nastaviti<sup>4</sup>.

Zdravstveni radnici trebaju dobro pripaziti na znakove i simptome tromboembolije i/ili trombocitopenije. Osobama koje su primile vakcinu treba savjetovati da odmah potraže pomoć ljekara ako se nakon vakcinacije pojave simptomi kao što je otežano disanje, bol u prsima, oticanje nogu, uporan bol u stomaku. Uz to, svako s neurološkim simptomima, uključujući jake ili uporne glavobolje i zamagljen vid nakon vakcinacije, ili koji nakon nekoliko dana primijeti modrice na koži (petehije) udaljene od mjesta gdje je vakcinisan, treba potražiti hitnu medicinsku pomoć.

### **11.5 Zašto neke zemlje nisu nastavile kampanje vakcinacije AstraZenecom (Vaxzevria) unatoč tome što SZO, EMA i druga regulatorna tijela preporučuju njenu daljnju upotrebu nakon istraživanja potencijalnih nuspojava?**

Potezi koje su neke zemlje povukle u smislu privremenog obustavljanja ili ograničavanja primjene vakcine Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria) na određene starosne grupe uglavnom se zasnivaju na izoliranim izvještajima – manje od 1 do nekoliko slučajeva na milion doza datih do danas – cerebralne sinusne venske ili mezenterijalne venske tromboze koja se javlja zajedno s trombocitopenijom (smanjen broj trombocita) nedugo nakon vakcinacije. Ova vrsta tromboze može nastati i prirodno, bez vakcinacije, a može se javiti i usljed bolesti COVID-19. EMA je ovu rijetku neželjenu pojavu dovela u vezu s vakcinom i istraživanje se nastavlja. Međutim, EMA je zaključila da korist od ove vakcine premašuje rizik od ove nuspojave i da se vakcinacija treba normalno nastaviti.

Jedan od pet hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 dobije trombozu. S druge strane, rezultati nedavno provedene treće faze američkog kliničkog ispitivanja AstraZenecine vakcine Vaxzevria<sup>1</sup> potvrđuju da je vakcina efikasna 76% (CI: 68% do 82%) protiv simptomatskog COVID-19, a 100% protiv teškog ili kritičnog oblika bolesti i hospitalizacije.

Većina zemalja je nastavila vakcinaciju i i dalje koriste vakcinu Oxford-AstraZeneca. Neke zemlje su ograničile njenu upotrebu na određene starosne grupe ili odlučile da im treba više vremena za nastavak istraživanja. Te zemlje možda imaju pristup drugim vakcinama protiv COVID-19 za nastavak vakcinacije.

### **11.6 Jesu li osobe kod kojih je došlo do cerebralne venske tromboze nakon vakcinacije AstraZenecom (Vaxzevria) imale neke hronične bolesti ili faktore rizika?**

Kod osoba kod kojih je došlo do cerebralne venske tromboze nakon vakcinacije AstraZenecom nisu utvrđene hronične bolesti a ni jedna hronična bolest do sada nije predstavljala kontraindikaciju niti zahtijevala mjere opreza prilikom vakcinacije AstraZenecom. Rijetki problemi zgrušavanja, poput cerebralne venske tromboze, češći su među trudnicama ili ženama nakon porođaja. Ostali faktori rizika za takve događaje uključuju nedavni početak uzimanja oralnih kontraceptivnih sredstava, sepsu, karcinom i postojanje hronične bolesti koja povećava sklonost stvaranju ugrušaka kao što je manjak faktora V Leiden ili lupus. Međutim, ni jedna od tih bolesti ili stanja nije kontraindikacija za vakcinaciju protiv COVID-19.

### **11.7 Koji su rani signali potencijalnih događaja zgrušavanja krvi nakon imunizacije kojih bi ljudi trebali biti svjesni?**

Do marta 2021., u Evropi je administrirano više od 20 miliona vakcina AstraZeneca a u Indiji više od 27 miliona vakcine Covishield (vakcina AstraZeneca koju po licenci proizvodi Indijski Institut za serume). U

---

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

vrlo rijetkim slučajevima, zabilježeni su neobični krvni ugrušci u roku od 14 dana od primanja vakcine. Nije sigurno da ih je uzrokovala vakcinacija. Međutim, važno je pripaziti na sljedeće simptome ako se pojave nakon vakcinacije: otežano disanje, bol u prsima, oticanje nogu i uporan bol u stomaku. Uz to, svako s neurološkim simptomima, uključujući jake ili uporne glavobolje ili zamagljen vid nakon vakcinacije, ili koji nakon nekoliko dana primijeti modrice na koži (petehije) udaljene od mjesta gdje je vakcinisan, treba potražiti hitnu medicinsku pomoć.

#### **6.10 Postoje li neke hronične hematološke bolesti koje bi bile kontraindikacija za vakcinaciju protiv COVID-19?**

Trenutno nije indicirano ograničenje upotrebe vakcine kod pacijenata sa faktorima rizika za trombozu. Zabilježeni su vrlo rijetki (manje od jednog na milion do danas vakcinisanih) slučajeva ozbiljne tromboze povezane sa trombocitopenijom, ponekad sa krvarenjem i diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, uključujući nekoliko slučajeva tromboze cerebralnih venskih sinusa. Većina se dogodila u roku od 14 dana nakon vakcinacije. S obzirom na ukupni broj slučajeva, činjenicu da se radi o vrlo rijetkoj pojavi i vjerovatnom vremenskom odnosu, EMA je utvrdila da ti rijetki slučajevi mogu biti moguća nuspojava vakcine i predmet su posebne pažnje ljekara. Osnovni uzrok i mehanizmi koji su uključeni u takve događaje tek se trebaju utvrditi. Međutim, znamo da je bolest COVID-19 sama po sebi povezana s porastom pojava tromboze i da su takvi događaji dokumentirani kod pacijenata sa asimptomatskim oblikom bolesti COVID-19<sup>5,6,7</sup>; takođe smo vidjeli da slična stanja može podstaknuti imunološki odgovor protiv trombocita u heparinom induciranoj trombocitopeniji, što rezultira agregacijom, trombozom i trombocitopenijom. Pa opet, čak i da je ovaj trombocitopenijski trombotički fenomen imunološke prirode, trenutno nije indicirano ograničenje upotrebe vakcine kod pacijenata s faktorima rizika za trombozu.

Vakcinisana osoba, bez obzira na korištenu vakcinu, treba nastaviti uobičajeni tretman lijekovima koje uzima (uključujući bilo koji antitrombotični tretman); i ne bi se trebalo razmatrati uzimanje bilo kojeg antitrombotika kao preventivne mjere, u okviru vakcinacije protiv COVID-19.

#### **5.14 Šta SZO i EMA misle kad kažu da koristi premašuju rizike od vakcinacije?**

SZO i EMA procijenili su dostupne podatke i utvrdili da koristi od vakcinacije, naime ogroman potencijal za sprečavanje infekcija i smanjenje smrtnosti u cijelom svijetu, nadmašuju mogući, ali vrlo mali rizik od bilo kakvog ozbiljnog neželjenog događaja nakon vakcinacije.

Konkretno, u slučaju teških tromboembolijskih događaja i povezanosti s trombocitopenijom, bez obzira na to postoji li uzročna veza sa vakcinacijom ili ne, primijećena učestalost je manja od 1 na milion do sada vakcinisanih ljudi.

#### **6.11 U prošlosti sam imao krvni ugrušak ili imam porodičnu historiju zgrušavanja krvi. Da li bih se i dalje trebao vakcinisati protiv COVID-19?**

I dalje možete dobiti bilo koju od odobrenih vakcina protiv COVID-19, uključujući vakcinu Oxford-AstraZeneca protiv COVID-19 ako ste nedavno imali krvni ugrušak, uzimali lijek za razrjeđivanje krvi ili

---

<sup>5</sup> Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Rizik od tromboembolije od COVID-19 je visok i povezan je s većim rizikom od smrtnosti: Sistematski pregled i metaanaliza. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>

<sup>6</sup> Mondal, S., Quintili, A.L., Karamchandani, K. et al. Tromboembolijska bolest kod pacijenata sa COVID-19: Kratki narativni pregled. *J Intensive Care* 8, 70 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00483-y>

<sup>7</sup> Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Novi dokazi o trombotičkom sindromu COVID-19 imaju implikacije na liječenje. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:581-9. doi:10.1038/s41584-020-0474-5. <https://www.nature.com/articles/s41584-020-0474-5>

imate porodičnu historiju zgrušavanja krvi. Ne morate otkazati ili odgoditi vakcinaciju. Takođe ne biste trebali primati nikakav antitrombocitni ili antikoagulantni tretman u danima prije ili nakon vakcinacije ako ga ljekar prethodno nije propisao zbog vaše bolesti. Vakcinisana osoba, bez obzira na korištenu vakcinu, treba nastaviti uobičajeni tretman lijekovima koje uzima (uključujući bilo koji antitrombocitni tretman). Kao i svako ko dobije vakcinu, trebate pripaziti na sljedeće simptome i potražiti hitnu medicinsku pomoć ako se nakon vakcinacije pojave neki znakovi ili simptomi zgrušavanja krvi: otežano disanje, bol u prsima, oticanje nogu i uporan bol u stomaku. Uz to, svako s neurološkim simptomima, uključujući jake ili uporne glavobolje ili zamagljen vid nakon vakcinacije, ili koji nakon nekoliko dana primijeti modrice na koži (petehije) udaljene od mjesta gdje je vakcinisan, treba potražiti hitnu medicinsku pomoć.

#### **6.12 Koristim jednu od metoda hormonske kontracepcije (oralne kontraceptive, subdermalni implantat, flastere na koži ili vaginalni prsten), da li da prekinem ovaj tretman prije ili nakon primanja vakcina AstraZeneca?**

Iako je istina da hormonalni kontraceptivi imaju pridruženi rizik od pojava tromboze, povlačenje ovih metoda ne preporučuje se ni u jednoj fazi procesa vakcinacije protiv COVID-19 bilo kojim trenutno dostupnim vakcinama.

#### **11.8 Primio sam vakcinu AstraZeneca i boli me glava, trebam li se hitno obratiti svom ljekaru?**

Glavobolja je jedan od najčešćih simptoma koji se može pojaviti nakon primjene bilo koje vakcine, ne samo vakcine protiv COVID-19. Umor, mijalgija i drhtavica su takođe česti. Općenito, ovi simptomi popuštaju u prvih 24-48 sati nakon vakcinacije sa ili bez specifičnog tretmana, tako da nije potrebna neposredna konsultacija s ljekarom.

Ako je glavobolja intenzivna, traje duže od 3 dana, povećava se kretanjem ili ležeći i ne jenjava uzimanjem uobičajenih analgetika, ili ako je popraćena vaskularnim lezijama na koži (petehije, hematomi), trebala bi biti razlog hitne konsultacije u najbližem domu zdravlja.

#### **11.9 Mogu li trudnice primiti vakcinu AstraZeneca (Vaxzevria) protiv COVID-19?**

Vakcinacija se trudnicama ne preporučuje zbog nedostatka specifičnih podataka. Trudnice bi se trebale vakcinisati samo ako korist od vakcinacije premašuje potencijalni rizik od vakcine. Trudnica bi se trebala posavjetovati sa svojim ljekarom prije vakcinisanja protiv COVID-19. To je slučaj i sa vakcinacijom vakcinom AstraZeneca. Nema indikacija za provođenje testa na trudnoću prije vakcinacije. U slučaju nenamjerne vakcinacije tokom trudnoće, prekid trudnoće nije indiciran.

#### **11.10 Ako se vakcinacija Astra Zenecom (Vaxzevria) potencijalno može povezati s rijetkim pojavama zgrušavanja krvi, je li bolje pričekati da se vakcinišem protiv COVID-19 dok ne bude dostupna neka druga vakcina?**

Sigurnije je bez odlaganja prihvatiti vakcinu koje nude nacionalne vlasti kako bi se što prije stekla zaštita od COVID-19.

Prije nego što odobri vakcinu za upotrebu u nekoj zemlji, nacionalno regulatorno tijelo pažljivo je procjenjuje na osnovu kvaliteta, efikasnosti i sigurnosti. AstraZenecu je pregledala i odobrila SZO, Evropska agencija za lijekove (EMA) i mnoge zemlje širom svijeta. SZO i EMA takođe su nedavno pregledali dostupne podatke o sigurnosti nakon 20 miliona doza primijenjenih u Europi i ponovno zaključili da koristi od vakcine premašuju potencijalne rizike od nuspojava, te da vakcina nudi visoku zaštitu od teškog oblika bolesti COVID-19.

Globalne zalihe vakcina protiv COVID-19 još uvijek su ograničene i nisu dovoljne da zadovolje potražnju. U većini, ako ne i svim zemljama, u ovom trenutku nije moguće ponuditi ljudima da biraju vakcine protiv COVID-19.

### 3.7 Zašto je potrebno primiti drugu dozu nekih vakcina protiv COVID-19?

Potrebne su dvije doze vakcine kako bi se osigurala maksimalna zaštita. Dodatna zaštita koju nudi druga doza vrlo je važna kako bi se stvorilo snažno imunološko pamćenje, povećala količina antitijela, ali i njegova avidnost i sposobnost neutralizacije. Druga doza ne samo da će smanjiti šansu da teško obolite, već će i produžiti ovu zaštitu na duži period.

### 7.3 Što ako druga doza AstraZeneca nije dostupna jer je program obustavljen ili nema dovoljno zaliha?

Preporučuje se da sve vakcinisane osobe dobiju dvije doze. Ako se primjena druge doze nenamjerno odgodi duže od 12 sedmica, treba je dati što je prije moguće. Nema dokaza o međusobnoj zamjenjivosti različitih COVID-19 vakcina, iako su studije u toku. Stoga, treba uložiti sve napore kako bi upotpunili raspored vakcinacije istom vakcinom. Preporuke se mogu ažurirati čim postanu dostupne dodatne informacije o međusobnoj zamjenjivosti.

### 11.11 Šta je protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom (VIPIT)?

Ujedinjeno Kraljevstvo, Evropska unija i skandinavske zemlje prijavile su rijetke slučajeve tromboze vena cerebralnog sinusa (CSVT) i trombocitopenije kod pacijenata koji su primili AstraZeneca vakcinu protiv COVID-19 u prethodnih 4 do 20 dana<sup>8</sup>. To je rijetka pojava, javlja se u rasponu od 1 na svakih 125.000 do 1 na 1 milion ljudi<sup>9,10</sup>; a većina slučajeva dogodila se kod žena mlađih od 55 godina, jer su ove zemlje koristile većinu svojih početnih zaliha vakcina AstraZeneca u ovoj starosnoj grupi pa su možda zato prezastupljene<sup>9</sup>.

Institut Paul Ehrlich opisao je da pogođene osobe u Njemačkoj imaju antitijela koja induciraju masivnu aktivaciju trombocita, smanjujući broj trombocita i uzrokujući trombozu<sup>10</sup>. Ova pojava oponaša heparinom induciranu trombocitopeniju (HIT), no ne zahtijeva heparin kao okidač. Međutim, budući da je VIPIT imunološki posredovan, osoba sa trombofilijom, porodičnom historijom krvnih ugrušaka ili ličnom historijom arterijskih ili venskih ugrušaka vjerovatno ne bi imala povećan rizik od VIPIT-a. U skladu s tim, nema novih kontraindikacija za primanje vakcine AstraZeneca.

U slučaju sumnje na VIPIT, preporučeni tretman može biti sličan onome kod HIT-a, to je intravenski gamaglobulin i antikoagulansi koji nisu heparinski derivati.

---

<sup>8</sup> Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom VIPIT nakon vakcinacije AstraZenecom protiv COVID-19. Naučni sažeci Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>

<sup>9</sup>PINHO AC. COVID-19 AstraZeneca vakcina protiv COVID-19: koristi su i dalje veće od rizika, uprkos mogućoj povezanosti sa rijetkim krvnim ugrušcima s niskim trombocitima. Evropska agencija za lijekove. Objavljeno 18. marta 2021. Pristupljeno 31. marta 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

<sup>10</sup> Ažurirana izjava GTH o vakcinaciji vakcinom AstraZeneca protiv COVID-19 od 22. marta 2021. Objavljeno 18. marta 2021. Pristupljeno 31. marta 2021. [https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH\\_Stellungnahme\\_AstraZeneca\\_3\\_24\\_2021.pdf](https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_24_2021.pdf)